

NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU TIÊN PHÁT Ở TRẺ TỪ 1 THÁNG ĐẾN 24 THÁNG TUỔI TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Mạnh¹, Nguyễn Thị Mai Hương¹, Dương Bá Trực¹

TÓM TẮT

Xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát (XHGTCTP) là bệnh hay gặp nhất trong các bệnh lý của cơ quan huyết học. Phác đồ điều trị bệnh XHGTC cho bệnh nhi dưới 2 tuổi còn khác nhau giữa các trung tâm.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát bằng corticoid ở trẻ 1- 24 tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Gồm 73 bệnh nhân được chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát từ 1 tháng - 24 tháng tuổi được điều trị bằng methyl prednisonetheo phác đồ điều trị XHGTCTP tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung Ương.

Kết quả: Đánh giá và theo dõi bệnh nhân sau 6 tháng điều trị bằng corticoid có 80,9% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 2,7% bệnh nhân đáp ứng một phần, 16,4% bệnh nhân không đáp ứng. Thời gian điều trị trung bình của nhóm nghiên cứu là $5,77 \pm 3,40$ ngày. Trong đó, thời gian nằm viện chủ yếu là 4 - 6 ngày chiếm từ 50 đến 54%.

Kết luận: Bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị bằng corticoid và thời gian nằm viện ngắn.

Từ khóa: Xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát (XHGTCTP), corticoid.

Abstract

EVALUATION THE OUTCOME OF PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA PURPURA (ITP) IN CHILDREN UNDER 2 YEARS OLD AT VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Background: Primary immune thrombocytopenia purpura (ITP) remains the most common benign hematological field in children. We have now many treatment regimes in other centers of Vietnam.

¹ Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Mạnh. Email: tranthimanh83@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/2/2019; Ngày phản biện khoa học: 01/3/2019; Ngày duyệt bài: 15/3/2019

Aim: Investigating treatment efficacy of corticosteroid in children under 2 years old with ITP at the Vietnam National Children's Hospital.

Methods: 73 children under 2 years old were diagnosed ITP at Clinical Hematology Department. They were treated by methyl prednisone as protocol with dose: 4 mg/ body weight/ 24h in 4 days.

Results: Follow up after 6 months of treatment, 80.9% of patients had complete response, the rate of a part response is 2.7%, and there were 6.4% of patients had incomplete response. The duration of treatment was 5.77 ± 3.4 days. The length stayshospital from 4 to 6 days, accounting 50-54% of total patients.

Conclusion: Overall, almost children with ITP respond completely to treatment with corticosteroid and duration time in hospital is short.

Keywords: Primary Immune Thrombocytopenia Purpura, Corticosteroid

I. CASE LÂM SÀNG

Xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát (XHGTCTP) hay còn gọi là xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn hoặc xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) là một bệnh đặc trưng bởi sự giảm số lượng tiểu cầu do tiểu cầu bị phá hủy sớm ở ngoại vi vì tự kháng thể, đời sống tiểu cầu ngắn, có kháng thể kháng tiểu cầu trong huyết tương, tăng mẫu tiểu cầu trong tủy xương. XHGTCTP là một trong những bệnh rối loạn chảy máu thường gặp nhất trong các bệnh về máu và cơ quan tạo máu, đứng đầu trong các bệnh rối loạn cầm máu. Trên thế giới tần suất ước tính khoảng 46 trường hợp mới mắc trên 100.000 trẻ em hàng năm[1]. Tại Việt Nam tần suất mắc 4 - 6 trường hợp/100.000 trẻ em. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi của trẻ em nhưng thường xảy ra nhiều nhất ở lứa tuổi từ 2 - 5 tuổi, tỷ lệ gần tương đương giữa hai giới. Biểu hiện thường cấp tính, lành tính, thuyên giảm hoàn toàn 80-90% sau 6 tháng dù có hay không điều trị. Tuy nhiên bệnh có thể để lại nhiều biến chứng nặng nề do số lượng tiểu cầu giảm như xuất huyết niêm mạc nặng, xuất huyết tiêu

hóa, xuất huyết nội sọ, có thể gây tử vong. Do đó cần phải điều trị khi số lượng tiểu cầu giảm nặng[2],[3].

XHGTCTP có thể phân thành 2 nhóm khác biệt trẻ nhỏ và trẻ lớn. Gần đây, thực tế lâm sàng cho thấy xuất huyết giảm tiểu cầu ở trẻ nhỏ có chiều hướng gia tăng, với mức độ xuất huyết thường nặng, khởi phát cấp tính rầm rộ. Bệnh có liên quan đến vấn đề nhiễm trùng, tiêm chủng hoặc bệnh lý bào thai. Bệnh viện Nhi Trung ương (BVNTW) trong nhiều năm trước đây đã có một số đề tài nghiên cứu về xuất huyết giảm tiểu cầu. Tuy nhiên sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh và thực hành điều trị XHGTCTP đã được cập nhật rất nhiều. Hơn nữa các nghiên cứu về XHGTCTP dưới 2 tuổi còn ít và việc điều trị còn chưa thống nhất giữa các bệnh viện. Năm 2013, BVNTW đã đưa ra phác đồ điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu, việc đánh giá kết quả điều trị theo phác đồ này là cần thiết. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *Nhận xét kết quả điều trị bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát bằng corticoid ở trẻ 1 - 24 tháng theo phác đồ của Bệnh viện Nhi Trung ương.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân từ 1 tháng đến 24 tháng được chẩn đoán XHGTCTP vào điều trị tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung ương trong khoảng thời gian từ tháng 8/2016 - 8/2017. Phác đồ điều trị bệnh được áp dụng tại khoa từ năm 2013 với liều Methyl prednisone: 4 mg/kg cân nặng/ngày x 4 ngày, sau đó giảm liều dần đến 7 ngày. Đánh giá kết

quả điều trị và theo dõi bệnh nhân ngoại trú đến 6 tháng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

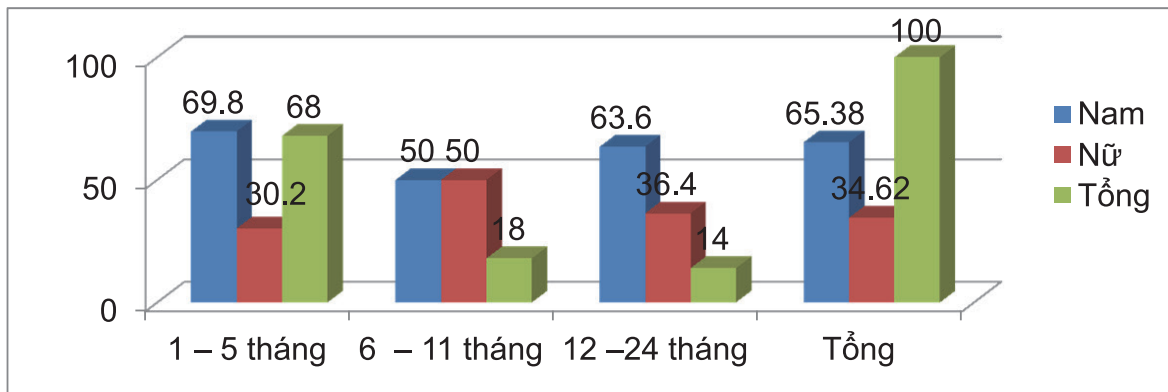
Nghiên cứu mô tả, tiến cứu. Mỗi bệnh nhân có một hồ sơ theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học.

Tiêu chuẩn chẩn đoán XHGTCTP dựa theo tiêu chuẩn của Trung tâm Huyết học và Ung thư Nhi khoa New York năm 1980.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung

Biểu đồ 1. Phân bố bệnh theo tuổi và giới



Nhận xét: Tuổi mắc bệnh hay gặp nhất từ 1 tháng đến 5 tháng chiếm 67,1%, lứa tuổi 12 tháng đến 24 tháng chiếm tỷ lệ ít nhất. Tỷ lệ nam: nữ là 1,7/1.

- Bệnh nhân thường nhập viện cao vào các tháng 1, 2, 3 (mùa xuân) và ít vào mùa hè tháng 6, 7, 8. Các đặc điểm lâm sàng hay gặp gồm: xuất huyết dạng chấm, nốt, tiếp theo là xuất huyết đa hình thái, xuất huyết dạng mảng đơn thuần ít gặp. Mức độ xuất huyết chủ yếu là độ 3, xuất huyết độ 2 và độ 4 chiếm tỷ lệ gần như nhau, chỉ có 02 bệnh nhân xuất huyết độ 1. Vị trí xuất huyết dưới da gặp ở tất cả các bệnh nhân (100%). Trong đó xuất huyết dưới da kết hợp với xuất huyết niêm mạc phổ biến nhất chiếm 75,6%, ngoài

ra có thể gặp xuất huyết dưới da kèm với xuất huyết tiêu hóa. Xuất huyết dưới da đơn thuần có 32 bệnh nhân chiếm 41%. Xuất huyết tiết niệu gặp 01 trường hợp, không có chảy máu khớp, không có trường hợp nào xuất huyết não màng não.

- Số lượng tiểu cầu khi nhập viện: Ở tất cả các nhóm tuổi đều thấy số lượng tiểu cầu khi nhập viện <10 G/1 là chủ yếu. Trong đó nhóm tuổi 12- 24 tháng (90,9%), nhóm 1 - 5 tháng (67,9%), nhóm 6 - 11 tháng (64,3%).

- Thời gian nằm viện trung bình: Thời cứu là $5,77 \pm 3.40$ ngày. Trong đó hay gặp gian điều trị trung bình của nhóm nghiên nhất là từ 4- 6 ngày.

3.2. Kết quả điều trị bằng corticoid

Bảng 1. Số lượng tiểu cầu trước điều trị, sau 3 ngày và 5 ngày điều trị

Ngày điều trị	Trước điều trị		Sau 3 ngày		Sau 5 ngày	
	n	%	n	%	n	%
Số lượng tiểu cầu						
<10G/l	49	67,1	15	20,5	9	12,3
10G/l - 19G/l	15	20,5	5	6,8	5	6,8
20G/l - 49G/l	8	11,0	11	15,1	7	9,6
50G/l - 99G/l	1	1,4	16	21,9	18	24,7
≥ 100 G/l	0	0	26	35,7	34	46,6
Tổng	73	100	73	100	73	100

Nhận xét: Sau 3 ngày và 5 ngày điều trị bằng corticoid, số lượng tiểu cầu tăng đáng kể. trước điều trị số lượng tiểu cầu <10G/l chiếm tỷ lệ 67,1%, số lượng tiểu cầu ≥ 50 G/l chiếm 1,4 % thì sau điều trị 3 ngày số lượng tiểu cầu nhóm ≥ 50 G/l là 57,6% trong đó có 35,7% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu ≥ 100 G/l. Sau 5 ngày điều trị số lượng tiểu cầu tiếp tục tăng và đạt 46,6% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu ≥ 100 G/l. Số lượng tiểu cầu <10G/l chỉ còn 12,3%.

Bảng 2. Số lượng tiểu cầu trung bình ngày vào viện và sau điều trị 3 ngày

Thời gian	SLTC trung bình	P
Ngày vào viện	$9,57 \pm 11,66/\mu\text{l}$	0,002
Sau 3 ngày	$119,61 \pm 89,26/\mu\text{l}$	

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu trung bình sau 3 ngày điều trị thấy tăng rõ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.005$

Bảng 3. Số lượng tiểu cầu trung bình sau 3 ngày và 7 ngày điều trị bằng corticoid

Thời gian	SLTC trung bình	P
Sau điều trị 3 ngày	$119,61 \pm 89,26/\mu\text{l}$	0,015
Sau điều trị 7 ngày	$224,54 \pm 164,8/\mu\text{l}$	

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu trung bình sau điều trị 7 ngày tăng rõ rệt và đạt giá trị bình thường, so với sau 3 ngày điều trị sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0.015$).

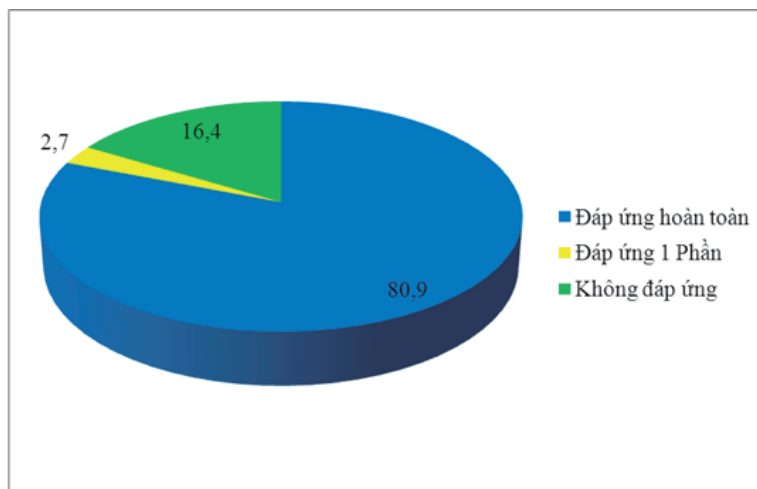
Bảng 4. Số lượng tiểu cầu trung bình sau 7 ngày và 1 tháng điều trị bằng corticoid

Thời gian	SLTC trung bình	P
Sau 7 ngày điều trị	224,54±164,8/ μ l	0,002
Sau 1 tháng điều trị	295,16±106,32/ μ l	

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu sau 1 tháng điều trị vẫn tiếp tục tăng và duy trì được ở mức độ bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$.

Theo dõi định kỳ bệnh nhân sau 6 tháng điều trị, số lượng tiểu cầu ở máu ngoại vi vẫn luôn duy trì ở mức 250/ μ l.

Biểu đồ 2. Kết quả nhóm điều trị bằng corticoid



Nhận xét: Sau điều trị bằng corticoid tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 80,9%, có 16,4% không đáp ứng và 2,7% bệnh nhân đáp ứng một phần.

IV. BÀN LUẬN

Trong 73 bệnh nhân được điều trị bằng corticoid liều 4mg/kg/ngày trong 4 ngày, giảm liều dần đến 7 ngày, theo dõi dọc đến 6 tháng chúng tôi nhận thấy: Lứa tuổi chiếm nhiều nhất trong nhóm nghiên cứu là 1 tháng - 5 tháng (chiếm 67,1%), lứa tuổi chiếm tỷ lệ ít nhất là nhóm 12 tháng - 24 tháng (chiếm 15,1%), tỷ lệ nam/nữ: 1,7/1. Kết quả này không tương đồng với phần lớn các nghiên cứu trước đó có tỷ lệ bị bệnh ở nam và nữ như nhau. Tuy nhiên chúng tôi cũng tìm thấy một số nghiên cứu trên thế giới có kết quả tương đồng như tác giả Lo C hay Farhang khi nghiên cứu

XHGTCTP ở trẻ dưới 2 tuổi cho thấy nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất là < 3 tháng tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 1,75/1[4]. So sánh lần lượt theo quá trình điều trị và theo dõi, chúng tôi thấy số lượng tiểu cầu tăng đáng kể sau 3 ngày điều trị bằng methyl prednisone, trước điều trị số lượng tiểu cầu <10G/l chiếm tỷ lệ chủ yếu (67,1%), số lượng tiểu cầu > 50G/l chiếm 1,4 % thì sau điều trị 3 ngày số lượng tiểu cầu nhóm > 50 G/l là 50%, Có 37,5 % bệnh nhân có số lượng tiểu cầu > 100G/l. số lượng tiểu cầu trung bình sau 3 ngày điều trị so với ngày vào viện tăng rõ rệt và đạt 119,61± 89,26/ μ l. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với độ

tin cậy > 95%. Điều này chứng tỏ phương pháp điều trị bằng corticoid sau 3 ngày đã cho hiệu quả đáng kể. Sau 5 ngày điều trị số lượng tiểu cầu tiếp tục tăng và đạt 50% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu > 100 G/l. Số lượng tiểu cầu <10 G/l chỉ còn 15,7%. Sau 7 ngày điều trị số lượng tiểu cầu trung bình là $224,54 \pm 164,8/\mu\text{l}$, tăng rõ rệt so với sau 3 ngày điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0.015$. Sau 1 tháng điều trị số lượng tiểu cầu trung bình là $295,16 \pm 106,32/\mu\text{l}$. Có nghĩa là số lượng tiểu cầu vẫn đạt ngưỡng giá trị bình thường. So sánh với số lượng tiểu cầu sau 7 ngày điều trị thấy sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0.02$. Theo dõi dọc liên tiếp đến tháng thứ 6 chúng tôi thu được kết quả số lượng tiểu cầu trung bình sau các tháng điều trị 2, 3, 4, 5, 6 so sánh với số lượng tiểu cầu trung bình khi nhập viện đều cao hơn rõ rệt. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$. Sau 6 tháng theo dõi điều trị nhóm bệnh nhân này có 59/73 (chiếm 80,9%) bệnh nhân đáp ứng, 2/73 (chiếm 2,7%) bệnh nhân phụ thuộc thuốc và 12/73 (chiếm 16,4%). Kết quả điều trị XHGTCTP bằng corticoid của chúng tôi cũng tương đồng với 1 số nghiên cứu khác như: Năm 1993 Blanchette nghiên cứu 53 trẻ XHGTCTP được điều trị với corticoid liều thông thường trong 7 ngày đã cho kết quả, thời gian trung bình để số lượng tiểu cầu đạt trên 50G/l là 4 ngày. Có 72% bệnh nhân đáp ứng với điều trị [5]. Theo Ozsoylus nghiên cứu ngẫu nhiên 25 trẻ XHGTCTP có số lượng tiểu cầu trung bình tại thời điểm chưa điều trị dưới 10G/l, những trẻ này được điều trị bằng corticoid liều 4mg/kg/ngày \times 4 ngày. Kết quả thấy có 22/25 bệnh nhân có số lượng tiểu cầu sau điều trị > 20G/l [6].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra rằng nhóm tuổi càng cao thì thời gian nằm viện càng kéo dài. Sự khác biệt này là có

ý nghĩa thống kê và phù hợp với nghiên cứu của Farhang (2015) và Kuhne T.

Trong 73 bệnh nhân điều trị bằng corticoid có 5 bệnh nhân có biểu hiện có tác dụng không mong muốn: 2 bệnh nhân tăng cân nhẹ, 02 bệnh nhân rối loạn giấc ngủ, 01 bệnh nhân quấy khóc nhiều. Tham khảo các nghiên cứu về tác dụng phụ của corticoid có ít các nghiên cứu về tác dụng phụ của corticoid dùng liều trung bình, ngắn ngày. Năm 2017 Aparna Jayaraman khi điều trị cho 20 bệnh nhân bằng corticoid liều 5mg/kg/ngày trong 4 ngày, sau đó giảm liều còn 2 mg/kg/ngày trong 14 ngày rồi giảm liều trong 3 tuần chỉ thấy có 7 bệnh nhân có tác dụng phụ tăng cân nhẹ, kết quả này cũng có những điểm tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Qua nghiên cứu này chúng tôi thấy được tính ưu việt của phác đồ, đầu tiên đó là giá thành điều trị rẻ, thuốc dễ kiếm nên có thể áp dụng cho các bệnh viện tuyến tỉnh thậm chí tuyến huyện. Hiệu quả điều trị cao, tác dụng không mong muốn thấp, chúng tôi gần như quan sát thấy rất ít tác dụng phụ trên các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Do đó phác đồ có thể áp dụng rộng rãi cho tất cả các bệnh viện trong cả nước

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân XHGTCTP được điều trị bằng corticoid có kết quả đáp ứng nhanh và tốt. Có 80,9% bệnh nhân đáp ứng với điều trị, không tái phát trong vòng 6 tháng nghiên cứu. Thời gian nằm viện điều trị chỉ từ 4- 6 ngày. Tác dụng không mong muốn ít, thoáng qua và không nguy hiểm đến tính mạng. Phác đồ điều trị XHGTCTP của Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2013 có hiệu quả cao, dễ áp dụng nên cần đào tạo và đưa vào thống nhất giữa các bệnh viện trong điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Thị Minh An(1995), “Xuất huyết giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên nhân”, *Bài giảng bệnh học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, tr. 192-199.
2. Nguyễn Công Khanh (1991), “Bệnh máu tại khoa huyết học lâm sàng Viện Nhi”, *Kỷ yếu công trình 10 năm 1981 - 1991*, tr. 93-99.
3. Nguyễn Công Khanh (2004), “*Huyết học lâm sàng Nhi khoa*”, Nhà xuất bản Y học, tr. 233-250.
4. Imbach P, Barandun S, Apuzzo V, et al (1981) “High - dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood” *Lancet*, 1(8232): 1228 -31.
5. James N. G. , Mujahid A. R (2011), “Thrombocytopenia”, *Hematology*, Mc Graw - Hill, p 495-539.
6. Oliver C (1997), “Purpura”, *Pediatric*, Elipses, p 276 - 280.
7. Ruggiero A. , Ridola V, Lazzareschi ae al (2000), “Managelent of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a single instation experience”, *Pediatr Med Chir* 22, p 31-34.
8. Sandler S. G, Sandler D. A (2003), “*Immune thrombocytopenic purpura*”, eMedicine. com, Inc.
9. O Brien S, Richey K, Smith K (2005) “Treatment of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A cost - uility analysis”, *Blood* 106:1337 Abstract.