

ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG GLUCOCORTICOID CỦA 46 TRƯỜNG HỢP XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU TIỀN PHÁT NẶNG Ở TRẺ EM

Nguyễn Ngọc Sáng, Nguyễn Thị Thảo
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm dịch tễ lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bằng glucocorticoid của những trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát (XHGTCTP) mức độ nặng ở trẻ em. **Đối tượng:** Gồm 46 trẻ bị XHGTCTP mức độ nặng điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. **Phương pháp:** Mô tả tiến cứu một loạt ca bệnh. **Kết quả:** Đặc điểm dịch tễ lâm sàng: vị trí xuất huyết chủ yếu gặp dưới da đơn thuần (67,4%), xuất huyết tiêu hóa (10,8%); số lượng tiểu cầu trung bình khi vào viện $9,2 \pm 4,7.10^9/l$. Kết quả điều trị ban đầu: 45,7% bệnh nhân ngừng xuất huyết trong 7 ngày đầu, 84,8% ngừng xuất huyết mới sau 14 ngày điều trị; phần lớn số lượng tiểu cầu về bình thường sau 5 ngày điều trị (82,6%). **Đáp ứng điều trị sau 6 tháng:** Đáp ứng hoàn toàn (60,7%), đáp ứng không hoàn toàn (8,7%), không đáp ứng (8,7%), phụ thuộc glucocorticoid (4,3%) và chuyển mạn tính (17,6%). **Tác dụng không mong muốn:** chủ yếu gặp tăng huyết áp (15,2%), hội chứng Cushing (10,9%), viêm dạ dày (4,3%). **Kết luận:** Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là xuất huyết dưới da đa hình thái, số lượng tiểu cầu ban đầu dưới $10.10^9/l$. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với glucocorticoid cao, thuốc có hiệu quả và dung nạp tốt ở trẻ em, một số biến chứng có thể xảy ra như tăng huyết áp, hội chứng Cushing, viêm dạ dày nhưng các biến chứng này thường nhẹ có thể điều chỉnh được. **Từ khóa:** Xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát, trẻ em.

ABSTRACT

CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT RESPONSES TO GLUCOCORTICOID OF 46 CASES WITH SEVERE IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDREN

Nguyen Ngoc Sang, Nguyen Thi Thao
Hai Phong university of medicine and pharmacy

Objectives: Describe clinical epidemiology and treatment responses to glucocorticoid of 46 cases with severe idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in children. **Method:** A retrospective case series study. **Results:** Clinical epidemiology: purpura was commonly seen (67.4%), gastrointestinal bleeding (10.8%), initial platelete count means $9,2 \pm 4,7.10^9/l$. **Evaluation on treatment results:** early responses: the patients stopped bleeding within 7 days after being treated accounted for 45.7%, within 14 days (84.8%); platelete count reached normal range within 5 days after treated (82.6%). Responses to

Nhận bài: 15-3-2017; Phân biện: 1-4-2017
Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Sáng
Địa chỉ: ĐHYD Hải Phòng

treatment after 6 months: complete response (60.68%), partial response (8.7%), no response (8.7%), dependence on glucocorticoid (4.3%), chronic ITP (17.6%). Side effects: hypertension was common (15.2%), cushingoid (10.9%), gastritis (4.3%). **Conclusions:** Purpura was commonly seen, initial platelet count under $10.10^9/l$ as well. Complete response to glucocorticoid was high. Generally, the tolerance to glucocorticoid in children with ITP was quite good. However, there were some complications such as hypertension, cushingoid, gastritis... that were commonly mild and could be regulated.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát (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. XGHTCTP là một bệnh đặc trưng bởi sự giảm số lượng tiểu cầu do cơ chế tự miễn dịch, gây ra xuất huyết dưới da, niêm mạc, xuất huyết tiêu hóa và đặc biệt là xuất huyết não - màng não có nguy cơ tử vong nhanh chóng nếu không được phát hiện và xử trí kịp thời. Tại Hải Phòng chưa có đề tài nghiên cứu nào về những trường hợp XHGTCTP nặng. Câu hỏi đặt ra ở đây là riêng những trường hợp XHGTCTP nặng có đặc điểm dịch tể học lâm sàng như thế nào và kết quả điều trị ra sao? Vậy để trả lời cho câu hỏi đó, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Mô tả đặc điểm dịch tể học lâm sàng và kết quả điều trị bằng glucocorticoid của những trường hợp XHGTCTP mức độ nặng ở trẻ em.* Hy vọng với kết quả thu được từ nghiên cứu này sẽ góp phần vào việc điều trị cũng như tiên lượng bệnh XGHTCTP, một bệnh hay gặp ở trẻ em.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Gồm 46 bệnh nhi từ 01 tháng đến 15 tuổi được chẩn đoán XGHTCTP, vào điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 01/2015 đến 10/2016.

Tiêu chuẩn chẩn đoán: dựa theo tác giả Nguyễn Công Khanh [1].

- Lâm sàng: Xuất huyết đa hình thái. Thiếu máu tương xứng với mức độ xuất huyết. Gan, lách, hạch không to.

- Cận lâm sàng: Máu chảy kéo dài, máu đông bình thường, số lượng tiểu cầu dưới $20.10^9/l$.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả tiến cứu một loạt ca bệnh.

- Mỗi bệnh nhân có một bệnh án riêng trong đó ghi chép đầy đủ họ tên, tuổi, giới, ngày vào viện, ngày ra viện, triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm, điều trị trong suốt quá trình nằm viện và khi ra viện được tiếp tục theo dõi ngoại trú ít nhất 6 tháng.

- Phác đồ điều trị:

+ Methylprednisolon tiêm tĩnh mạch liều 10mg/kg/ngày x 5 ngày sau đó chuyển sang uống prednisolon 2mg/kg/ngày trong 2 tuần, giảm liều dần và ngừng thuốc sau 4 tuần nếu đáp ứng tốt.

+ Truyền khối tiểu cầu trong trường hợp chảy máu nặng không tự cầm hoặc kèm theo số lượng tiểu cầu dưới $10.10^9/l$, truyền khối hồng cầu trong trường hợp bệnh nhân xuất huyết gây thiếu máu nặng.

+ Bệnh nhân được tiếp tục được theo dõi, điều trị ngoại trú ngay sau khi ra viện, thời gian ít nhất là 6 tháng.

- Xét nghiệm: được tiến hành tại khoa Huyết học Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.

- Đánh giá kết quả điều trị:

+ Đáp ứng hoàn toàn: Lâm sàng hết xuất huyết, số lượng tiểu cầu trên $100.10^9/l$, tồn tại ít nhất trong 6 tháng.

+ Đáp ứng không hoàn toàn: Còn xuất huyết nhẹ hoặc không xuất huyết, tiểu cầu trên $50-100.10^9/l$ tồn tại ít nhất trong 6 tháng.

+ Không đáp ứng: Lâm sàng xuất huyết nặng hoặc tái phát nhiều lần, tiểu cầu $\leq 50.10^9/l$.

+ Phụ thuộc glucocorticoid: Bệnh nhi có đáp ứng nhưng khi giảm liều thì xuất huyết tái phát và tiểu cầu $\leq 50.10^9/l$.

+ Mạn tính: Bệnh nhi có hoặc không có đáp

ứng nhưng số lượng tiểu cầu $< 100.10^9/l$ kéo dài trên 6 tháng hoặc tái phát thường xuyên, liên tục trong 6 tháng đầu.

- Xử lý số liệu: phần mềm thống kê y học SPSS 23.0

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số thông tin về đối tượng nghiên cứu

- Tuổi mắc bệnh trung bình là: $35,8 \pm 35,3$ tháng, nhỏ nhất 2 tháng, lớn nhất 10 tuổi.

- Giới: nam có 29 ca (63,04%), nữ có 17 ca (36,96%), tỷ lệ nam/nữ là 1,7.

- Địa dư: nội thành 13/46 ca (28,3%), ngoại thành 33/46 ca (71,7%).

- Mùa mắc bệnh: gặp quanh năm, chủ yếu vào tháng 3,4,11,12.

3.2. Lâm sàng và cận lâm sàng lúc vào viện

- Phần lớn trẻ có biểu hiện xuất huyết dưới da đa hình thái.

Bảng 1. Vị trí xuất huyết của 46 bệnh nhân

Vị trí xuất huyết	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Dưới da đơn thuần	31	67,4
Niêm mạc đơn thuần	1	2,2
Nội tạng đơn thuần	1	2,2
Dưới da và niêm mạc	9	19,6
Dưới da và nội tạng	4	8,7
Tổng	46	100

Nhận xét: Xuất huyết dưới da đơn thuần hay gặp nhất.

- Số lượng tiểu cầu trung bình: $9,2 \pm 4,7.10^9/l$, thấp nhất $1,5.10^9/l$.

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Đáp ứng về lâm sàng, cận lâm sàng trong thời gian điều trị nội trú

- Thời gian trung bình hết xuất huyết sau khi điều trị là $9,26 \pm 3,51$ ngày.

- Thời gian điều trị nội trú trung bình: $12,13 \pm 4,01$ ngày.

- Sau 2 tuần điều trị có đến 39/46 (84,78%) trẻ hết xuất huyết.

Bảng 2. Đáp ứng về lâm sàng theo thời gian sau khi điều trị

Thời gian sau điều trị (ngày)	Số bệnh nhân hết xuất huyết	Tỷ lệ %
0-3	0	0
4-7	21	45,7
8-14	18	39,1
> 14	7	15,2
Tổng	46	100

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân đã ngừng xuất huyết sau 7 ngày điều trị (45,7%).

Bảng 3. Số lượng tiểu cầu về bình thường sau điều trị

Thời gian điều trị	Số bệnh nhân (n=46)	Tỷ lệ (%)
Sau 3 ngày	18	39,1
Sau 5 ngày	38	82,6
Sau 7 ngày	43	93,5
Sau 14 ngày	40	86,9

Nhận xét: Phần lớn số lượng tiểu cầu tăng đạt tới giá trị bình thường sau ngày thứ 5 điều trị.

3.3.2. Kết quả điều trị sau 6 tháng

Bảng 4. Đáp ứng điều trị sau 6 tháng

Tình trạng	Số bệnh nhi	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	28	60,7
Đáp ứng không hoàn toàn	4	8,7
Không đáp ứng	4	8,7
Phụ thuộc glucocorticoid	2	4,3
Mạn tính	8	17,6
Tử vong	0	0
Tổng	46	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 60,7%, chuyển mạn tính 17,6%.

3.3.3. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn của glucocorticoid

Tác dụng không mong muốn	Số bệnh nhi (n=46)	Tỷ lệ (%)
Tăng huyết áp	7	15,2
Hội chứng Cushing	5	10,9
Viêm dạ dày	2	4,3

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn hay gặp là tăng huyết áp và hội chứng Cushing.

4. BÀN LUẬN

4.1. Về dịch tễ lâm sàng

Tuổi hay gặp là $35,8 \pm 35,3$ tháng, trẻ nhỏ nhất là 2 tháng và lớn nhất là 10 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,7. Bệnh gặp quanh năm, chủ yếu vào tháng 3,4,11,12.

Từ kết quả của bảng 1 cho thấy vị trí xuất huyết hay gặp là dưới da đơn thuần chiếm 67,4%, xuất huyết tiêu hóa (10,8%), chúng tôi không

gặp trường hợp nào xuất huyết não màng não. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Vũ Thị Tâm [2] vị trí xuất huyết dưới da đơn thuần gặp 60,4%. Theo kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy xuất huyết nội sọ chiếm một tỷ lệ nhỏ [3],[4],[5].

Số lượng tiểu cầu trung bình khi vào viện của những bệnh nhân XHGTCTP mức độ nặng là $9,2 \pm 4,7.10^9/l$, có bệnh nhân chỉ còn $1,5.10^9/l$.

4.2. Về kết quả điều trị

- Đáp ứng trong thời gian điều trị nội trú:

Từ kết quả bảng 2 cho thấy bệnh nhi hết xuất huyết sau điều trị 14 ngày chiếm tỷ lệ cao (84,8%), trong đó ngừng xuất huyết trong vòng 7 ngày chiếm 45,7%, tỷ lệ còn xuất huyết trên 2 tuần chỉ chiếm 15,2%, ngoài ra chúng tôi không gặp trường hợp nào hết xuất huyết trong vòng 3 ngày đầu. kết quả nghiên cứu của chúng tôi có khác so với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Sáng và Trần Thị Ngọc Hòa [6] ở 105 trẻ bị XH-GTCTP thì tỷ lệ ngừng xuất huyết mới trong vòng 3 ngày sau điều trị là 20,95%, trong tuần đầu là 73,33%, nhưng kết quả sau 2 tuần thì kết quả của chúng tôi khá phù hợp. Điều này có thể giải thích rằng trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân XHGTCTP mức độ nặng còn của 2 tác giả trên chọn toàn bộ bệnh nhân có biểu hiện xuất huyết và giảm tiểu cầu dưới $50.10^9/l$.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, số lượng tiểu cầu tăng đạt tới giá trị bình thường trong vòng 5 ngày sau khi điều trị. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Victor Blanchette và Manuel Carcao [7].

- Đáp ứng điều trị sau 6 tháng:

Kết quả từ bảng 4 cho thấy sau 6 tháng điều trị tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 60,7%, đáp ứng không hoàn toàn chiếm 8,7%, không đáp ứng là 8,7%, phụ thuộc glucocorticoid là 4,3%, mạn tính là 17,4%, chúng tôi không gặp trường hợp nào tử vong có thể do trong số bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không có trẻ nào bị xuất huyết não màng não. So sánh với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Sáng và Trần Thị Ngọc Hòa [6] thì có khác đôi chút đó là tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 74,04%, còn kết quả chuyển mạn tính của chúng tôi cũng khá phù hợp với 2 tác giả này. Theo kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác thì tỷ lệ đáp ứng với điều trị cũng khá cao, tỷ lệ mạn tính khoảng 20% [8],[9].

- Tác dụng không mong muốn của glucocorticoid:

Phần lớn tác dụng không mong muốn xảy ra ở những trẻ dùng glucocorticoid kéo dài, hay gặp là tăng huyết áp 7/46 bệnh nhân (15,2%) trong đó có 4 bệnh nhân phải dùng thuốc hạ huyết áp,

hội chứng Cushing (10,9%), viêm dạ dày (4,3%) nhưng những tác dụng không mong muốn này thường nhẹ và có thể điều chỉnh được khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có khác với tác giả Nguyễn Ngọc Sáng và Trần Thị Ngọc Hòa [6] chỉ có 10,48% trẻ bị tăng huyết áp nhưng không phải dùng thuốc hạ huyết áp, điều này có thể giải thích do nghiên cứu của 2 tác giả này chỉ dùng prednisolon 2mg/kg/ngày uống còn chúng tôi dùng methylprednisolon liều cao 10mg/kg/ngày.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 46 bệnh nhi xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát mức độ nặng, chúng tôi có thể đưa ra một số kết luận sau:

- Về dịch tể lâm sàng: Xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát mức độ nặng thường gặp ở trẻ có tuổi trung bình là $35,8 \pm 35,3$ tháng, bệnh xuất hiện quanh năm nhưng hay gặp vào tháng 3,4,11,12; biểu hiện xuất huyết dưới da đa hình thái là chủ yếu, xuất huyết tiêu hóa khoảng 10,8%. Số lượng tiểu cầu ban đầu thường dưới $10.10^9/l$.

- Về điều trị: Bệnh nhân thường ngừng xuất huyết sau 7 ngày và số lượng tiểu cầu tăng đạt tới giá trị bình thường sau 5 ngày điều trị. Sau 6 tháng: đáp ứng hoàn toàn 60,7%, đáp ứng không hoàn toàn 8,7%, không đáp ứng 8,7%, phụ thuộc glucocorticoid 4,3% và chuyển mạn tính là 17,6%. Glucocorticoid có hiệu quả và dung nạp tốt ở trẻ em, một số tác dụng không mong muốn như tăng huyết áp, hội chứng Cushing, viêm dạ dày chiếm tỷ lệ thấp, thường nhẹ và có thể điều chỉnh được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Công Khanh. Xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh trẻ em, Nhà xuất bản Y học, 2015, p.386-388.

2. Vũ Thị Tâm. Nhận xét kết quả điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát ở trẻ em bằng corticosteroid và gamaglobulin tại khoa Huyết học lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung ương. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện, Đại học Y Hà Nội, p. 36-38.

3. Schultz CL1, Mitra N2, Schapira MM3 et al. Influence of the American Society of Hematology guidelines on the management of newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *JAMA Pediatr*, 2014. 168(10): p. 2214.

4. Neunert C1, Noroozi N, Norman G et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2015. 13(3): p. 457-64.

5. Neunert CE1, Buchanan GR, Imbach P et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*, 2013. 121(22): p. 4457-62.

6. Nguyễn Ngọc Sáng và Trần Thị Ngọc Hòa. Đánh giá hiệu quả điều trị bằng glucocorticoid

trong xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát ở trẻ em. *Thông tin y dược*, 2011. 6: p.15-18.

7, Victor Blanchettea and Manuel Carcao. Approach to the Investigation and Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. *Semin Hematol*, 2000. 37: p. 2991-3006.

8, Higashigawa M, Yamamoto T, Yoshino A et al. Evaluation of Japanese practice guidelines for newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int*, 2011. 53(5): p. 701-5.

9, Demircioglu F, Saygi M, Yilmaz S et al. Clinical features, treatment responses, and outcome of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009. 26(7): p. 526-32.