



ACOG PRACTICE BULLETIN

Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists

NUMBER 207

(Replaces Practice Bulletin Number 166, September 2016)

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. This Practice Bulletin was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics in collaboration with Mark Turrentine, MD.

Giảm Tiểu Cầu Thai Kỳ

Các bác sĩ sản khoa thường chẩn đoán giảm tiểu cầu ở phụ nữ mang thai vì số lượng tiểu cầu được bao gồm trong số lượng tế bào máu toàn phần được đếm tự động thu được trong quá trình sàng lọc tiền sản thường quy (1). Mặc dù hầu hết các nhân viên y tế tại Hoa Kỳ được đào tạo bằng các Đơn vị Thông thường của Hoa Kỳ, hầu hết các nhà khoa học, tạp chí và các quốc gia đều sử dụng các đơn vị Système International (SI). Kết quả xét nghiệm được báo cáo bằng Đơn vị thông thường của Hoa Kỳ có thể được chuyển đổi sang Đơn vị SI hoặc ngược lại bằng cách sử dụng hệ số chuyển đổi. Với hệ số chuyển đổi là 1,0, khi chuyển đổi từ $10^3/\text{mL}$ sang $10^9/\text{L}$, “số lượng” tiểu cầu dường như không thay đổi. Giảm tiểu cầu, được định nghĩa là số lượng tiểu cầu $< 150 \times 10^9/\text{L}$, thường gặp và xảy ra ở 7–12% các trường hợp mang thai ở thời điểm sinh (2, 3). Giảm tiểu cầu có thể do nhiều tình trạng sinh lý hoặc bệnh lý khác nhau, một số tình trạng trong đó chỉ xảy ra trong thai kỳ. Một số nguyên nhân gây giảm tiểu cầu là các rối loạn y tế nghiêm trọng có khả năng gây bệnh tật cho mẹ và thai nhi. Ngược lại, các tình trạng khác, như giảm tiểu cầu trong thai kỳ, là lành tính và không gây nguy hiểm cho mẹ hoặc thai nhi. Do tình trạng giảm tiểu cầu ở mẹ và thai nhi ngày càng được nhận biết nhiều hơn, nên có vô số các tranh cãi về quản lý sản khoa đối với tình trạng này. Các bác sĩ lâm sàng phải cân nhắc giữa nguy cơ biến chứng chảy máu ở mẹ và thai nhi so với chi phí và bệnh tật của các xét nghiệm chẩn đoán và can thiệp xâm lấn. Thông cáo Thực hành này là bản sửa đổi có mục tiêu nhằm phản ánh một số thay đổi thông tin đối với các ước tính mới về giảm tiểu cầu trong thai kỳ và nguy cơ tái phát giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh ở những lần mang thai sau đó và cung cấp thông tin mới về mức độ giảm tiểu cầu cho phép gây tê vùng.

Đại cương

Chức năng tiểu cầu

Không như các rối loạn chảy máu khác, trong đó bầm tím thứ phát sau chấn thương thường là biểu hiện lâm sàng ban đầu, các rối loạn tiểu cầu như giảm tiểu cầu thường dẫn đến chảy máu ở niêm mạc. Các biểu hiện thường gặp nhất của giảm tiểu cầu là chấm xuất huyết, bầm tím, chảy máu cam, chảy máu lợi và chảy máu từ cung bất thường (nhiều hoặc giữa kỳ kinh). Chảy máu vào khớp thường không xảy ra. Mặc dù chảy máu đe dọa tính mạng không phổ biến, nhưng khi chảy máu xảy ra sẽ kèm theo tiểu máu, xuất huyết tiêu hóa và hiếm gặp là xuất huyết nội sọ.

Định nghĩa về giảm tiểu cầu

Phạm vi bình thường của số lượng tiểu cầu ở những người không mang thai là $165-415 \times 10^9/L$ (1). Theo truyền thống, giảm tiểu cầu ở phụ nữ mang thai được định nghĩa là số lượng tiểu cầu $< 150 \times 10^9/L$ (2, 3). Phạm vi số lượng tiểu cầu khi xét nghiệm ở phụ nữ mang thai thay đổi theo tam cá nguyệt thai kỳ, với số lượng giảm dần khi thai kỳ tiến triển (4). Phụ nữ ở ba tháng cuối thai kỳ có số lượng tiểu cầu trung bình thấp hơn đáng kể so với phụ nữ không mang thai (1, 3, 4). Định nghĩa về giảm tiểu cầu khá tùy tiện và không phải lúc nào cũng phù hợp về mặt lâm sàng. Trong hai thử nghiệm quan sát tiến cứu trên 11.000 phụ nữ mang thai, số lượng tiểu cầu trung bình thu được trong tháng cuối thai kỳ hoặc khi sinh dao động từ $213 \times 10^9/L$ đến $228 \times 10^9/L$, với giới hạn dưới bình thường (2 SD hoặc bách phân vị thứ 2,5) thay đổi từ $116 \times 10^9/L$ đến $123 \times 10^9/L$ (3, 5). Tuy nhiên, hai nghiên cứu này có những điểm hạn chế là số lượng tiểu cầu ở phụ nữ mang thai bình thường không được báo cáo riêng biệt với những phụ nữ có biến chứng thai kỳ liên quan đến giảm tiểu cầu. Một tổng quan hệ thống 11 nghiên cứu bao gồm 1.099 phụ nữ mang thai không biến chứng báo cáo số lượng tiểu cầu trung bình khi sinh là $237 \times 10^9/L$ với giới hạn dưới bình thường là $124 \times 10^9/L$ (6). Tương tự, trong một nghiên cứu thuần tập hồi cứu gần đây trên 4.568 phụ nữ mang thai không biến chứng ghi nhận số lượng tiểu cầu trung bình khi sinh là $217 \times 10^9/L$ với giới hạn dưới bình thường là $101 \times 10^9/L$ (4). Chảy máu đáng kể trên lâm sàng thường chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có lượng tiểu cầu cực thấp đang thực hiện một can thiệp phẫu thuật lớn.

Chẩn đoán phân biệt giảm tiểu cầu

Giảm tiểu cầu do tăng phá hủy hoặc giảm sản xuất tiểu cầu. Trong thai kỳ, hầu hết các trường hợp xảy ra do sự gia tăng phá hủy tiểu cầu, có thể được kích hoạt bởi sự phá hủy miễn dịch, hoạt hóa tiểu cầu bất thường hoặc tiêu thụ tiểu cầu do chảy máu quá mức hoặc tiếp xúc với các mạch máu bất thường. Giảm sản xuất tiểu cầu trong thai kỳ ít gặp hơn và thường liên quan đến rối loạn tủy xương hoặc thiếu hụt dinh dưỡng (7). Căn nguyên phổ biến nhất gây giảm tiểu cầu trong thai kỳ là giảm tiểu cầu thai kỳ, chiếm 80% các trường hợp (2, 3, 5) (xem Hộp 1).

Hộp 1. Nguyên nhân giảm tiểu cầu trong thai kỳ

- Giảm tiểu cầu thai kỳ
- Tăng huyết áp trong thai kỳ
 - Tiền sản giật
 - Hội chứng HELLP
- Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát
- Giảm tiểu cầu miễn dịch thứ phát
 - Hội chứng kháng phospholipid
 - Lupus ban đỏ hệ thống
 - Bệnh truyền nhiễm (như HIV, virus viêm gan C, cytomegalovirus, Helicobacter pylori)
 - Giảm tiểu cầu do thuốc (sử dụng các loại thuốc như heparin, thuốc kháng sinh, thuốc chống co giật, thuốc giảm đau)
- Liên quan đến các tình trạng toàn thân
 - Đông máu rải rác trong lòng mạch
 - Giảm tiểu cầu huyết khối / hội chứng tan máu ure huyết

- Sự cô lập tiểu cầu ở lách
- Rối loạn tủy xương
- Thiếu hụt dinh dưỡng
- Giảm tiểu cầu bẩm sinh

Viết tắt: HELLP, tan máu, tăng men gan và số lượng tiểu cầu thấp; HIV, vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người.

Giảm tiểu cầu thai kỳ

Giảm tiểu cầu thai kỳ, còn được gọi là “giảm tiểu cầu ngẫu nhiên trong thai kỳ”, cho đến nay là chẩn đoán phổ biến nhất của giảm tiểu cầu trong thai kỳ và ảnh hưởng đến 5–11% thai phụ (2,5). Mặc dù vẫn chưa rõ về cơ chế bệnh sinh của nó, nhưng giảm tiểu cầu thai kỳ có thể là kết quả của nhiều quá trình khác nhau, bao gồm cả tình trạng pha loãng máu và tăng cường thanh thải (8). Có năm đặc điểm chính của giảm tiểu cầu thai kỳ (7): 1) khởi phát có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong thai kỳ, mặc dù nó thường xảy ra nhất ở giữa quý hai đến quý ba, với hầu hết các trường hợp có số lượng tiểu cầu $> 75 \times 10^9/L$ (3, 5). Tuy nhiên, một số trường hợp đã được mô tả với số lượng tiểu cầu thấp đến mức $43 \times 10^9/L$ (9); 2) thai phụ bị giảm tiểu cầu thai kỳ không có triệu chứng và không có tiền sử chảy máu; 3) thai phụ không có tiền sử giảm tiểu cầu ngoài thai kỳ; 4) số lượng tiểu cầu thường trở lại bình thường trong vòng 1–2 tháng sau sinh. Một nghiên cứu quan sát tiến cứu nhỏ phát hiện rằng giảm tiểu cầu thai kỳ có thể tái phát ở những lần mang thai sau đó (10). Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu gần đây cho thấy nguy cơ giảm tiểu cầu thai kỳ cao gấp 14,2 lần ở những thai phụ đã từng bị giảm tiểu cầu thai kỳ trước đó so với những thai phụ không bị giảm tiểu cầu thai kỳ trước đó (4); và 5) tỷ lệ mắc mới giảm tiểu cầu ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh trong bối cảnh giảm tiểu cầu thai kỳ là thấp. Tỷ lệ mắc mới giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh được xác định bằng số lượng tiểu cầu trong máu cuống rốn ở những thai phụ bị giảm tiểu cầu thai kỳ đã được báo cáo dao động từ 0,1% đến 2,3% (2,5). Như vậy, thai phụ bị giảm tiểu cầu thai kỳ không có nguy cơ bị xuất huyết ở mẹ và thai nhi hoặc các biến chứng chảy máu. Không có xét nghiệm cận lâm sàng đặc hiệu nào giúp xác nhận giảm tiểu cầu thai kỳ và đây là một trong những chẩn đoán loại trừ.

Tiền sản giật

Rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ là căn nguyên của 5–21% các trường hợp giảm tiểu cầu ở mẹ (2, 3, 5). Trong thai kỳ, khi có tăng huyết áp khởi phát mới, số lượng tiểu cầu $< 100 \times 10^9/L$ là một tiêu chuẩn chẩn đoán huyết học của tiền sản giật (11). Xuất huyết trên lâm sàng không thường gặp trừ khi bệnh nhân xuất hiện rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch. Trong một số trường hợp, thiếu máu tán huyết vi mạch và xét nghiệm chức năng gan tăng cao có liên quan đến giảm tiểu cầu ở phụ nữ mang thai bị tiền sản giật. Những người như vậy được coi là bị hội chứng tan máu, tăng men gan và số lượng tiểu cầu thấp (HELLP) (12).

Nguyên nhân gây giảm tiểu cầu ở phụ nữ bị tiền sản giật vẫn chưa được biết rõ. Bệnh lý liên quan đến tình trạng tiêu thụ tiểu cầu và hoạt hóa tiểu cầu (13). Chức năng tiểu cầu cũng có thể bị suy giảm ở phụ nữ bị tiền sản giật, ngay cả khi số lượng tiểu cầu của họ bình thường. Đáng chú ý là số lượng tiểu cầu có thể giảm trước khi các biểu hiện lâm sàng khác của tiền sản giật trở nên rõ ràng (14). Do đó, khi tình cờ phát hiện số lượng tiểu cầu $< 150 \times 10^9/L$, đặc biệt với số lượng tiểu cầu trước đó trên giá trị này, có thể cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Theo một nghiên cứu cắt ngang, có thể làm gia tăng nguy cơ (1,8%) giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh của những phụ nữ bị giảm tiểu cầu liên quan đến rối loạn tăng huyết áp trong thai kỳ (2). Tuy nhiên, những trẻ này được sinh “trước đủ tháng” (không xác định tuổi thai cụ thể), và 60% trẻ nhỏ so với tuổi thai (2). Sinh non và thai chậm tăng trưởng có liên quan đến việc gia tăng khả năng giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, không phụ thuộc vào số lượng tiểu cầu của mẹ (15). Các nghiên cứu quan sát lớn khác về phụ nữ đủ tháng không ghi nhận bất kỳ trường hợp giảm tiểu cầu sơ sinh nào ở phụ nữ bị tiền sản giật liên quan đến giảm tiểu cầu ở mẹ (3, 5).

Giảm tiểu cầu trên nền miễn dịch

Giảm tiểu cầu trên nền miễn dịch trong thai kỳ có thể được phân loại thành hai rối loạn lớn: 1) giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh và 2) giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát ở mẹ (ITP), là một tình trạng tự miễn dịch. Giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh không ảnh hưởng đến thai phụ nhưng có thể là nguyên nhân gây ra nhiều trường hợp xuất huyết nội sọ ở thai nhi liên quan đến giảm tiểu cầu hơn tất cả các tình trạng giảm tiểu cầu nguyên phát khác ở mẹ cộng lại. Ngược lại, ITP có thể ảnh hưởng đến mẹ và thai nhi, nhưng với cách xử trí thích hợp, kết cục của cả hai đều tốt.

Giảm tiểu cầu miễn dịch ở mẹ

Giảm tiểu cầu miễn dịch được đặc trưng bởi các quá trình phức tạp trong đó suy giảm sản xuất tiểu cầu và các tác động qua trung gian tế bào T cũng đóng một vai trò nhất định trong quá trình sinh lý bệnh (8). Không có dấu hiệu, triệu chứng hoặc xét nghiệm chẩn đoán đặc hiệu cho ITP, khiến nó trở thành một chẩn đoán loại trừ. Nó được đặc trưng bởi giảm tiểu cầu đơn thuần (số lượng tiểu cầu $< 100 \times 10^9/L$) khi không có các nguyên nhân khác (8). Một nhóm các chuyên gia quốc tế về huyết học đã đưa ra các định nghĩa đồng thuận về ITP (16). ITP nguyên phát được định nghĩa là một rối loạn mắc phải qua trung gian miễn dịch, đặc trưng bởi giảm tiểu cầu đơn thuần khi không có bất kỳ nguyên nhân nền hoặc khởi đầu rõ ràng nào gây giảm tiểu cầu. Thuật ngữ ITP “thứ phát” được sử dụng để bao hàm tất cả các dạng giảm tiểu cầu qua trung gian miễn dịch do bệnh lý nền hoặc do tiếp xúc với thuốc. Giảm tiểu cầu miễn dịch được phân loại theo thời gian thành ba nhóm: mới được chẩn đoán, dai dẳng (khoảng thời gian từ 3–12 tháng) và mạn tính (khoảng thời gian từ 12 tháng trở lên) (8, 16). Các ước tính về tần suất ITP trong thai kỳ rất khác nhau, ảnh hưởng khoảng 1 trong 1.000–10.000 trường hợp mang thai (8).

Ảnh hưởng của thai kỳ đối với tiến trình ITP vẫn chưa được hiểu biết toàn diện vì hầu hết dữ liệu dựa trên các nghiên cứu quan sát hồi cứu. Trong hai thử nghiệm trên 237 trường hợp mang thai bị ITP, 6–91% trường hợp mang thai không có triệu chứng chảy máu và trong số những trường hợp bị chảy máu, 92% được coi là nhẹ đến trung bình (tức là chảy máu da hoặc niêm mạc, hoặc cả hai) (17, 18). Một nửa số thai kỳ cho thấy số lượng tiểu cầu giảm ít nhất 30% từ ba tháng đầu đến khi sinh với số lượng tiểu cầu trung bình khi sinh dao động từ $85 \times 10^9/L$ đến $110 \times 10^9/L$ (17, 18). Tuy nhiên, những thai phụ bị ITP nặng, được định nghĩa là số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$ tại bất kỳ thời điểm nào của thai kỳ hoặc khi một quyết định lâm sàng được đưa ra để điều trị giảm tiểu cầu trước khi sinh trẻ, có tỷ lệ bị băng huyết sau sinh là 21% (từ 1.000 mL trở lên) (19). Các kháng thể kháng tiểu cầu IgG của mẹ có thể đi qua nhau thai, khiến thai nhi và trẻ sơ sinh có nguy cơ giảm tiểu cầu. Các nghiên cứu ca bệnh hồi cứu về ITP trong thai kỳ cho thấy rằng gần 1/4 số trẻ sinh ra từ thai phụ bị ITP sẽ có số lượng tiểu cầu $< 150 \times 10^9/L$ (17, 18). Không chứng minh được mối liên hệ nào giữa số lượng tiểu cầu của mẹ khi sinh và số lượng tiểu cầu của trẻ sơ sinh khi sinh (17). Có từ 8% đến 15% trẻ sơ sinh sẽ được điều trị giảm tiểu cầu dựa trên các yếu tố như số lượng tiểu cầu, các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu hoặc nhu cầu can thiệp xâm lấn (17, 18). Bất chấp tỷ lệ này, giảm tiểu cầu ở thai nhi liên quan đến ITP dẫn đến các biến chứng xuất huyết nặng là rất hiếm ($< 1\%$) (17, 18). Số lượng tiểu cầu của trẻ sơ sinh bị giảm tiểu cầu được sinh ra từ thai phụ bị ITP thường giảm sau khi sinh, với số lượng tiểu cầu thấp nhất trong vòng 2 tuần tiên của cuộc đời (17).

Giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh

Giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh tương đương với bệnh tan máu (Rh) ở trẻ sơ sinh nhưng là với tiểu cầu và xuất hiện do sự bất đồng miễn dịch của mẹ với kháng nguyên tiểu cầu của thai nhi với kháng thể đặc hiệu tiểu cầu được truyền qua nhau thai và sự phá hủy tiểu cầu sau đó. Các nghiên cứu tầm soát tiến cứu lớn báo cáo tình trạng này ảnh hưởng đến 1 trong 1.000–3.000 ca sinh sống và có thể nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng (20, 21). Không giống như bất đồng miễn dịch hồng cầu, giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh có thể ảnh hưởng ngay ở lần mang thai đầu tiên. Phần lớn các trường hợp giảm tiểu cầu miễn dịch do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh có biểu hiện trên lâm sàng được phát hiện ở trẻ sinh sống đầu tiên (22).

Trong một trường hợp điển hình của bệnh giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ngoài ý muốn ở thai nhi – trẻ sơ sinh, thai phụ khỏe mạnh và có số lượng tiểu cầu bình thường, và thai kỳ, chuyển dạ và quá trình sinh của cô ấy không thể phân biệt được so với những bệnh nhân sản khoa nguy cơ thấp khác. Tuy nhiên, trẻ sơ sinh được sinh ra với băng chứng giảm tiểu cầu nghiêm trọng hoặc xuất hiện giảm tiểu cầu có triệu chứng trong vòng vài giờ sau khi sinh. Trẻ sơ sinh bị ảnh hưởng thường biểu hiện chàm xuất huyết hoặc bầm máu toàn thân. Cũng có thể xảy ra xuất huyết vào nội tạng và chảy máu sau khi cắt bao quy đầu hoặc chọc tĩnh mạch. Biểu chứng nghiêm trọng nhất của giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh là xuất huyết nội sọ, xảy ra ở 15% trẻ sơ sinh có số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$ (20, 23). Xuất huyết nội sọ thai nhi do giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh có thể xảy ra trong tử cung, và một nửa (52%) số trường hợp xuất huyết nội sọ thai nhi có thể được phát hiện bằng siêu âm trước khi khởi phát chuyển dạ (24). Các phát hiện trên siêu âm có thể bao gồm xuất huyết trong não thất, quanh não thất hoặc nhu mô (24). Những phát hiện này trái ngược với xuất huyết nội sọ ở trẻ sơ sinh do ITP, cực kỳ hiếm gặp và thường xảy ra trong thời kỳ sơ sinh.

Một số hệ thống kháng nguyên hai alen, đa hình nằm trên glycoprotein màng tiểu cầu chịu trách nhiệm cho tình trạng giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh. Nhiều hệ thống kháng nguyên trong số này có một số tên gọi vì chúng được xác định đồng thời ở các vùng khác nhau trên thế giới. Một danh pháp thống nhất đã được thông qua mô tả những kháng nguyên này là kháng nguyên tiểu cầu người (HPA), với các con số xác định các nhóm kháng nguyên đặc hiệu và các alen được chỉ định là “a” hoặc “b” (25). Có hơn 15 kháng nguyên đặc hiệu cho tiểu cầu được chính thức công nhận ở thời điểm này (25). Một số kháng nguyên khác

nhau có thể gây mẫn cảm và gây bệnh tật cho thai nhi, nhưng hầu hết các trường hợp được báo cáo ở những người thuộc chủng tộc da trắng và hầu hết các trường hợp nặng đều xảy ra do quá mẫn với HPA-1a, trước đây được gọi là PIA1 và Zwa (25, 26).

Giảm tiểu cầu ở thai nhi do quá mẫn với HPA-1a có xu hướng nặng và có thể xảy ra sớm nhất là 20 tuần tuổi thai (27). Trong một nghiên cứu thuần tập trên 107 thai nhi bị giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh (97 thai nhi không tương hợp HPA-1a) được nghiên cứu trong tử cung trước khi nhân bất kỳ liệu pháp nào, 50% có số lượng tiểu cầu ban đầu $< 20 \times 10^9/L$ (28). Tỷ lệ này bao gồm 46% thai nhi được xét nghiệm trước 24 tuần tuổi thai. Hơn nữa, nghiên cứu này ghi nhận rằng số lượng tiểu cầu của thai nhi có thể giảm với tốc độ $> 10 \times 10^9/L$ mỗi tuần nếu không được điều trị, mặc dù tốc độ giảm này có thể không đồng nhất hoặc không thể dự đoán trước được.

Quan niệm truyền thống cho rằng không cần điều trị trước sinh, nguy cơ tái phát giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh là cao trong các trường hợp liên quan đến HPA-1a nếu anh chị em sau đó mang kháng nguyên thích hợp (28). Do đó, nguy cơ tái phát có liên quan đến tình trạng kết hợp giao tử của bố. Ý kiến chuyên gia cho rằng bệnh này có xu hướng nặng tương đương hoặc tiến triển nặng hơn ở những lần mang thai sau đó (28). Tuy nhiên, bằng chứng mới hơn không ủng hộ giả thuyết rằng kết cục sau khi bất đồng miễn dịch HPA-1a thường nặng hơn ở lần mang thai tiếp theo (29). Một nghiên cứu thuần tập tiến cứu gồm 45 lần mang thai sau đó ở những phụ nữ được chủng ngừa HPA-1a cho thấy rằng em của những đứa trẻ bị ảnh hưởng bởi bệnh giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh có số lượng tiểu cầu sơ sinh không thay đổi hoặc cao hơn mà không cần điều trị trước sinh ở hai phần ba số lần mang thai sau đó (29). Người ta cho rằng nồng độ kháng thể kháng HPA-1a của mẹ trong thai kỳ có thể giúp xác định liệu những lần mang thai thành công có bị giảm tiểu cầu nặng ở thai nhi hay không.

Cần nhắc lâm sàng và Khuyến cáo

Các xét nghiệm thích hợp đối với giảm tiểu cầu ở mẹ?

Chẩn đoán phân biệt giảm tiểu cầu trong thai kỳ (Hộp 1) bao gồm giảm tiểu cầu thai kỳ, tiền sản giật, hội chứng HELLP, giảm tiểu cầu miễn dịch, giảm tiểu cầu giả, nhiễm vi rút, giảm tiểu cầu do thuốc, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, hội chứng tan máu urê huyết, đông máu rải rác trong lòng mạch, lupus ban đỏ hệ

thống, hội chứng kháng phospholipid và giảm tiểu cầu bẩm sinh (7). Những rối loạn này thường có thể được xác định bằng tiền sử y tế và gia đình chi tiết và khám lâm sàng, chú ý đến việc sử dụng thuốc hiện tại, huyết áp, lách to, huyết thanh học vi rút và các xét nghiệm bổ trợ thích hợp.

Công thức máu toàn bộ (CBC) và xét nghiệm lam máu ngoại vi thường được chỉ định khi đánh giá tình trạng giảm tiểu cầu ở mẹ. CBC giúp loại trừ tình trạng giảm ba dòng tế bào. Đánh giá lam máu ngoại vi giúp loại trừ tình trạng kết tập tiểu cầu có thể là nguyên nhân gây giảm tiểu cầu giả. Sinh thiết tủy xương giúp phân biệt giữa sản xuất tiểu cầu không thỏa đáng và gia tăng vòng đời tiểu cầu là hiếm khi cần thiết khi đánh giá một bệnh nhân mang thai bị giảm tiểu cầu. Một số xét nghiệm đã được phát triển đối với các kháng thể gắn với tiểu cầu (trực tiếp) và các kháng thể kháng tiểu cầu lưu hành (gián tiếp). Mặc dù nhiều người bị ITP sẽ có nồng độ cao các kháng thể gắn với tiểu cầu và đôi khi là kháng thể kháng tiểu cầu lưu hành, nhưng các xét nghiệm này không được khuyến cáo để đánh giá thường quy tình trạng giảm tiểu cầu ở mẹ (7). Các xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu không đặc hiệu, tiêu chuẩn hóa kém và có sự biến thiên lớn giữa các phòng xét nghiệm (8). Ngoài ra, giảm tiểu cầu thai kỳ và ITP không thể phân biệt được trên cơ sở xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu (8).

Nếu các thuốc và các rối loạn nội khoa khác đã được loại trừ, chẩn đoán có khả năng nhất trong ba tháng đầu và ba tháng giữa tương ứng sẽ là ITP hoặc giảm tiểu cầu thai kỳ. Cần lưu ý rằng mặc dù giảm tiểu cầu thai kỳ có thể xảy ra trong ba tháng đầu, nhưng nó thường biểu hiện ở giai đoạn sau của thai kỳ (7). Nhìn chung, giảm tiểu cầu ở mẹ từ $100 \times 10^9/L$ đến $149 \times 10^9/L$ ở thai phụ không có triệu chứng và không có tiền sử về các vấn đề chảy máu thường là do giảm tiểu cầu thai kỳ. Số lượng tiểu cầu $< 100 \times 10^9/L$ gợi ý nhiều hơn đến ITP, và số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$ gần như chắc chắn là do ITP (7, 16). Trong ba tháng cuối thai kỳ hoặc thời kỳ hậu sản, sự khởi phát đột ngột của giảm tiểu cầu đáng kể ở mẹ nên xem xét tình trạng tiền sản giật, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, hội chứng tan máu urê huyết, gan nhiễm mỡ cấp tính hoặc đông máu rải rác trong lòng mạch, mặc dù ITP cũng có thể biểu hiện theo cách này.

Xử trí sản khoa thích hợp đối với giảm tiểu cầu thai kỳ?

Thai kỳ bị giảm tiểu cầu thai kỳ nhìn chung không gia tăng nguy cơ các biến chứng chảy máu ở mẹ hoặc giảm tiểu cầu ở thai nhi (2, 3, 5). Do đó, các can thiệp như mổ lấy thai và xác định số lượng tiểu cầu của thai nhi không được chỉ định ở những bệnh nhân bị tình trạng này. Thai phụ bị giảm tiểu cầu thai kỳ thường không cần bất kỳ xét nghiệm bổ sung hoặc chăm sóc đặc biệt nào, ngoại trừ theo dõi số lượng

tiểu cầu. Hiện tại không có bằng chứng để hướng dẫn tần suất xét nghiệm theo dõi số lượng tiểu cầu và do đó, lịch trình của các xét nghiệm nên dựa trên lý luận lâm sàng. Trong nhiều trường hợp, chẩn đoán được đưa ra vào thời điểm sản phụ đang chuyển dạ. Tuy nhiên, nếu chẩn đoán được đưa ra ở thời kỳ trước sinh, ý kiến chuyên gia cho rằng nên kiểm tra số lượng tiểu cầu ở mỗi lần khám thai định kỳ (7). Sau khi sinh, số lượng tiểu cầu nên được xét nghiệm lại trong vòng 1-3 tháng để xác định xem liệu tình trạng giảm tiểu cầu đã thoái triển hay chưa (7).

Có cần thiết phải điều trị giảm tiểu cầu liên quan đến tiền sản giật hay không?

Phương pháp điều trị chính đối với tình trạng giảm tiểu cầu ở mẹ (số lượng tiểu cầu $< 100 \times 10^9/L$) kèm theo các dấu hiệu nặng của tiền sản giật hoặc hội chứng HELLP là chấm dứt thai kỳ (11). Mặc dù việc đảo ngược giảm tiểu cầu trước sinh đã được báo cáo với liệu pháp nội khoa, nhưng liệu trình điều trị này không phổ biến (12). Quan trọng hơn, sinh lý bệnh nền của tiền sản giật sẽ chỉ thoái triển sau khi sinh. Do đó, khuyến cáo chấm dứt thai kỳ khi tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật với các dấu hiệu nặng được chẩn đoán ở hoặc ngoài 34 0/7 tuần tuổi thai, sau khi ổn định mẹ hoặc chuyển dạ hoặc vỡ ối. Không nên trì hoãn chấm dứt thai kỳ để dùng corticosteroid trong giai đoạn sinh non muộn. Quản lý theo dõi tiền sản giật với các dấu hiệu nặng trước 34 0/7 tuần tuổi thai dựa trên các tiêu chí lựa chọn nghiêm ngặt các đối tượng phù hợp và được thực hiện tốt nhất trong môi trường có đủ nguồn lực chăm sóc cả mẹ và trẻ sơ sinh. Phương thức sinh nên được quyết định bằng các cân nhắc sản khoa thường quy (11).

Xuất huyết lớn ít khi xảy ra ở bệnh nhân tiền sản giật nhưng chảy máu nhỏ, như chảy máu rì rả ở vị trí mổ, trong khi mổ lấy thai là phổ biến. Đôi khi cần truyền tiểu cầu để cải thiện quá trình cầm máu ở những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$ hoặc nghi ngờ đông máu rải rác trong lòng mạch. Tuy nhiên, truyền máu ít hiệu quả hơn ở những thai phụ này vì quá trình phá hủy tiểu cầu diễn ra nhanh hơn. Vì vậy, truyền tiểu cầu tốt nhất dành cho những bệnh nhân giảm tiểu cầu với tình trạng chảy máu đang diễn ra. Một trường hợp ngoại lệ là bệnh nhân đang mổ lấy thai. Trong tình huống này, các hướng dẫn đồng thuận khuyến cáo truyền tiểu cầu để tăng số lượng tiểu cầu của mẹ $> 50 \times 10^9/L$ trước khi thực hiện một phẫu thuật lớn (30).

Số lượng tiểu cầu thường giảm trong 24–48 giờ sau khi sinh, sau đó phục hồi nhanh chóng. Hầu hết bệnh nhân sẽ đạt được số lượng tiểu cầu $> 100 \times 10^9/L$ trong vòng 2–6 ngày sau khi sinh (31, 32). Mặc dù hiếm gặp, giảm tiểu cầu có thể tiếp

tục trong một khoảng thời gian dài và thường liên quan đến các tình trạng bệnh lý khác (33). Mặc dù giảm tiểu cầu là một dấu hiệu nặng của tiền sản giật hoặc liên quan đến hội chứng HELLP có thể cải thiện sau khi điều trị bằng corticosteroid hoặc nạo buồng tử cung, không có sự khác biệt nào được ghi nhận về tỷ lệ tử vong hoặc bệnh tật của mẹ với các điều trị này (34, 35).

Khi nào phụ nữ bị giảm tiểu cầu miễn dịch nên điều trị nội khoa?

Mục tiêu của liệu pháp nội khoa trong thai kỳ ở phụ nữ mắc ITP là giảm thiểu nguy cơ các biến chứng chảy máu có thể xảy ra khi gây tê vùng và sinh liên quan đến giảm tiểu cầu. Bởi vì chức năng tiểu cầu của những bệnh nhân này thường bình thường, không cần thiết phải duy trì số lượng tiểu cầu của họ trong khoảng bình thường. Các hướng dẫn đồng thuận hiện tại khuyến cáo rằng, ngoại trừ giai đoạn sinh, các chỉ định điều trị cho thai phụ tương tự như các chỉ định hiện được khuyến cáo cho bất kỳ bệnh nhân nào (8, 36). Các khuyến cáo về quản lý ITP trong thai kỳ chủ yếu dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và sự đồng thuận của các chuyên gia. Không có bằng chứng về ngưỡng tiểu cầu cụ thể mà tại đó bệnh nhân mang thai bị ITP nên được điều trị (36). Điều trị nên được bắt đầu khi bệnh nhân bị chảy máu có triệu chứng, khi số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới $30 \times 10^9/L$, hoặc để tăng số lượng tiểu cầu đến mức được coi là an toàn cho các thủ thuật (8). Tại thời điểm sinh, quản lý ITP dựa trên đánh giá nguy cơ chảy máu của mẹ liên quan đến quá trình sinh, gây tê ngoài màng cứng và số lượng tiểu cầu tối thiểu được khuyến cáo để thực hiện các thủ thuật này ($70 \times 10^9/L$ đối với đặt catheter ngoài màng cứng và $50 \times 10^9/L$ đối với mổ lấy thai) (30, 36, 37).

Nên sử dụng liệu pháp nào để điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch trong thai kỳ?

Corticosteroid hoặc globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch (IVIG), hoặc cả hai, là các trị liệu đầu tay cho ITP ở mẹ (8, 36). Mặc dù cả hai liệu pháp này đều được chấp nhận, ý kiến chuyên gia khuyến cáo corticosteroid là điều trị ban đầu tiêu chuẩn cho các đợt điều trị kéo dài lên đến 21 ngày (8, 36). Việc điều trị phải được điều chỉnh sao cho phù hợp với từng bệnh nhân, có tính đến sự xuất hiện và mức độ nặng của chảy máu, tốc độ tăng số lượng tiểu cầu mong muốn và các tác dụng bất lợi có thể xảy ra. Không có bằng chứng để hướng dẫn một trình tự điều trị cho những bệnh nhân bị giảm tiểu cầu tái phát hoặc dai dẳng kèm theo chảy máu sau một đợt điều trị ban đầu (36).

Prednisone với liều lượng 0,5–2 mg/kg mỗi ngày đã được khuyến cáo là điều trị ban đầu cho ITP ở người lớn (8, 36). Mặc dù có rất ít dữ liệu để phân biệt việc quản lý ITP ở phụ nữ mang thai và không mang thai, các khuyến cáo đồng thuận trong thai kỳ là ban đầu nên dùng prednisone ở liều thấp (10–20 mg/ngày) và sau đó điều chỉnh đến liều tối thiểu mà gây tăng số lượng tiểu cầu thỏa đáng (8). Đáp ứng ban đầu thường xảy ra trong vòng 4–14 ngày và đạt được đáp ứng cao nhất trong vòng 1–4 tuần (16). Khuyến cáo nên dùng corticosteroid ít nhất 21 ngày sau đó giảm dần (36) cho đến khi đạt đến liều thấp nhất cần để duy trì số lượng tiểu cầu ngăn ngừa chảy máu lớn.

Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch là liệu pháp thích hợp cho các trường hợp giảm tiểu cầu miễn dịch kháng trị với corticosteroid khi các tác dụng bất lợi đáng kể xảy ra với corticosteroid hoặc cần gia tăng tiểu cầu nhanh hơn. Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch ban đầu nên được dùng với liều 1 g/kg như liều duy nhất, nhưng có thể lặp lại nếu cần (36). Đáp ứng ban đầu thường xảy ra trong vòng 1–3 ngày và đáp ứng cao nhất thường đạt được trong vòng 2–7 ngày (16). Điều trị bằng IVIG rất tốn kém và nguồn cung còn hạn chế. Khi xem xét sử dụng IVIG, cần thận trọng tham khảo ý kiến của bác sĩ có kinh nghiệm trong những trường hợp như vậy.

Cắt lách là một lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân ITP thất bại với điều trị đầu tay (8). Cắt lách vẫn là liệu pháp duy nhất giúp bệnh thuyên giảm kéo dài sau 1 năm và lâu hơn ở phần lớn bệnh nhân mắc ITP (36). Thủ thuật này thường được tránh trong thai kỳ vì những rủi ro đối với thai nhi và những khó khăn về mặt kỹ thuật ở giai đoạn cuối của thai kỳ. Tuy nhiên, cắt lách có thể được thực hiện một cách an toàn trong thai kỳ nếu cần thiết, lý tưởng nhất là ở ba tháng giữa thai kỳ. Đang thiếu dữ liệu về mức độ rủi ro, cũng như phương thức phẫu thuật lý tưởng (mở mổ so với mổ nội soi) (36).

Truyền tiểu cầu chỉ nên được dùng như một biện pháp tạm thời để kiểm soát xuất huyết đe dọa tính mạng hoặc để chuẩn bị bệnh nhân cho phẫu thuật khẩn cấp. Liều lượng tiểu cầu lớn hơn bình thường (gấp hai đến gấp ba lần) nên được truyền với corticosteroid liều cao tiêm tĩnh mạch hoặc IVIG, dao động từ mỗi 30 phút đến 8 giờ (8, 36). Ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu dường như chỉ tồn tại trong thời gian ngắn (36). Các lựa chọn điều trị khác được dùng để điều trị ITP, như thuốc gây độc tế bào (cyclophosphamide hoặc vinca alkaloid), immunoglobulin Rh D, hoặc các thuốc ức chế miễn dịch (azathioprine hoặc rituximab), chưa được đánh giá đầy đủ trong thai kỳ và có thể có các tác dụng bất lợi tiềm ẩn đối với thai nhi (8, 36). Mặc dù các thuốc chống tiêu sợi huyết (như aminocaproic và tranexamic) đã được thảo luận trong các báo cáo ca bệnh như là điều trị hỗ trợ cho chảy máu ở bệnh nhân giảm tiểu cầu, nhưng hiệu quả của chúng vẫn chưa được chứng minh (36).

Phụ nữ bị giảm tiểu cầu miễn dịch nên được nhận thêm chăm sóc đặc biệt nào?

Nhìn chung cần rất ít chăm sóc đặc biệt cho thai phụ bị ITP không triệu chứng. Ý kiến chuyên gia cho rằng nên thực hiện đánh giá nối tiếp số lượng tiểu cầu của mẹ mỗi tam cá nguyệt ở những phụ nữ không có triệu chứng và đang thuyên giảm và thường xuyên hơn ở những người bị giảm tiểu cầu (7). Phụ nữ mang thai với ITP nên được hướng dẫn tránh các thuốc chống viêm không steroid, salicylat và chấn thương có thể xảy ra (8). Mặc dù có thể có những trường hợp khuyến cáo dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu (như liệu pháp aspirin liều thấp để giảm nguy cơ tiền sản giật), nhưng hiện không có dữ liệu để hướng dẫn ở những phụ nữ có bệnh lý giảm tiểu cầu đã biết. Bệnh nhân đã cắt lách cần được tiêm phòng phế cầu, Haemophilus influenzae và não mô cầu. Nếu chẩn đoán ITP được đưa ra, tham khảo ý kiến và đánh giá liên tục với bác sĩ có kinh nghiệm trong các vấn đề này là phù hợp.

Có thể ngăn ngừa xuất huyết nội sọ cho thai nhi hoặc trẻ sơ sinh ở những thai kỳ phức tạp bởi tình trạng giảm tiểu cầu miễn dịch không?

Mặc dù xuất huyết nội sọ ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh không phổ biến trong các trường hợp ITP ở mẹ, nhưng có thể suy luận rằng các liệu pháp được biết là làm tăng số lượng tiểu cầu mẹ ở bệnh nhân bị ITP cũng sẽ cải thiện số lượng tiểu cầu của thai nhi. Tuy nhiên, các liệu pháp nội khoa như IVIG và corticosteroid không ngăn ngừa đáng tin cậy tình trạng giảm tiểu cầu ở thai nhi hoặc cải thiện kết cục thai nhi (38). Bởi vì một số liệu pháp này (ví dụ, IVIG) chưa được đánh giá đầy đủ trong các thử nghiệm thích hợp, không có đủ dữ liệu để khuyến cáo liệu pháp nội khoa của mẹ cho các chỉ định của thai nhi.

Không có bằng chứng cho thấy mổ lấy thai an toàn hơn so với sinh ngã âm đạo đối với thai nhi có mẹ bị giảm tiểu cầu do ITP (8, 36). Tuy nhiên, nên tránh các thủ thuật trong quá trình chuyển dạ làm tăng nguy cơ xuất huyết cho thai nhi, bao gồm cả việc sử dụng điện cực da đầu thai nhi hoặc sinh thai với sự hỗ trợ của giác hút (8). Nhiều nghiên cứu quan sát đánh giá hơn 800 trẻ sơ sinh được sinh ra từ phụ nữ mắc ITP cho thấy tỷ lệ xuất huyết nội sọ < 1% và bằng chứng xuất huyết ở trẻ bị giảm tiểu cầu không liên quan đến phương thức sinh (17, 18, 39). Hầu hết các trường hợp xuất huyết sơ sinh xảy ra trong vòng 24-48 giờ sau khi sinh với số lượng tiểu cầu ở mức thấp nhất (39). Do nguy cơ xuất huyết sơ sinh nghiêm trọng

rất thấp, nên việc xác định phương thức sinh ở những thai kỳ phức tạp với ITP chỉ dựa trên những cân nhắc sản khoa (8, 36).

Những xét nghiệm hoặc đặc điểm nào có thể được dùng để dự đoán mức độ nặng của giảm tiểu cầu thai nhi ở những thai kỳ phức tạp bởi giảm tiểu cầu miễn dịch?

Không có xét nghiệm hoặc đặc điểm lâm sàng nào của mẹ có thể dự đoán một cách đáng tin cậy mức độ nặng của tình trạng giảm tiểu cầu ở trẻ sinh ra từ phụ nữ mắc ITP. Xét nghiệm huyết thanh mẹ, cắt lách trước đó, số lượng tiểu cầu và sự hiện diện của các kháng thể gắn với tiểu cầu đều tương quan kém với tình trạng giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh (39, 40).

Việc xác định số lượng tiểu cầu của thai nhi trong bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch có vai trò gì?

Không có bằng chứng nào ủng hộ việc sử dụng thường quy số lượng tiểu cầu của thai nhi trong khi sinh (36). Lấy mẫu máu da đầu có nhiều điểm không chính xác và khó khăn về mặt kỹ thuật, và lấy mẫu máu cuống rốn qua da có nguy cơ sảy thai qua mỗi thủ thuật là 0,6% –1,3% tùy thuộc vào chỉ định, tuổi thai và sự xâm nhập nhau thai (41, 42). Tỷ lệ xuất huyết nội sọ thấp và không có sự khác biệt được chứng minh về kết cục sơ sinh giữa sinh ngã âm đạo và mổ lấy thai ủng hộ quan điểm cho rằng việc xác định số lượng tiểu cầu của thai nhi nhìn chung là không có cơ sở đối với ITP (8, 36).

Chăm sóc sơ sinh phù hợp đối với trẻ sinh ra từ những thai kỳ phức tạp bởi giảm tiểu cầu miễn dịch?

Bất kể phương thức sinh, quá trình sinh thai nên được thực hiện ở cơ sở y tế nơi mà bác sĩ lâm sàng sẵn có quen thuộc với rối loạn này có thể điều trị bất kỳ biến chứng sơ sinh nào và có quyền dùng các loại thuốc cần thiết để điều trị. Khi sinh, cần xác định chắc chắn số lượng tiểu cầu trong máu cuống rốn bằng cách chọc dò mạch máu dây rốn. Tiêm bắp (như vitamin K) hoặc các thủ thuật tùy chọn (như cắt bao quy đầu ở nam giới) nên được chờ cho đến khi biết số lượng tiểu cầu. Trẻ sơ sinh nên được theo dõi về mặt lâm sàng và các thông số huyết học vì số lượng tiểu cầu có xu hướng đạt mức thấp nhất từ 2 đến 5 ngày sau khi sinh (8). Với sự tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, việc chăm sóc trẻ sơ sinh được hỗ trợ bằng cách truyền đạt thông tin hiệu quả giữa mẹ cho bác sĩ nhi khoa hoặc nhân viên y tế khác (43).

Bệnh nhân giảm tiểu cầu có thể gây tê vùng không?

Không có nghiên cứu nào đánh giá giới hạn dưới của số lượng tiểu cầu để gây tê, giảm đau trực thần kinh an toàn. Không có dữ liệu ủng hộ một số lượng tiểu cầu tối thiểu cụ thể cho gây tê vùng, và mỗi trường hợp phải được xem xét riêng biệt. Y văn chỉ cung cấp dữ liệu hồi cứu và rất hạn chế để giải quyết vấn đề này, nhưng một nghiên cứu thuần tập hồi cứu gần đây trên 84.471 bệnh nhân sản khoa từ 19 cơ sở y tế kết hợp với tổng quan hệ thống y văn đã ủng hộ khẳng định rằng nguy cơ tụ máu ngoài màng cứng do gây tê trực thần kinh ở sản phụ có số lượng tiểu cầu $> 70 \times 10^9/L$ là cực kỳ thấp ($< 0,2\%$) (37). Việc ngoại suy dữ liệu mở rộng này cho các khuyến cáo trước đây (44) gợi ý rằng gây tê ngoài màng cứng hoặc tùy sống được coi là có thể chấp nhận được và nguy cơ tụ máu ngoài màng cứng là cực kỳ thấp ở những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ $70 \times 10^9/L$ trở lên miễn là mức tiểu cầu ổn định, không có rối loạn đông máu mắc phải hoặc bẩm sinh nào khác, chức năng tiểu cầu bình thường và bệnh nhân đang không dùng bất kỳ liệu pháp kháng tiểu cầu hoặc chống đông máu nào (37, 44). Mặc dù liệu pháp aspirin liều thấp không phải là chống chỉ định đối với phong bế thần kinh (45), nhưng hiện tại không có sẵn dữ liệu để xác định nguy cơ tụ máu ngoài màng cứng khi sử dụng aspirin liều thấp đồng thời với bệnh cảnh lâm sàng giảm tiểu cầu của mẹ. Số lượng tiểu cầu thấp hơn cũng có thể được chấp nhận, nhưng bằng chứng được công bố không đủ để đưa ra khuyến cáo tại thời điểm này. Đối với bệnh nhân có số lượng tiểu cầu $< 70 \times 10^9/L$, quyết định cá nhân được đưa ra dựa trên nguy cơ và lợi ích.

Khi nào thì nên bắt đầu đánh giá khả năng giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - trẻ sơ sinh, và những xét nghiệm nào hữu ích trong việc chẩn đoán?

Nên nghi ngờ giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - trẻ sơ sinh trong các trường hợp giảm tiểu cầu ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh không rõ nguyên nhân, xuất huyết, hoặc các phát hiện trên siêu âm phù hợp với chảy máu nội sọ. Chẩn đoán cận lâm sàng bao gồm xác định type HPA và tình trạng kết hợp giao tử của cả bố và mẹ và xác nhận kháng thể kháng tiểu cầu của mẹ có tính đặc hiệu đối với tiểu cầu của bố (hoặc thai nhi-trẻ sơ sinh) và kháng nguyên không tương thích. Type tiểu cầu có thể được xác định theo huyết thanh học hoặc theo kiểu gen vì các gen và tính đa hình chịu trách nhiệm cho hầu hết các trường hợp giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - trẻ sơ sinh đã được xác định. Xác định type tiểu cầu này rất hữu ích khi bố dị hợp tử với kháng nguyên liên quan, xác định type kháng nguyên tiểu cầu của thai nhi có thể được thực hiện hoặc theo phương pháp truyền

thống sử dụng tế bào ôi hoặc gắn đây là DNA tự do của thai nhi từ máu mẹ (46). Về mặt lý thuyết, phương pháp này cũng nên được áp dụng đối với sinh thiết gai nhau, mặc dù đã thể hiện sự thận trọng khi sử dụng phương pháp này vì khả năng tăng nhạy cảm trong trường hợp thai nhi bị ảnh hưởng (25, 47). Đánh giá xét nghiệm đối với tình trạng giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi-trẻ sơ sinh có thể phức tạp, kết quả có thể không rõ ràng và không phải lúc nào cũng có thể xác định được sự không tương thích kháng nguyên. Vì vậy, xét nghiệm giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - trẻ sơ sinh nên được thực hiện tại một phòng xét nghiệm khu vực có kinh nghiệm, có mối quan tâm và chuyên môn đặc biệt về giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - trẻ sơ sinh (25). Hơn nữa, tham khảo ý kiến và đánh giá liên tục với bác sĩ có kinh nghiệm trong các vấn đề này (ví dụ: y học mẹ và bào thai) là phù hợp.

Có một lợi ích lý thuyết từ việc sàng lọc dựa trên quần thể để tìm sự không tương thích kháng nguyên tiểu cầu (như HPA-1a), nhưng không chắc liệu một chương trình như vậy sẽ hữu ích về mặt lâm sàng hay hiệu quả về chi phí hay không (48). Một lĩnh vực còn nhiều tranh cãi khác là việc chăm sóc thích hợp cho những phụ nữ có chị em đã trải qua một thai kỳ phức tạp bởi giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - trẻ sơ sinh. Có thể xứng đáng để đánh giá những bệnh nhân này về sự không tương thích kháng nguyên tiểu cầu hoặc kiểu hình kháng nguyên bạch cầu người (28). Tuy nhiên, lợi ích lý thuyết khi xét nghiệm những phụ nữ này phải được cân nhắc với khả năng gây lo lắng, chi phí và bệnh tật liên quan đến điều trị mà không có lợi ích chắc chắn.

Làm thế nào người ta có thể xác định số lượng tiểu cầu của thai nhi trong những thai kỳ phức tạp bởi giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - trẻ sơ sinh?

Như với ITP, không có phương pháp gián tiếp thích hợp nào để xác định số lượng tiểu cầu của thai nhi. Hiệu giá kháng thể kháng tiểu cầu của mẹ tương quan kém với mức độ nặng của bệnh. Ngoài ra, các đặc điểm, như kết cục của anh chị em bị ảnh hưởng trước đó (ví dụ, số lượng tiểu cầu khi sinh hoặc xuất huyết nội sọ được ghi nhận sau khi sinh), không dự đoán một cách đáng tin cậy mức độ nặng của giảm tiểu cầu thai nhi (28). Hiện tại, chỉ có một phương pháp ước tính số lượng tiểu cầu của thai nhi chính xác là đo trực tiếp bằng cách lấy mẫu máu cuống rốn qua da (41). Các biến chứng nghiêm trọng (như mổ lấy thai non tháng khẩn cấp) đã được báo cáo ở 11% các thủ thuật lấy mẫu máu thai nhi trong bối cảnh giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - trẻ sơ sinh (49).

Quản lý sản khoa thích hợp đối với tình trạng giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi – trẻ sơ sinh?

Mục tiêu chính của quản lý sản khoa đối với các trường hợp thai nghén phức tạp bởi giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi- trẻ sơ sinh là ngăn ngừa xuất huyết nội sọ và các biến chứng liên quan. Tuy nhiên, ngược lại với ITP, tần suất xuất huyết nội sọ liên quan đến giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi- trẻ sơ sinh cao hơn biện minh cho những can thiệp tích cực hơn. Ngoài ra, các chiến lược nhằm tránh xuất huyết nội sọ phải được bắt đầu trước sinh vì nguy cơ xuất huyết nội sọ trong tử cung.

Quản lý tối ưu những thai nhi có nguy cơ giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - sơ sinh (những thai nhi có kết quả xét nghiệm dương tính với kháng nguyên không tương thích hoặc những thai nhi có cha là đồng hợp tử với kháng nguyên) vẫn còn chưa chắc chắn. Các quyết định quản lý đối với những thai nhi này nên được cá thể hóa và trước khi bắt đầu bất kỳ kế hoạch điều trị nào cho sản phụ, nên tham khảo ý kiến của các bác sĩ chuyên khoa sản và nhi quen thuộc với rối loạn này. Các cách tiếp cận dựa trên sự đồng thuận từ các chuyên gia trong lĩnh vực nghiên cứu này đã khuyến cáo một quản lý phân tầng (50). Phụ nữ mang thai bị ảnh hưởng bởi giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi – trẻ sơ sinh được chia thành các nhóm dựa trên có hoặc không có xuất huyết nội sọ trong một thai kỳ bị ảnh hưởng trước đó và tuổi thai có biểu hiện (chẩn đoán trước hoặc ở 28 tuần tuổi). Mức độ theo dõi mẹ và liệu pháp được điều chỉnh sao cho phù hợp.

Một số liệu pháp đã được sử dụng để cố gắng làm tăng số lượng tiểu cầu của thai nhi và tránh xuất huyết nội sọ, bao gồm điều trị cho mẹ bằng IVIG, có hoặc không có corticosteroid (51, 52) và truyền tiểu cầu cho thai nhi (27). Tuy nhiên, không có liệu pháp nào trong số này có hiệu quả trong mọi trường hợp. Dùng IVIG trực tiếp cho thai nhi không chắc chắn cải thiện số lượng tiểu cầu của thai nhi, mặc dù chỉ có một số trường hợp được báo cáo (53). Truyền tiểu cầu với tiểu cầu của mẹ luôn có hiệu quả trong việc tăng số lượng tiểu cầu của thai nhi. Tuy nhiên, thời gian bán hủy của các tiểu cầu được truyền ngắn, do vậy cần thực hiện hàng tuần và có thể làm trầm trọng thêm tình trạng bất đồng miễn dịch.

Theo truyền thống, lấy mẫu máu thai nhi đã được đưa vào quản lý giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi- trẻ sơ sinh để xác định nhu cầu và hiệu quả của liệu pháp. Dựa trên kết quả của các thử nghiệm tiền cứu về các can thiệp điều trị trong bệnh giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi- trẻ sơ sinh, chọc dò cuống rốn lấy máu qua da sớm (20-24 tuần tuổi) được xác định là không cần thiết (51,

54). Một tổng quan hệ thống 26 nghiên cứu gợi ý rằng tiếp cận quản lý không xâm lấn, bao gồm dùng IVIG hàng tuần, có hoặc không bổ sung corticosteroid ở những thai kỳ phức tạp bởi giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi – trẻ sơ sinh, có hiệu quả tương đương khi so sánh với truyền tiểu cầu trong tử cung trong việc phòng ngừa chảy máu ở thai nhi và trẻ sơ sinh do giảm tiểu cầu (49). Các hướng dẫn đồng thuận hiện tại đề xuất bắt đầu điều trị sớm theo kinh nghiệm (IVIG với bổ sung prednisone đường uống sau đó) dựa trên nguy cơ tái phát xuất huyết nội sọ thai nhi (50). Điều trị cần dựa trên tiền sử bệnh nhân và sự hiện diện của kháng thể kháng tiểu cầu mẹ và kháng nguyên tiểu cầu tương ứng trên tế bào thai nhi. Khuyến cáo rằng mẫu máu thai nhi được bảo quản cho đến khi thai được 32 tuần ở những thai phụ dự định sinh thường. Ở những thai phụ đó, việc lấy mẫu máu cuống rốn sẽ được thực hiện để xác nhận rằng tiểu cầu của thai nhi đáp ứng với liệu pháp đủ để cho phép sinh ngã âm đạo diễn ra an toàn nhưng cũng đủ muộn trong thai kỳ để sinh một đứa trẻ sơ sinh có khả năng sống nếu có bất kỳ biến chứng nào dẫn đến sinh khẩn cấp.

Chuyển dạ và sinh ngã âm đạo không bị chống chỉ định đối với những thai nhi có số lượng tiểu cầu lớn hơn $50 \times 10^9/L$, nhưng mô lấy thai được khuyến cáo cho những thai nhi có số lượng tiểu cầu dưới mức này. Quá trình sinh phải được thực hiện ở một cơ sở được trang bị đầy đủ để chăm sóc một trẻ sơ sinh bị giảm tiểu cầu nặng.

Tóm tắt các khuyến cáo và kết luận

Khuyến cáo và kết luận sau dựa trên bằng chứng khoa học hạn chế hoặc không nhất quán (Mức B):

- Giảm tiểu cầu ở mẹ từ $100 \times 10^9/L$ đến $149 \times 10^9/L$ ở phụ nữ mang thai không có triệu chứng và không có tiền sử các vấn đề về chảy máu thường là do giảm tiểu cầu thai kỳ.
- Do nguy cơ xuất huyết sơ sinh nghiêm trọng rất thấp, phương thức sinh ở những thai kỳ phức tạp bởi giảm tiểu cầu miễn dịch chỉ nên được xác định dựa trên các cân nhắc sản khoa.

Các khuyến cáo và kết luận sau chủ yếu dựa trên sự đồng thuận và ý kiến chuyên gia (Mức C):

- Các hướng dẫn đồng thuận khuyến cáo truyền tiểu cầu để gia tăng số lượng tiểu cầu của mẹ lên hơn $50 \times 10^9/L$ trước các cuộc phẫu thuật lớn.
- Gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống được coi là có thể chấp nhận được, và nguy cơ tụ máu ngoài màng cứng là cực kỳ thấp ở những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ $70 \times 10^9/L$ trở lên, miễn là mức tiểu cầu ổn định, không có rối loạn đông máu mắc phải hoặc bẩm sinh khác, chức năng tiểu cầu bình thường và bệnh nhân đang không điều trị bằng thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông máu.
- Giảm tiểu cầu do bất đồng miễn dịch ở thai nhi - trẻ sơ sinh nên được nghi ngờ trong các trường hợp giảm tiểu cầu ở thai nhi hoặc trẻ sơ sinh không rõ nguyên nhân, xuất huyết, hoặc các phát hiện trên siêu âm phù hợp với chảy máu nội sọ.

1. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians [published erratum appears in *Obstet Gynecol* 2010;115:387]. *Obstet Gynecol* 2009;114:1326–31. (Level III)
2. Burrows RL, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463–6. (Level II-3)
3. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000;95:29–33. (Level II-3)
4. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet counts during pregnancy. *N Engl J Med* 2018;379:32–43. (Level II-3)
5. Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:744–9. (Level II-3)
6. Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ, Vesely SK, George JN. Platelet counts in women with normal pregnancies: a systematic review. *Am J Hematol* 2017;92:1224–32. (Systematic Review)
7. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;121:38–47. (Level III)
8. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86. (Level III)
9. Burrows RL, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:731–4. (Level II-3) (1990B)
10. Ruggieri M, Schiavotto C, Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Gestational thrombocytopenia: a prospective study. *Haematologica* 1997;82:341–2. (Level III)
11. Gestational hypertension and preeclampsia in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 202. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;133:e1–25. (Level III)
12. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981–91. (Level III)
13. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part I: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:466–80. (Level III)
14. Romero R, Mazor M, Lockwood CJ, Emamian M, Belanger KP, Hobbins JC, et al. Clinical significance, prevalence, and natural history of thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension. *Am J Perinatol* 1989;6:32–8. (Level II-3)
15. Stanworth SJ. Thrombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:512–6. (Level III)
16. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386–93. (Level III)
17. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306–11. (Level II-3)
18. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, Bailly L, Khellaf M, Touboul C, et al. Effect of pregnancy on the