

# GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH Ở THAI NHI VÀ TRẺ SƠ SINH: SÀNG LỌC, DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ

BS. Dương Công Bằng, BS. Võ Tá Sơn

Bệnh viện Vinmec Times City

## GIỚI THIỆU

Giảm tiểu cầu miễn dịch (FNAIT – Fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia) xảy ra khi có sự bất tương hợp kháng nguyên dị gen của tiểu cầu người (HPA – Human platelet alloantigen) giữa người mẹ và thai nhi; và trong huyết thanh của người mẹ có kháng thể IgG kháng lại HPA bất tương hợp của thai nhi. Kháng thể này đi qua nhau thai, vào tuần hoàn thai nhi, dẫn đến quá trình đào thải tiểu cầu thai nhi và cuối cùng gây giảm tiểu cầu. Ngoài ra, kháng thể này còn tác động thông qua một số cơ chế khác để gây nên các biến chứng của FNAIT.

FNAIT còn được biết đến với tên gọi giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh (NAIT – Neonatal alloimmune thrombocytopenia) hoặc là giảm tiểu cầu miễn dịch ở thai nhi do người mẹ (FMAIT – Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia). Đây là một bệnh lý hiếm gặp với tỷ lệ khoảng 1/1000 ca sinh sống nhưng có thể dẫn đến biến chứng nặng nề như xuất huyết nội sọ (ICH – intracranial hemorrhage) ở thai nhi và trẻ sơ sinh, hậu quả là nhu mô não bị phá hủy không hồi phục hoặc tử vong.

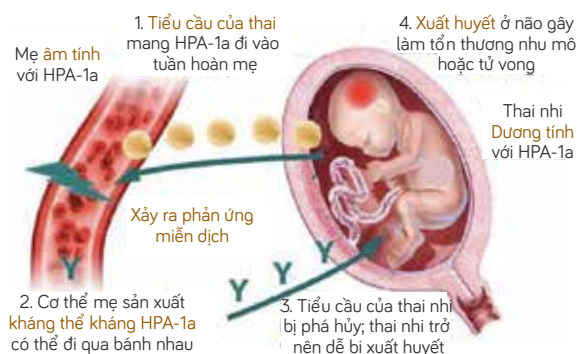
Do chưa có các chương trình sàng lọc thường quy nên FNAIT chủ yếu được chẩn đoán khi có triệu chứng, và việc điều trị cho những trẻ sơ sinh bị giảm tiểu cầu do FNAIT vẫn là một thách thức cho bác sĩ lâm sàng.

Trải qua gần 70 năm từ ca bệnh FNAIT đầu tiên được công bố, y học đã có nhiều tiến bộ trong hiểu biết về FNAIT. Từ đó, những chiến lược sàng lọc đã được phát triển để xác định sản

phụ có nguy cơ, đặc biệt là các biện pháp điều trị dự phòng và biện pháp điều trị có nhiều triển vọng.

## CƠ CHẾ BỆNH SINH

HPA thuộc loại kháng nguyên cùng loài nhưng dị gen (alloantigen). HPA được xác định bởi các thụ thể thuộc loại glycoprotein (GP) ở trên bề mặt tiểu cầu. Các thụ thể này giữ vai trò chủ chốt trong chức năng kết dính và co rút tiểu cầu. Có 3 nhóm thụ thể chính: thụ thể fibrinogen, là phức hợp GPIIb/IIIa, được ký hiệu là CD41/CD61) (Cluster of Differentiation – Cụm biệt hóa); thụ thể yếu tố von Willerbrand, GPIb-V-IX, CD42a-b-c-d; thụ thể collagen, GPIa/IIa, CD49b/CD29. Phân tử GP mang đặc tính kháng nguyên dị gen liên quan đến FNAIT nhiều nhất là GPIIIa, hay còn gọi là integrin  $\beta 3$ . Phân tử này quy định đặc tính kháng nguyên của 14/33 loại HPA, trong đó có HPA-1a và HPA-4a. Integrin  $\beta 3$  còn kết hợp với phân tử  $\alpha V$



Hình 1. Cơ chế bệnh sinh của giảm tiểu cầu miễn dịch ở thai nhi.

tạo  $\alpha\beta\gamma$ ; phức hợp này vẫn mang biểu vị của HPA – 1a hay cũng chính là của HPA – 4a. Biểu vị này chỉ chiếm một tỷ lệ ít trên bề mặt tiểu cầu nhưng lại chiếm đa số trên bề mặt của tế bào nội mô mạch máu, tế bào cơ trơn mạch máu và hợp bào nuôi bánh nhau (Hình 1).

Các biểu vị (epitopes) khác nhau của HPA được tạo nên bởi sự đa hình thái của một nucleotide (SNP – single nucleotide polymorphism), làm thay thế loại axit amin trong protein, từ đó làm thay đổi cấu trúc của phân tử glycoprotein. Tính đến nay, có 37 loại HPA có kháng thể liên quan đến FNAIT được mô tả theo từng cặp alen với nhau, trong đó với ký tự số Ả Rập thể hiện thứ tự được phát hiện ra, ký tự ‘a’ thể hiện alen có tần suất cao hơn và ký tự ‘b’ thể hiện alen có tần suất thấp hơn. Một phân tử glycoprotein bị thay đổi axit amin do SNP sẽ tạo nên một biểu vị mới và phân tử đó có khả năng kích thích sinh miễn dịch với cơ thể có biểu vị HPA khác. Cơ chế gây nên FNAIT tương tự với cơ chế gây ra bệnh tan máu ở thai nhi và trẻ sơ sinh do bất tương hợp kháng nguyên RhD (HDFN – Hemolytic disease of the fetus or newborn). Tần suất của các HPA khác nhau giữa các chủng tộc. Với chủng tộc da trắng, có 80% số trường hợp FNAIT liên quan đến HPA-1a, xếp sau là 10% số trường hợp liên quan đến HPA-5b. Với chủng tộc châu Á, HPA-4b liên quan nhiều nhất đến FNAIT, xếp sau là HPA-5b.

Cơ chế chính xác gây ICH trong FNAIT vẫn chưa được hiểu rõ. Chỉ một tỷ lệ nhỏ những trẻ sơ sinh mắc FNAIT có giảm tiểu cầu mức độ nặng mắc ICH. Biến chứng ICH có thể liên quan đến sự toàn vẹn mạch máu của thai nhi do biểu vị HPA-1a cũng hiện diện ở tế bào nội mô mạch máu nên tác động của kháng thể kháng HPA-1a tại vị trí này có thể giữ vai trò mấu chốt. Bên cạnh đó, tình trạng viêm lòng nhau cũng đã được tìm thấy ở những trường hợp FNAIT không được điều trị bằng kháng thể so với các trường hợp được điều trị. Sự xuất hiện của biểu vị HPA-1a ở hợp bào nuôi bánh nhau có thể là

một cách giải thích cho những trường hợp mắc FNAIT ngay từ lần mang thai đầu tiên và ở những trường hợp sảy thai.

Đáp ứng miễn dịch với HPA được điều hòa bởi các phân tử nhóm II của kháng nguyên bạch cầu ở người (HLA-II – Human Leucocyte Antigen class II). Hầu hết các sản phụ có HPA-1b/1b sinh ra kháng thể kháng HPA-1a đều mang HLA-II DRB3 \* 01:01. Kết quả này gợi ý rằng sự trình diện kháng nguyên HPA-1a và đáp ứng miễn dịch xảy ra khi HLA nhóm II là DRB3 \* 01:01. Và đây có thể là cách giải thích cho sự không nhất quán giữa tỷ lệ mong đợi và tỷ lệ thực tế của đáp ứng miễn dịch với HPA trong cộng đồng. Tuy nhiên, hiện vẫn còn thiếu bằng chứng để rút ra mối quan hệ nhân quả.

## NHỮNG TIẾN BỘ TRONG SÀNG LỌC, ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ FNAIT

### Sàng lọc

FNAIT có thể xảy ra ngay từ lần mang thai đầu tiên, nên cách duy nhất để xác định thai kỳ có nguy cơ là thực hiện sàng lọc cho phụ nữ mang thai nhằm phát hiện những người có HPA-1a hay HPA-4a âm tính. Hiện nay chưa có quốc gia nào áp dụng chương trình tầm soát, nhưng các ý kiến ủng hộ áp dụng chương trình tầm soát này đang ngày càng tăng lên ở một số quốc gia. Ý kiến không đồng thuận chủ yếu do hiện nay còn thiếu các biện pháp điều trị dự phòng và điều trị hiệu quả. Tuy nhiên, khi so sánh với chương trình tầm soát nhóm máu Rh, chúng ta có thể thấy phải đến 20 năm sau khi chương trình tầm soát được áp dụng thì biện pháp điều trị dự phòng mới được tiến hành. Và cần lưu ý rằng, khác với HDFN, 75% thai kỳ mắc FNAIT do HPA – 1a xảy ra ngay từ lần mang thai đầu tiên.

Kết quả từ nghiên cứu tầm soát ở Na Uy đã cho thấy chương trình tầm soát có thể làm tăng thêm 230 năm sống của con người và giảm 2,2 triệu USD chi phí y tế. Bên cạnh đó, tỷ lệ mất dấu khi theo dõi rất thấp và tỷ lệ dương tính giả

trong xác định HPA là <1% khi chương trình tầm soát được thực hiện ở một số cộng đồng lớn tại châu Âu.

Các bước khảo sát tiếp theo với những sản phụ có kết quả HPA-1a âm tính bao gồm: xác định sự có mặt của HLA-II DRB3 \* 01:01, xác định sự có mặt của kháng thể kháng HPA-1a và xác định HPA của thai nhi. Việc xác định HPA của thai nhi hiện nay đã được thực hiện thông qua việc xác định ADN tự do (cfDNA – cell free DNA) trong máu mẹ từ tuổi thai 10 tuần, thông qua xét nghiệm không xâm lấn (NIPT – non invasive prenatal test), với độ nhạy và độ đặc hiệu lên đến 100%. Chi tiết của các bước khảo sát trên đã được đề cập đến trong hướng dẫn của Hội huyết học Anh 2019, Hiệp hội Sản phụ khoa Hoàng gia Anh 2019 và Tạp chí Sản phụ khoa Hoa Kỳ 2021 (Sơ đồ 1).

### Dự phòng FNAIT

Điều trị dự phòng được áp dụng cho những thai nhi có nguy cơ mắc FNAIT được phát hiện qua sàng lọc. Các gamma globulin có hoạt tính sinh miễn dịch cao từ những phụ nữ đã có tiền sử mang thai mắc FNAIT có thể được sử dụng là phương pháp điều trị dự phòng, tương tự như cách sử dụng kháng thể anti-D trong bất đồng

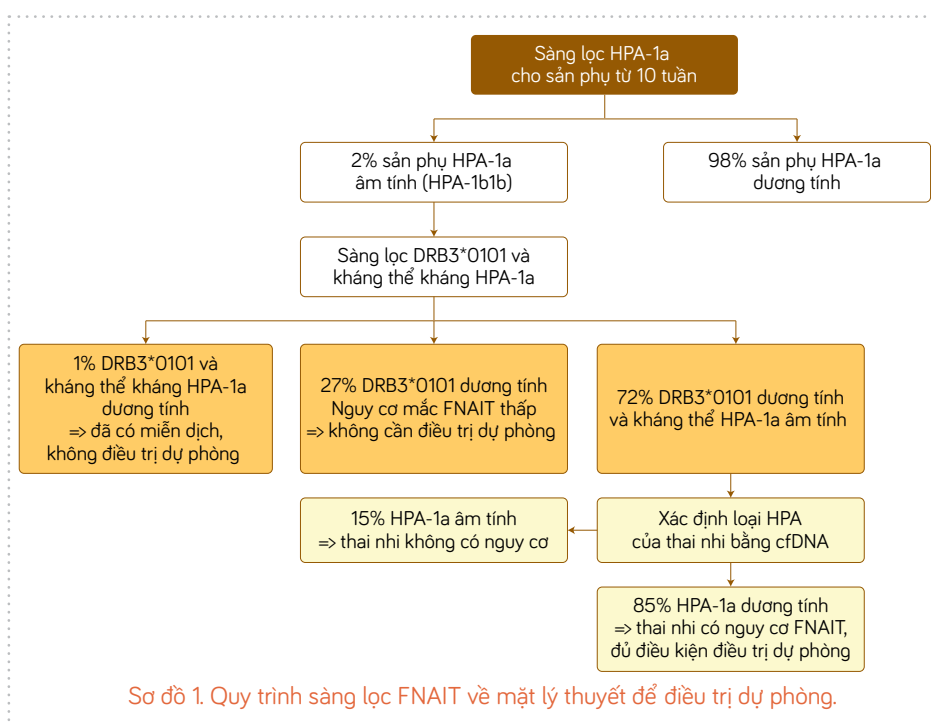
nhóm máu Rh. Hiện nay đã có một số sản phẩm với tên gọi là “NAITgam”. Các sản phẩm này được sản xuất từ huyết tương của những phụ nữ có nồng độ kháng thể kháng HPA-1a cao. Hiện nay vẫn chưa thể chắc chắn rằng “NAITgam” sẽ có thể ngăn chặn FNAIT như khi sử dụng kháng thể anti-D cho những trường hợp HDFN, nhưng kết quả từ các nghiên cứu trên động vật đều cho kết quả tốt. Về mặt tích cực thì “NAITgam” có thể sẽ rất ít độc cho cơ thể người mẹ khi so với các biện pháp điều trị hiện nay. Tuy nhiên vẫn cần có nhiều nghiên cứu nhằm xác định liều và phác đồ điều trị phù hợp.

### Điều trị FNAIT

Biện pháp điều trị được chỉ định cho những phụ nữ mang thai có tiền sử sản khoa mắc FNAIT và lựa chọn phác đồ dựa trên phân tầng nguy cơ. Các biện pháp điều trị bao gồm xâm lấn và không xâm lấn.

### Biện pháp điều trị xâm lấn

Truyền tiểu cầu ở giai đoạn trong tử cung được thực hiện lần đầu tiên bởi Daffos và cộng sự năm 1983. Biện pháp này có thể giúp đồng thời theo dõi được số lượng tiểu cầu của thai nhi và tăng thêm hiểu biết về mức độ nặng của bệnh. Tuy nhiên, việc đâm kim vào dây rốn của



thai nhi có lượng tiểu cầu thấp có thể gây nên xuất huyết kéo dài và thậm chí làm mất máu nhiều. Bên cạnh đó, vòng đời của tiểu cầu tương đối ngắn nên cần phải truyền liên tục mỗi tuần và những biến chứng đi kèm của biện pháp can thiệp làm tăng kết cục xấu cho thai kỳ. Một tổng quan hệ thống cho thấy gần một nửa tử suất ở những trường hợp điều trị can thiệp là do biện pháp điều trị can thiệp chứ không hẳn là do bệnh lý. Do đó, hiện nay biện pháp điều trị can thiệp xâm lấn không còn được sử dụng.

### Biện pháp điều trị không xâm lấn

Là sử dụng kháng thể đường tĩnh mạch (IVIG – Intravenous Immune Globulin) có hoặc không có kết hợp với corticosteroid. IVIG được Bussel và cộng sự sử dụng điều trị FNAIT thành công lần đầu tiên vào năm 1988. IVIG đã được chấp thuận cho điều trị bệnh lý ban xuất huyết do giảm tiểu cầu miễn dịch trong thai kỳ (ITP – Immune Thrombocytopenic Purpura), nhưng trong điều trị FNAIT thì đang được sử dụng dưới dạng off-label. Cơ chế tác động của IVIG trong điều trị FNAIT vẫn chưa được hiểu rõ. Một số giả thuyết cho rằng IVIG cạnh tranh với kháng thể kháng HPA tại thụ thể Fc của thai nhi (FcRn – neonatal Fc receptor), cũng như làm giảm quá trình phá hủy tiểu cầu tại lách của thai nhi và có thể tác động vào một số giai đoạn trong quá trình đáp ứng miễn dịch của người mẹ. Tác dụng phụ thường gặp nhất của IVIG ở người mẹ là đau đầu và mức độ phụ thuộc vào liều; ngoài ra, một số tác dụng phụ hiếm gặp như suy thận, viêm màng não vô khuẩn, truyền tắc mạch. Việc kết hợp thêm corticosteroid gây ra tác dụng phụ đau đầu và có thể giúp tăng cường hiệu quả của IVIG, nhưng hiện nay vẫn còn thiếu bằng chứng.

Chất ức chế FcRn hứa hẹn là một bước tiến mới trong điều trị FNAIT với việc giảm thiểu các tác dụng phụ của IVIG. Cơ chế tác động của chất này là làm giảm nồng độ kháng thể kháng HPA thai nhi lưu hành trong máu mẹ thông qua làm giảm thời gian bán hủy và đồng thời ngăn chặn quá trình vận chuyển kháng thể này đi sang

thai nhi thông qua FcRn ở nhau thai. Nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn của chất ức chế FcRn trong điều trị HDFN đang được tiến hành (ClinicalTrials.gov NCT03842). Và nếu kết quả của nghiên cứu này thành công thì cũng sẽ sớm được nghiên cứu áp dụng trong điều trị FNAIT.

## KẾT LUẬN

FNAIT là một bệnh lý hiếm gặp nhưng để lại những hậu quả nặng nề, không hồi phục ở thai nhi và trẻ sơ sinh. Mặc dù đã có nhiều nỗ lực trong nghiên cứu nhưng hiện nay vẫn còn một số điều chưa được hiểu rõ về cơ chế bệnh sinh của FNAIT; và đây có thể là lý do chính dẫn đến sự thiếu đồng thuận trong quản lý những thai kỳ có nguy cơ với FNAIT. Bệnh lý này có thể xảy ra ngay lần mang thai đầu tiên nên cách duy nhất để phát hiện thai kỳ có nguy cơ là sàng lọc. Bên cạnh đó, sự tiến bộ trong xác định HPA của thai nhi dựa vào cfDNA thông qua NIPT và cơ hội đến từ các biện pháp điều trị FNAIT mới đã làm củng cố thêm sự cần thiết của chương trình sàng lọc. Các nghiên cứu về điều trị dự phòng bằng “NAITgam” và điều trị bằng chất ức chế FcRn vẫn đang được tiến hành và hứa hẹn sẽ mang lại những kết quả khả quan để góp phần đẩy lùi FNAIT như thành quả đã đạt được với HDFN do bất tương hợp RhD.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bussel, J.B., E.L. Vander Haar, and R.L. Berkowitz, New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021.
2. Kamphuis, M., et al., Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2010. 117(11): p. 1335 – 1343.
3. Santoso, S., et al., Antiendothelial  $\alpha v \beta 3$  antibodies are a major cause of intracranial bleeding in fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2016. 36(8): p. 1517 – 1524.
4. Scheffer, P., et al., Noninvasive fetal genotyping of human platelet antigen-1a. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2011. 118(11): p. 1392 – 1395.
5. Lieberman, L., et al., Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *British journal of haematology*, 2019. 185(3): p. 549 – 562.
6. Regan, F., et al., Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) Scientific Impact Paper No. 61. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2019. 126(10): p. e173 – e185.
7. Weng, Y., et al., Anti – human platelet antigen – 1a immunoglobulin G preparation intended to prevent fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Plos one*, 2016. 11(9): p. e0162973.
8. Winkelhorst, D., et al., Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2017. 129(11): p. 1538 – 1547.
9. Imbach, P., Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. *Swiss medical weekly*, 2012. 142(2122).