

GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI MIỄN DỊCH SAU TIÊM VACCINE COVID-19

Bộ Y tế

ĐẠI CƯƠNG

Một số trường hợp thuyên tắc huyết khối kèm theo giảm tiểu cầu sau khi tiêm vaccine COVID-19 của Astra Zeneca (AZ) và Johnson & Johnson đã được ghi nhận trong các báo cáo của các Cơ quan Quản lý dược và tổ chức giám sát an toàn vaccine tại nhiều quốc gia. Tổ chức Y tế Thế giới đã yêu cầu tất cả nhân viên y tế cần cảnh giác, theo dõi, phát hiện sớm và xử trí kịp thời những người bệnh nghi ngờ giảm tiểu cầu và thuyên tắc huyết khối miễn dịch liên quan đến vaccine COVID-19 (VIPIT).

Giảm tiểu cầu huyết khối miễn dịch liên quan đến vaccine (VIPIT) là sự xuất hiện biến cố thuyên tắc huyết khối kèm theo số lượng tiểu cầu thấp, xảy ra sau khi tiêm vaccine. Các nghiên cứu mới nhất chỉ ra một số người có đặc điểm sinh học hiếm gặp khiến hệ thống miễn dịch tạo ra kháng thể bất thường, kháng lại yếu tố 4 tiểu cầu (PF4). Khi tiêm chủng, các kháng thể đó kích hoạt tiểu cầu quá mức dẫn đến tình trạng giảm tiểu cầu, gây ra cả đông máu và chảy máu bất thường. Hội chứng này có một số điểm tương đồng với giảm tiểu cầu do heparin (HIT), nhưng không cần heparin làm tác nhân kích thích.

CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

1. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng xuất hiện từ 4 - 28 ngày sau tiêm vaccine COVID - 19. Theo một số báo cáo, thời gian thường gặp nhất từ 4 - 20 ngày và thường ở phụ nữ dưới 60 tuổi. Sau tiêm vaccine COVID-19 người bệnh có một trong những triệu chứng sau:

- Đau đầu dai dẳng và dữ dội
- Các triệu chứng thần kinh khu trú
- Co giật, hoặc mờ hoặc nhìn đôi (gợi ý CSVT hoặc đột quỵ)
- Khó thở hoặc đau ngực (gợi ý thuyên tắc phổi hoặc hội chứng vành cấp)
- Đau bụng (gợi ý huyết khối tĩnh mạch cửa)
- Đau, phù chi dưới (gợi ý huyết khối tĩnh mạch sâu)

2. Cận lâm sàng

** Xét nghiệm thường quy:*

Chỉ định ở tuyến y tế cơ sở, cho những người bệnh có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ, nhằm sàng lọc phát hiện sớm hội chứng giảm tiểu cầu và huyết khối, cũng như đánh giá bệnh lý nền:

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (tiểu cầu).
- Fibrinogen.
- Xét nghiệm D-dimer.

Nhận định kết quả tiểu cầu, D-dimer, và fibrinogen như sau:

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ ĐẶC BIỆT CHUYÊN ĐỀ VỀ COVID-19

- Nghi ngờ bị VIPIT nếu (1) số lượng tiểu cầu <100 G/L và một trong hai (2) D-dimer tăng cao (≥ 5 lần giới hạn trên của bình thường) hoặc (3) fibrinogen giảm. Tiến hành ngay các thăm dò chẩn đoán hình ảnh để tìm huyết khối.

- Rất ít khả năng bị VIPIT nếu số lượng tiểu cầu >150 G/L, D-dimer không tăng và fibrinogen bình thường. Nếu sau đó tìm thấy huyết khối, phải theo dõi chặt chẽ những thông số này trong khi bắt đầu điều trị bằng thuốc chống đông.

- Ít khả năng bị VIPIT nếu số lượng tiểu cầu >150 G/L, nhưng D-dimer tăng hoặc fibrinogen bị giảm, cần tiếp tục theo dõi lâm sàng, xét nghiệm lại nếu cần thiết (ví dụ: còn đau đầu dữ dội).

- Không loại trừ được VIPIT nếu số lượng tiểu cầu từ 100 - 150 G/L. Những người bệnh này cần theo dõi và xét nghiệm lại, nhất là khi D-dimer tiếp tục tăng và/hoặc fibrinogen giảm.

- Hướng tới nguyên nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nếu bệnh nhân có giảm tiểu cầu nhưng D-dimer và fibrinogen đều bình thường.

** Thăm dò chẩn đoán hình ảnh:*

Phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng và vị trí nghi ngờ tắc mạch, các phương pháp chẩn đoán hình ảnh được chỉ định để chẩn đoán xác định huyết khối là:

- Chụp CLVT hay CHT sọ não chẩn đoán CSVT.

- Siêu âm Doppler mạch máu chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch và/hoặc động mạch chi.

- Chụp CLVT đa dây động mạch phổi chẩn đoán thuyên tắc động mạch phổi.

- Chụp CHT hoặc CLVT dựng hình mạch máu để chẩn đoán huyết khối hệ tĩnh mạch cửa - lách - mạc treo.

** Xét nghiệm chuyên khoa để chẩn đoán xác định:*

Người bệnh nghi ngờ VIPIT (tiểu cầu giảm và D-dimer tăng hoặc fibrinogen giảm), có huyết khối hoặc không, cần được hội chẩn chuyên gia để chỉ định làm xét nghiệm xác định chẩn đoán:

- Xét nghiệm kháng thể kháng phức hợp PF4-heparin (ELISA "HIT").

- Xét nghiệm chức năng "HIT": phóng thích serotonin (SRA) hoặc hoạt hóa tiểu cầu do heparin (HIPA).

Bảng 1: Phân giải kết quả trong chẩn đoán VIPIT

Nghi ngờ VIPIT	Số lượng tiểu cầu <100 G/L và một trong hai (2) D-dimer tăng (≥ 5 lần giới hạn trên của bình thường) hoặc (3) fibrinogen giảm
Có khả năng bị VIPIT	Người nghi ngờ VIPIT và bị biến cố huyết khối
Có thể bị VIPIT	Người nghi ngờ VIPIT và không bị huyết khối
Rất ít khả năng VIPIT	Số lượng tiểu cầu > 150 G/L, D-dimer không tăng và fibrinogen bình thường
Ít khả năng bị VIPIT	Số lượng tiểu cầu > 150 G/L, D-dimer tăng hoặc fibrinogen giảm
Chưa loại trừ VIPIT	Số lượng tiểu cầu từ 100 - 150 G/L

TẬP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ ĐẶC BIỆT CHUYÊN ĐỀ VỀ COVID-19

Ứng hộ chẩn đoán VIPIT một cách mạnh mẽ	Người nghi ngờ VIPIT, có kết quả xét nghiệm “HIT” Elisa dương tính hoặc xét nghiệm chức năng “HIT” dương tính
Chẩn đoán xác định VIPIT	Người nghi ngờ VIPIT, có kết quả xét nghiệm “HIT” Elisa và xét nghiệm chức năng “HIT” đều dương tính
Không ứng hộ cho chẩn đoán VIPIT	Người nghi ngờ VIPIT, có kết quả xét nghiệm “HIT” Elisa và/hoặc xét nghiệm chức năng “HIT” đều âm tính
Có thể bị VIPIT	Người nghi ngờ VIPIT và có xét nghiệm “HIT” Elisa dương tính nhưng xét nghiệm chức năng “HIT” âm tính

3. Các thể lâm sàng

* *Huyết khối tĩnh mạch não:*

- Huyết khối tĩnh mạch não là biến cố thường gặp nhất của hội chứng giảm tiểu cầu và huyết khối sau tiêm vaccine COVID - 19 (tỷ lệ 4,6/1 triệu liều tiêm thứ nhất vaccine Astra zeneca, 0,2/1 triệu liều tiêm thứ nhất vaccine Pfizer BioNTech).

- Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau đầu, nhìn mờ, liệt các dây thần kinh sọ, co giật, rối loạn ý thức...

- Chẩn đoán xác định dựa vào CHT não - tĩnh mạch não.

* *Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới và/hoặc thuyên tắc phổi:*

- Triệu chứng lâm sàng của HKTMSCD và/hoặc TTP đa dạng và không đặc hiệu, cần phải sử dụng các thang điểm đánh giá nguy cơ (Wells score với HKTMSCD, và Geneva score với TTP). Ở bệnh nhân nghi ngờ thuyên tắc phổi, cần tìm ngay lập tức các dấu hiệu rối loạn huyết động như:

+ Sốc: $HA_{t.thu} < 90\text{mmHg}$, hoặc càn vận mạch để duy trì $HA_{t.thu} > 90\text{mmHg}$ và

giảm tưới máu cơ quan đích (lú lẫn, da lạnh, thiếu niệu/vô niệu, lactat tăng)

+ Tụt huyết áp kéo dài: $HA_{t.thu} < 90\text{mmHg}$ hoặc tụt $> 40\text{mmHg}$, kéo dài trên 15 phút (không do rối loạn nhịp mới, giảm thể tích, nhiễm khuẩn).

- Siêu âm Doppler tĩnh mạch với nghiệm pháp ấn: Chẩn đoán xác định HKTMSCD khi quan sát thấy huyết khối lấp đầy lòng tĩnh mạch, làm tĩnh mạch ấn không xẹp, hoặc chỉ xẹp một phần.

- Chụp cắt lớp vi tính đa dãy động mạch phổi là phương pháp được lựa chọn đầu tiên để đánh giá hệ ĐMP ở những bệnh nhân nghi ngờ TTP:

+ MDCT động mạch phổi chỉ ra huyết khối động mạch phân thùy hoặc vị trí gần hơn, cho phép chẩn đoán xác định TTP.

+ Kết quả MDCT động mạch phổi bình thường cho phép loại trừ tắc mạch phổi ở bệnh nhân có xác suất lâm sàng thấp hoặc trung bình, hoặc bệnh nhân ít có khả năng TTP.

- Siêu âm Doppler tim: Chẩn đoán tình trạng suy chức năng thất phải, và tăng gánh áp lực thất phải trong TTP cấp.

** Huyết khối tĩnh mạch tạng:*

- Triệu chứng lâm sàng: Thường gặp nhất là đau bụng, vị trí đau phụ thuộc vào mạch máu bị tắc (đau mạn sườn trái trong huyết khối tĩnh mạch lách, đau quặn giữa bụng trong huyết khối tĩnh mạch cửa, mạc treo tràng trên). Khám lâm sàng phát hiện bụng trướng hơi, hiếm khi có phản ứng phúc mạc trừ khi đến muộn, thăm trực tràng có thể thấy phân đen.

- Chụp cộng hưởng từ hoặc cắt lớp vi tính dựng hình mạch máu tạng là thăm dò hình ảnh quan trọng nhất để chẩn đoán xác định.

ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc chung

Tất cả người bệnh nghi ngờ VIPIT cần hội chẩn chuyên gia và điều trị ngay bằng thuốc chống đông.

2. Điều trị cụ thể

** Với người bệnh chẩn đoán xác định VIPIT: Lựa chọn phác đồ chống đông phù hợp theo nguyên tắc:*

- Không dùng heparin.
- Các thuốc chống đông có thể lựa chọn bao gồm:
 - + Fondaparinux, bivalirudin, argatroban, danaparoid (nếu sẵn có tại cơ sở y tế).
 - + Heparin TLPT thấp: Enoxaparin 1 mg/kg/12 giờ (trừ khi tiểu cầu < 50 G/L hoặc xét nghiệm kháng thể kháng PF4-heparin dương tính).

+ NOAC (dabigatran, rivaroxaban apixaban: cân nhắc kỹ nguy cơ chảy máu, nên chọn NOAC có thuốc đối kháng đặc hiệu).

- Kháng vitamin K (phối hợp với thuốc chống đông đường tiêm).

- Bổ sung IVIg (1 - 2 g/kg) nếu triệu chứng lâm sàng trầm trọng, hoặc tiến triển nhanh (gồm cả những trường hợp giảm tiểu cầu < 30 G/L, fibrinogen < 1,5 mg/l).

- Xem xét điều trị trao đổi huyết tương và corticoid.

- Tránh truyền tiểu cầu.

- Bệnh nhân cần nằm viện đến khi tiểu cầu tăng trở lại, D-dimer giảm và fibrinogen trở về bình thường.

- Thời gian điều trị chống đông có thể kéo dài từ 3 - 6 tháng.

** Với người bệnh có thể bị VIPIT (nghi ngờ VIPIT nhưng không có huyết khối):*

- Theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu, D-dimer, fibrinogen 3 ngày/lần

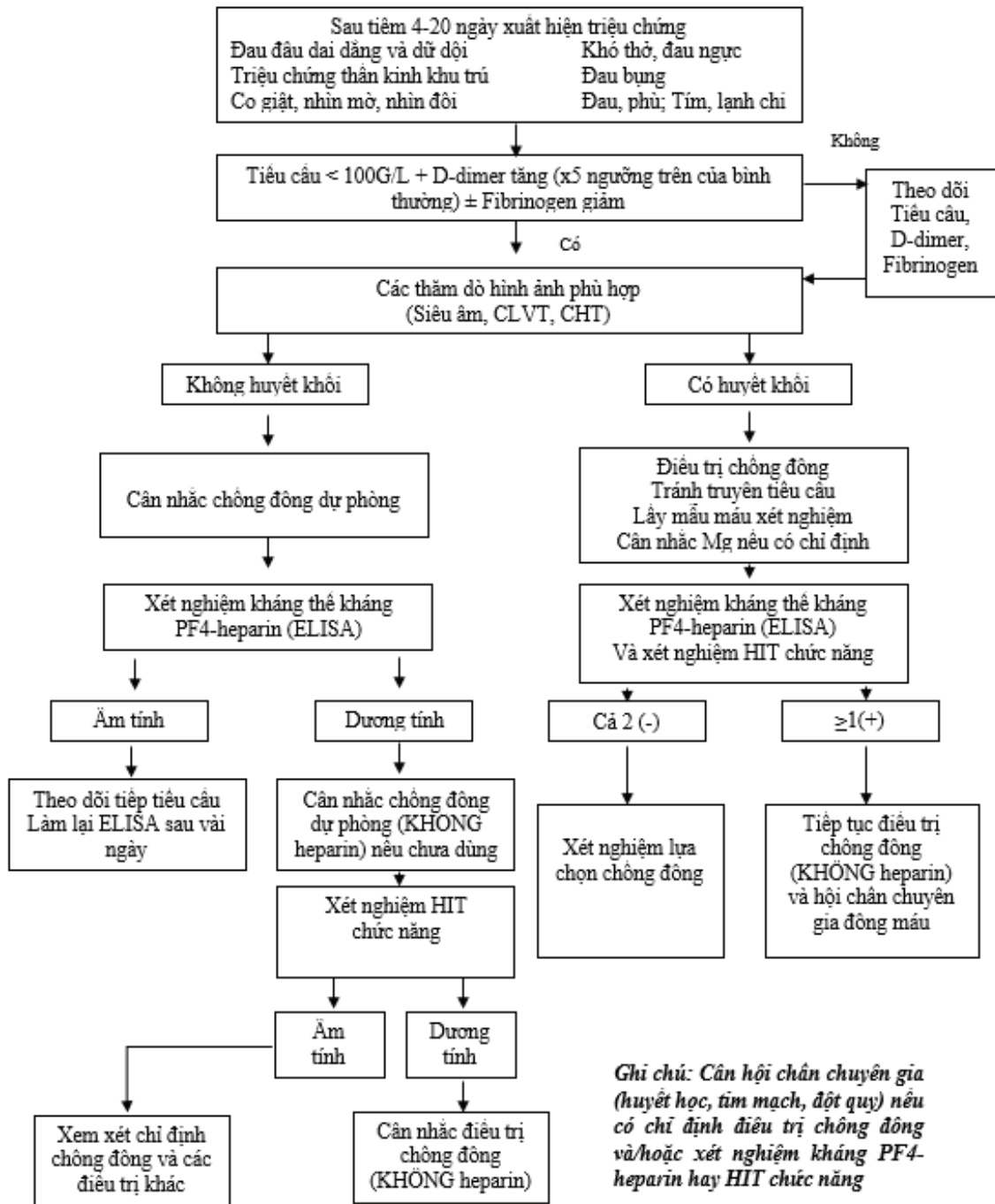
- Nên hội chẩn chuyên gia để cân nhắc sử dụng chống đông dự phòng, đặc biệt khi D-dimer rất cao và xét nghiệm miễn dịch dương tính. Thời gian dự phòng có thể kéo dài tới khi có kết quả ELISA HIT hoặc xét nghiệm chức năng âm tính.

- Tránh truyền tiểu cầu.

- Có thể nằm viện đến khi tiểu cầu tăng, D-dimer giảm và fibrinogen trở về bình thường.

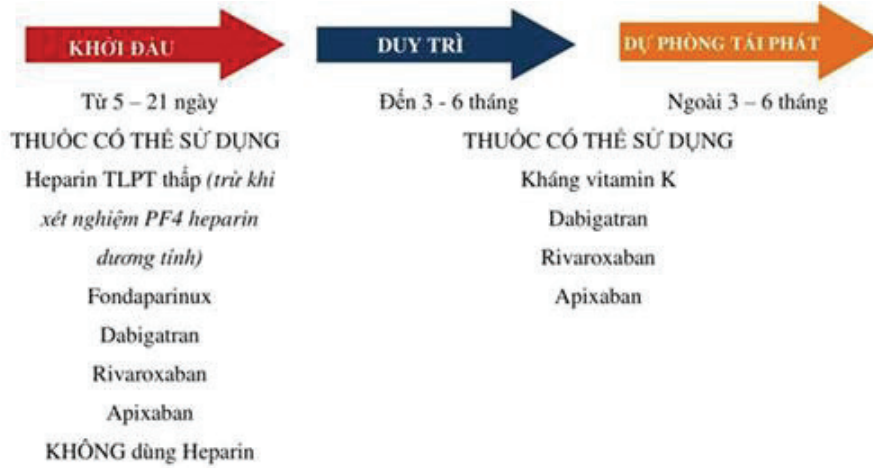
- IVIg có thể được xem xét nếu triệu chứng lâm sàng nặng lên mặc dù đã dùng chống đông.

Người bệnh được tiêm vắc xin Covid-19



Lược đồ 1: Tóm tắt phác đồ chẩn đoán và điều trị VVIPIT.

2. Phác đồ điều trị thuốc chống đông



Bảng 2: Hướng dẫn sử dụng thuốc chống đông trong giai đoạn cấp.

Loại thuốc	Liều dùng
Heparin TLPT thấp	Enoxaparin 1mg/kg x 2 lần/ngày (cách nhau 12 giờ) TDD bụng
Fondaparinux	5 mg/ngày với BN < 50 kg (TDD) 7,5 mg/ngày với BN 50 - 100 kg 10 mg/ngày với BN > 100 kg
Thuốc chống đông đường uống không kháng vitamin K (Ưu tiên lựa chọn nhóm có thuốc đối kháng đặc hiệu, cân nhắc kỹ nguy cơ chảy máu trước khi khởi trị)	Nhóm ức chế trực tiếp thrombine: Bắt đầu sau khi dùng heparin TLPT thấp (hoặc fondaparinux) từ 5 - 7 ngày: Dabigatran: 150 mg x 2 lần/ngày (hoặc 110 mg x 2 lần/ngày với BN > 80 tuổi, BN suy thận, hoặc đang điều trị verapamil) Nhóm ức chế yếu tố Xa: Rivaroxaban 15mg x 2 lần/ngày x 3 tuần, sau đó Rivaroxaban 20 mg x 1 lần/ngày Apixaban 10 mg x 2 lần/ngày x 5 ngày, sau đó Apixaban 5 mg x 2 lần/ngày
Kháng vitamin K	Phối hợp với fondaparinux hoặc heparin TLPT thấp Warfarin 3 - 5 mg/ngày hoặc sintrom 1 - 2 mg/ngày Chỉnh liều theo INR (INR từ 2 - 3)