BỘ Y TẾ	**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**
Số: 921 /QĐ-BYT	*Hà Nội, ngày 18 tháng 3 năm 2014*

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia và bệnh Thalassemia"

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật Khám bệnh, chữa bệnh năm 2009;

Căn cứ Nghị định số 63/2012/NĐ-CP ngày 31 tháng 8 năm 2012 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Xét Biên bản họp ngày 11 tháng 01 năm 2014 của Hội đồng nghiệm thu hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia và bệnh Thalassemia do Cục Quản lý Khám, chữa bệnh chỉ đạo thực hiện,

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia và bệnh Thalassemia"

Điều 2. Tài liệu chuyên môn môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia và bệnh Thalassemia" được áp dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trong cả nước mà có đủ điều kiện thực hiện.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành.

Điều 4. Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh, Chánh thanh tra Bộ, Tổng Cục trưởng, Cục trưởng ,Vụ trưởng các Tổng Cục, Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế và Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, Giám đốc các Bệnh viện, Viện trực thuộc Bộ Y tế, Thủ trưởng Y tế các ngành chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận: - Như Điều 4; - Bộ trưởng (để báo cáo); - Các Thứ trưởng; - Cổng TTĐT Bộ Y tế; Website Cục KCB; - Lưu: VT, KCB.	**KT. BỘ TRƯỞNG** **THỨ TRƯỞNG** **Nguyễn Thị Xuyên**

A. HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH HEMOPHILIA

1. ĐẠI CƯƠNG

Hemophilia là một bệnh chảy máu di truyền gây ra do giảm hoặc bất thường chức năng yếu tố VIII (Hemophilia A) hoặc yếu tố IX (Hemophilia B). Bệnh gặp ở khắp nơi trên thế giới với tỉ lệ 1/10.000 trẻ trai mới sinh. Tại Việt Nam, ước tính có 6.000 người bệnh [1].

Gen quy định tổng hợp yếu tố VIII và IX nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X, di truyền lặn vì vậy đa số người bệnh là nam giới, còn nữ giới là người mang gen bệnh.

Đặc điểm nổi bật của bệnh là chảy máu khó cầm ở bất kì vị trí nào trên cơ thể nhưng hay gặp nhất là chảy máu khớp, cơ. Chảy máu cơ khớp tái phát nhiều lần dẫn tới biến dạng khớp, teo cơ.

Do yếu tố VIII và IX tham gia con đường đông máu nội sinh nên các xét nghiệm thăm dò con đường đông máu nội sinh ở người bệnh Hemophilia bị bất thường.

Chảy máu ở người bệnh Hemophilia cần được điều trị bằng bổ sung các yếu tố đông máu bị thiếu hụt càng sớm càng tốt để giảm thiểu các biến chứng lâu dài như biến dạng khớp, teo cơ... Một số người bệnh sau khi được điều trị bằng bổ sung yếu tố đông máu bị thiếu hụt có thể xuất hiện chất ức chế với bản chất là kháng thể kháng yếu tố đông máu và những trường hợp này rất khó kiểm soát chảy máu.

Việc chăm sóc người bệnh Hemophilia cần sự phối hợp của nhiều chuyên khoa.

2. NGUYÊN NHÂN

Bệnh Hemophilia gây ra do tổn thương gen sản xuất yếu tố VIII/IX dẫn tới giảm hoặc bất thường yếu tố VIII/IX. Các gen này nằm trên nhiễm sắc thể X, di truyền lặn.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

a. Lâm sàng:

- Người bệnh thường là nam giới;

- Dễ bầm tím từ khi còn nhỏ; chảy máu lâu cầm, tái phát nhiều lần ở nhiều vị trí: chân răng, mũi, vết thương, đái máu, đi ngoài ra máu, đặc biệt hay bị ở khớp và cơ, có tính chất lặp lại ở một cơ, một khớp;

- Chảy máu kéo dài bất thường sau chấn thương hoặc phẫu thuật;

- Biến dạng khớp, teo cơ do chảy máu nhiều lần ở khớp;

- Tiền sử gia đình: có người nam giới liên quan họ mẹ bị chảy máu lâu cầm.

b. Xét nghiệm:

- APTT kéo dài;
- Định lượng yếu tố VIII: giảm dưới 40% (Hemophilia A);
- Định lượng yếu tố IX: giảm dưới 40% (Hemophilia B);
- Các xét nghiệm: số lượng tiểu cầu, PT, TT, fibrinogen, định lượng yếu tố von Willebrand bình thường.

3.2. Chẩn đoán mức độ

Căn cứ vào nồng độ yếu tố VIII/IX cơ sở của người bệnh, chia thành 3 mức độ:

- Mức độ nặng: < 1%;
- Mức độ trung bình: 1-5%;
- Mức độ nhẹ: 5-40%;

3.3. Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt Hemophilia A với bệnh von Willebrand; Hemophilia với các nguyên nhân khác gây kéo dài APTT.

3.3.1. Bệnh von Willebrand: Cũng biểu hiện chảy máu và yếu tố VIII giảm. Tuy nhiên:

- *Lâm sàng*: Gặp ở cả hai giới, biểu hiện chính là chảy máu niêm mạc, ít gặp chảy máu cơ khớp.

- *Xét nghiệm*:

+ Thời gian có nút tiểu cầu: kéo dài;

+ Thời gian máu chảy: kéo dài;

+ Co cục máu đông: co không hoàn toàn;

+ Định lượng yếu tố VIII: giảm;

+ Định lượng yếu tố vWF:Ag: giảm;

+ Định lượng yếu tố vWF:Act: giảm;

+ Ngưng tập tiểu cầu với ristocetin giảm, còn với các chất kích tập khác bình thường.

3.3.2. Các nguyên nhân khác gây APTT kéo dài:

a. Do thiếu hụt các yếu tố khác tham gia con đường đông máu nội sinh:

- Thiếu yếu tố XI bẩm sinh:

+ Gặp ở cả nam và nữ;

+ Thường chỉ chảy máu bất thường sau can thiệp, phẫu thuật;

+ Định lượng yếu tố XI giảm.

- Thiếu yếu tố XII bẩm sinh:

+ Gặp ở cả nam và nữ;

+ Lâm sàng không có biểu hiện chảy máu bất thường;

+ Định lượng yếu tố XII giảm.

b. Do có chất ức chế:

- Hemophilia mắc phải:

+ Không có tiền sử chảy máu bất thường từ nhỏ, hay gặp ở người già, phụ nữ sau sinh, người có bệnh lí kèm theo như bệnh tự miễn hoặc ung thư. Thường xuất huyết dưới da, tụ máu trong cơ nhiều hơn là chảy máu khớp;

+ Xét nghiệm: APTT kéo dài, chất ức chế đông máu nội sinh dương tính (có phụ thuộc vào thời gian và nhiệt độ đối với Hemophilia A mắc phải), yếu tố VIII hoặc IX giảm, có chất ức chế VIII/IX.

-Kháng thể kháng phospholipid:

+ *Lâm sàng*: Thường có biểu hiện tắc mạch (ở người trẻ), sảy thai liên tiếp.

+ *Xét nghiệm*:

- APTT kéo dài;
- Ức chế đông máu nội sinh không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ: dương tính;
- Có các kháng thể kháng phospholipid dương tính như: LA, anti - cardiolipin, anti-β2 glycoprotein…

3.5. Chẩn đoán nguyên nhân

Xác định có đột biến gen yếu tố VIII/IX và các tổn thương di truyền có liên quan. Các đột biến hay gặp là: đảo đoạn intron 22, đảo đoạn intron 1, đột biến điểm…

3.6. Chẩn đoán biến chứng

a. Ức chế VIII/IX:

Tìm kháng đông đường nội sinh, định tính và định lượng chất ức chế yếu tố VIII/IX vào các thời điểm:

+ Sau 10 ngày điều trị đầu tiên;

+ Mỗi 3 tháng (định kì);

+ Hoặc khi thấy lâm sàng đáp ứng kém với điều trị, kết quả định lượng yếu tố VIII/IX thấp hơn liều đã tính toán truyền vào.

b. Lây nhiễm virus qua đường truyền máu:

Do phải nhận số lượng lớn chế phẩm máu trong thời gian dài nên người bệnh Hemophilia được xếp vào nhóm có nguy cơ cao lây nhiễm các bệnh lây qua đường truyền

máu. Cần kiểm tra HBV, HCV, HIV trước khi điều trị, định kì mỗi 3-6 tháng/lần hoặc khi có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ. Nếu nhiễm các virus trên cần định lượng bản sao virus.

c. Các biến chứng hệ cơ xương khớp:

Siêu âm cơ, khớp; chụp XQ xương khớp mỗi 6-12 tháng hoặc khi có bất thường. Trường hợp đặc biệt có thể chụp MRI.

d. Thiếu máu:

Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, định lượng sắt, feritin.

e. Quá tải tuần hoàn:

Kiểm tra protid máu 1-2 lần/tuần nếu điều trị bằng huyết tương và tủa lạnh.

f. Nhiễm trùng:

Cấy dịch vết thương khi có vết thương hở, cấy máu khi nghi ngờ có nhiễm trùng…

g. Biến chứng do xuất huyết:

- Siêu âm ổ bụng, chụp CT ổ bụng khi nghi ngờ có chảy máu;
- Chụp CT sọ não nếu bị chấn thương đầu hoặc có dấu hiệu thần kinh khu trú, nghi ngờ có xuất huyết não, màng não…

h. Các biến chứng khác: tùy thuộc vào tình trạng người bệnh.

3.7. Chẩn đoán người mang gen Hemophilia

- Nữ giới, có quan hệ huyết thống với người bệnh;
- Có thể có biểu hiện chảy máu kéo dài bất thường: chảy máu niêm mạc, kinh nguyệt kéo dài, chảy máu kéo dài sau can thiệp, sau phẫu thuật…;
- Nồng độ yếu tố VIII/IX: có thể bình thường hoặc giảm;
- Có bất thường gen yếu tố VIII/IX hoặc mang nhiễm sắc thể X chứa gen gây Hemophilia.

3.8. Chẩn đoán trước sinh thai nhi mang gen Hemophilia

Được thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa sâu, có sự phối hợp giữa các chuyên khoa: Huyết học, Sản, Di truyền…

- ***Đối tượng:*** Là những phụ nữ mang gen hoặc có khả năng mang gen đang có thai.
- ***Phương pháp:*** Xét nghiệm ADN hoặc định lượng yếu tố VIII của thai nhi.

3.9. Chẩn đoán trước cấy phôi

Mục đích: Để tạo ra những phôi thai không mang gen bệnh Hemophilia.

- Thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa sâu, có sự phối hợp giữa các chuyên khoa: Huyết học, Sản, Di truyền…

Đối tượng: Phụ nữ mang gen Hemophilia và vợ của người bệnh Hemophilia;

- Xét nghiệm và lựa chọn phôi của người vợ người bệnh Hemophilia hoặc của người phụ nữ có mang gen Hemophilia để tìm ra phôi không mang gen bệnh rồi cấy vào tử cung người mẹ.

IV. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc

- Bổ sung yếu tố VIII/IX đủ để cầm máu cho người bệnh ***càng sớm càng tốt*** khi có chảy máu.

- *Nguồn yếu tố VIII:* Huyết tương tươi, huyết tương tươi đông lạnh, tủa lạnh, yếu tố VIII cô đặc nguồn gốc huyết tương người, yếu tố VIII cô đặc tái tổ hợp, yếu tố VIII có nguồn gốc từ lợn, yếu tố VIII tác dụng kéo dài.

- *Nguồn yếu tố IX*: Huyết tương tươi, huyết tương tươi đông lạnh, huyết tương đã tách tủa, yếu tố IX cô đặc nguồn gốc huyết tương người, yếu tố IX cô đặc tái tổ hợp, yếu tố IX tác dụng kéo dài.

- Lựa chọn chế phẩm yếu tố đông máu tùy thuộc vào mức độ chảy máu, vị trí chảy máu, loại chế phẩm có sẵn, ưu tiên sử dụng yếu tố cô đặc cho người bệnh chảy máu nặng và chảy máu ở vị trí nguy hiểm.

- Nồng độ yếu tố VIII/IX cần đạt phụ thuộc vào vị trí chảy máu, mức độ chảy máu và mục đích điều trị (để cầm máu hay phòng chảy máu, phòng chảy máu khi mổ...) nhưng tối thiểu là 10% với chảy máu cơ khớp và 50% với chảy máu nặng, ở vị trí nguy hiểm (như chảy máu não...).

4.2. Cách tính liều

a. Đối với Hemophilia A

Yếu tố VIII cần dùng (ui) = $(VIII_{cđ} - VIII_{bn})\% \times P(kg)/2$

Chú thích:

- $VIII_{cđ}$: Là nồng độ yếu tố VIII cần đạt (%);
- $VIII_{bn}$: Là nồng độ yếu tố VIII ngay trước khi điều trị của người bệnh (%);
- P: Là cân nặng của người bệnh (kg).

Thời gian bán hủy của yếu tố VIII từ 8 - 12 giờ vì vậy trường hợp chảy máu nặng, vị trí nguy hiểm cần bổ sung yếu tố VIII mỗi 8 -12 giờ.

b. Đối với Hemophilia B

Yếu tố IX cần dùng (ui) = $(IX_{cđ} - IX_{bn})\% \times P(kg)$

Chú thích:

- $IX_{cđ}$: Là nồng độ yếu tố IX cần đạt (%);
- IX_{bn}: Là nồng độ yếu tố IX ngay trước khi điều trị của người bệnh (%);

- **P:** Là cân nặng của người bệnh (kg).

Thời gian bán huỷ của yếu tố IX từ 18-24 giờ vì vậy bổ sung yếu tố IX cứ 24 giờ/1 lần.

4.3. Kiểm soát chảy máu

a. Điều trị chảy máu sớm (trong vòng 4 giờ kể từ khi có dấu hiệu chảy máu):

- Bổ sung yếu tố đông máu trong vòng 4 giờ từ khi có biểu hiện chảy máu sẽ giúp cầm máu sớm, tiết kiệm chi phí, giảm biến chứng lâu dài. Việc này có thể thực hiện tại nhà dưới sự hướng dẫn của trung tâm Hemophilia hoặc tại y tế cơ sở.

- Liều yếu tố đông máu cần đạt và thời gian điều trị căn cứ vào vị trí và mức độ chảy máu, được chỉ ra ở bảng 1:

Bảng 1: Nồng độ yếu tố đông máu cần đạt, thời gian điều trị và thái độ xử trí khi có chảy máu sớm (trong vòng 4 giờ từ khi có dấu hiệu chảy máu):

Vị trí chảy máu	Nồng độ VIII/IX cần đạt (%)	Thời gian điều trị	Ghi chú
Chảy máu thông thường			
- Chảy máu cơ (trừ cơ đái chậu) - Chảy máu khớp - Chảy máu chân răng, lưỡi, môi - Đứt tay	10-20	1 – 3 ngày	Nếu sau 3 ngày không chuyển biến phải đến khám và điều trị tại bệnh viện.
Chảy máu phức tạp: *Cần nhập viện để điều trị nội trú trong vòng 48 giờ*, liều điều trị trước khi chuyển người bệnh đến bệnh viện như sau:			
- Chảy máu cơ đái chậu - Xuất huyết tiêu hóa - Đái máu	30-50	1-2 ngày	
Chảy máu nguy hiểm: *Cần đưa người bệnh đến bệnh viện càng sớm càng tốt*, liều điều trị trước khi chuyển người bệnh đến bệnh viện như sau:			
- Chảy máu vùng cổ	30- 50	1-2 liều, cách nhau 12 giờ đối với Hemophilia A	
- Chảy máu não, hệ TKTW	50-80		

b. Điều trị chảy máu muộn (sau 4 giờ kể từ khi có dấu hiệu chảy máu):

Căn cứ vào vị trí và mức độ chảy máu, mục đích điều trị mà tính liều yếu tố VIII/IX cần bổ sung theo hướng dẫn ở bảng 2.

Bảng 2: Nồng độ yếu tố đông máu cần đạt và thời gian điều trị khi có chảy máu muộn (sau 4 giờ kể từ khi có dấu hiệu chảy máu)

Vị trí chảy máu	Nồng độ yếu tố VIII/IX cần đạt (%)		Thời gian điều trị
	Liều tấn công	Liều duy trì	
- Chảy máu răng miệng	10-20	10-20	Đến khi ngừng chảy máu
- Chảy máu cơ muộn (trừ cơ đái chậu) - Chảy máu khớp muộn - Đái máu	30-40	20-30	Đến khi ngừng chảy máu
- Xuất huyết tiêu hóa - Chảy máu cơ đái chậu - Chảy máu sau phúc mạc	40-60	30-40	Đến khi ngừng chảy máu
- Chảy máu cổ - Chảy máu não	60-80	30-50	Đến khi ngừng chảy máu
- Phẫu thuật trung bình - Phẫu thuật lớn	40-60 60-80	30-40 30-50	Đến khi liền vết thương

4.4. Điều trị người bệnh khi có chất ức chế

4.4.1. Điều trị chảy máu:

a. *Những người bệnh có chất ức chế hiệu giá thấp (≤10 đơn vị Bethesda):*

- 100 đơn vị yếu tố VIII/kg cân nặng liều tấn công (bolus) sau đó 10 đơn vị/kg/giờ truyền liên tục trong 3-5 ngày;

- Có thể phối hợp với:

+ Prednisolon 1 mg/kg/ngày.

+ IVIG: 400 mg/kg/ngày x 5 ngày.

b. *Những người bệnh có chất ức chế hiệu giá cao (> 10 đơn vị Bethesda):* Điều trị bằng yếu tố thay thế khác, cụ thể:

- PCC (Phức hợp prothombin cô đặc), APCC (Phức hợp prothrombin cô đặc hoạt hóa): 50 - 75 ui/kg, tối đa không quá 200 ui/kg/ngày.

- Yếu tố VIIa tái tổ hợp: 90 mcg/kg x 3 liều, cách nhau 2- 4 giờ nếu không có kết quả, hoặc liều duy nhất 270 mcg/kg. Nếu còn chảy máu sau 6 giờ tiêm nhắc lại 90 mcg/kg.

Lưu ý: Trong trường hợp khó kiểm soát chảy máu cần điều chỉnh liều hoặc thay đổi loại chế phẩm.

4.4.2. Điều trị chất ức chế:

- Trao đổi huyết tương: Khi có chảy máu nguy hiểm tính mạng.

- Ức chế miễn dịch: Hiệu quả chưa rõ ràng, có thể dùng corticoid, cyclophosphamid đơn độc hoặc phối hợp với nhau, hoặc phối hợp với Rituximab. Cần tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa về liều lượng và cách dùng.

4.5. Điều trị hạn chế chảy máu sớm

a. Đối tượng áp dụng:

- *Người bệnh Hemophilia mức độ nặng*:

+ Thời gian bắt đầu: sau khi có chảy máu khớp lớn lần thứ nhất;

+ Thời gian kết thúc: Đến khi trẻ đủ 15 tuổi.

- *Người bệnh Hemophilia có chảy máu tái phát nhiều lần tại 1 khớp hoặc người bệnh mới bị xuất huyết não,màng não*:

+ Thời gian: 4-8 tuần.

***b. Liều lượng** (đơn vị yếu tố VIII/IX):*

- Hemophilia A: 10 ui/kg/lần x 2 lần/tuần;

- Hemophilia B: 20 ui/kg/lần x 1 lần/tuần.

Lưu ý:

- Đối với trẻ nhỏ có thể cấy buồng tiêm tĩnh mạch dưới da nếu khó thiết lập đường tiêm tĩnh mạch.

- Có thể thực hiện điều trị ngoại trú nhưng người bệnh và người nhà cần được tập huấn để có thể tiêm được thành thạo và tuân thủ đúng nguyên tắc.

4.6. Điều trị hỗ trợ

- Thuốc ức chế tiêu fibrin: Acid Tranexamic (biệt dược Transamin) 15- 25 mg/kg cân nặng mỗi 6-8 giờ x 5-10 ngày. Chống chỉ định khi có đái máu. Không kết hợp Transamin với PCC và APCC vì nguy cơ tắc mạch.

- Desmopressin*:* Làm tăng nồng độ yếu tố VIII của người bệnh, chỉ định cho Hemophilia A mức độ nhẹ và trung bình.

+ Đường dùng: truyền tĩnh mạch, tiêm dưới da hoặc xịt mũi;

+ Liều 0.3 - 0.4 mcg/kg/ngày.

- Corticoid:

+ Chỉ định: Viêm khớp sau khi đã ngừng chảy máu;

+ Liều lượng: 1 - 2 mg/kg cân nặng trong thời gian < 2 tuần.

- Giảm đau: paracetamol, paracetamol kết hợp codein;

- Chườm đá, băng ép, nâng cao vị trí tổn thương, nghỉ ngơi;

- An thần.

4.7. Điều trị biến chứng

- Điều trị thiếu máu: Bổ sung sắt, truyền khối hồng cầu;

- Điều trị các triệu chứng nhiễm trùng nếu có bằng kháng sinh;

- Điều trị viêm khớp bằng Ytrium 90 tiêm trong khớp theo phác đồ chuyên khoa;

- Điều trị viêm gan B, viêm gan C, HIV (nếu có) theo phác đồ;

- Điều trị các biến chứng khác (nếu có);

- Điều trị các bệnh đi kèm (nếu có).

V. VẤN ĐỀ QUẢN LÝ VÀ CHĂM SÓC NGƯỜI BỆNH

- Mỗi người bệnh cần được đăng kí và quản lí tại trung tâm Hemophilia, có thẻ người bệnh trong đó có các thông tin: tên, mã số, tuổi, chẩn đoán, mức độ, tình trạng chất ức chế. Người bệnh cần mang theo và xuất trình thẻ mỗi khi đến bệnh viện khám vì các lí do khác.

- Đánh giá và hướng dẫn người bệnh tập phục hồi chức năng sau mỗi đợt chảy máu.

- Đánh giá tổng thể định kì về chức năng cơ khớp tại chuyên khoa cơ xương khớp và/hoặc phục hồi chức năng ít nhất 1 lần/năm.

- Kiểm tra sức khỏe răng miệng định kì mỗi 3-6 tháng.

- Các phẫu thuật, thủ thuật có xâm lấn như nhổ răng, nội soi, lấy khí máu, chọc dịch màng phổi…cần được bổ sung yếu tố đông máu để đảm bảo an toàn cho người bệnh.

- Các can thiệp ngoại khoa cần được tiến hành tại cơ sở y tế có yếu tố đông máu, có labo xét nghiệm theo dõi được nồng độ yếu tố đông máu và chất ức chế, có sự tư vấn của bác sĩ chuyên khoa huyết học có kinh nghiệm theo dõi người bệnh Hemophilia.

- Tư vấn và tư vấn di truyền cho các thành viên trong gia đình người bệnh Hemophilia./.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dương Bá Trực, Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Thị Nữ, Bạch Quốc Khánh, (2011), Hướng dẫn quản lí và điều trị bệnh Hemophilia, Nhà xuất bản Y học.

2. Phạm Quang Vinh, (2006), "Bệnh Hemophilia", Bài giảng Huyết học- Truyền máu sau đại học, Nhà Xuất bản Y học, trang 270-279.

3. Christine A. Lee, Erik E. Berntorp, W.Keith Hoots, (2005), Textbook of Hemophilia,

4. Carol K. Kasper,(9/2004), "Diagnosis and management of inhibitor to factor VIII and IX", Treatment of Hemophilia No 34, World Federation of Hemophilia

5. Harold R.Roberts, Miguel Escobar, Gilbert C White II (2006), "Hemophilia A and Hemophilia B", Williams Hematology, 7th , *MCGRAW – HILL Medical publishing Division*, pp.1867 – 1886.

6. Hemophilia of Georgia, (4/2008), "Protocol for the treatment of Hemophilia and von Willebrand disease", Treatment of Hemophilia No14, World Federation of Hemophilia.

7. Peter W. Collins, Elizabeth Chalmers, Daniel P. Hart, Ri Liesner, Savita Rangarajan, Kate Talks, Mike Williams and Charles R. Hay, (2013), Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition), British Journal of Haematology, 2013, 160, 153–170.

8. Shelby L. Dietrich,(6/2004), "The treatment of Hemophilia bleeding with limited resources", Treatment of Hemophilia No1, World Federation of Hemophilia.

9. A. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunchoten, N. S. Key, S. Kitchen, A. Llinas, C. A. Ludlam, J . N. Mahlangu, K. Mulder, M. C. Poon and A. Street; (2012), Guidelines for the management of Hemophilia, Haemophilia (2013), 19, 1–47.

10. Tang L, Wu R, Sun J, Zhang X, Feng X, Zhang X, Luke KH, Poon MC, (2012), Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China, Haemophilia (2012), 1–8.

11. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J, (2010), Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China, Haemophilia (2010), 1–5.

Tan máu bẩm sinh

B. HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

1. ĐẠI CƯƠNG

Huyết sắc tố (Hemoglobin - Hb) là thành phần cơ bản của hồng cầu, được cấu tạo bởi hai loại chuỗi globin là alpha globin và không alpha globin. Người trưởng thành bình thường, Hb là sự kết hợp của 2 chuỗi α globin và 2 chuỗi β globin.

Bệnh do đột biến gen tổng hợp chuỗi globin dẫn đến giảm hoặc mất tổng hợp chuỗi globin được gọi là Thalassemia, thiếu hoặc không có chuỗi α globin gọi là α Thalassemia, thiếu hoặc không có chuỗi β globin gọi là β - Thalassemia.

Bệnh cũng có thể do gen globin đột biến để tạo ra một chuỗi globin có cấu trúc khác gọi là bệnh huyết sắc tố bất thường. Thalassemia và bệnh huyết sắc bất thường có thể phối hợp với nhau làm mức độ bệnh nặng hơn như β - Thalassemia phối hợp với bệnh huyết sắc tố E rất phổ biến ở Việt Nam.

Gen qui định tổng hợp chuỗi alpha globin nằm trên NST 16, mỗi NST có gen α1 và gen α2. Gen qui định tổng hợp chuỗi không alpha globin nằm trên NST 11, mỗi NST có một gen.

Thalassemia là một trong những rối loạn di truyền phổ biến nhất trên thế giới, phân bố khắp toàn cầu nhưng có tính địa dư rõ rệt: tỷ lệ cao ở Địa Trung-Hải, Trung Đông, Châu Á, Thái Bình Dương. Tại Việt Nam, bệnh gặp mọi vùng miền, ở tất cả các dân tộc, tuy nhiên các dân tộc thiểu số miền núi có tỷ lệ bệnh cao hơn, một số nơi tỷ lệ bị bệnh và mang gen bệnh trên 20% dân số.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Thalassemia là bệnh mạn tính, các triệu chứng xuất hiện từ từ, kéo dài liên tục suốt cuộc đời người bệnh. Các hội chứng và triệu chứng thường gặp sau:

- Hội chứng thiếu máu mạn tính:

+ Mệt mỏi, chóng mặt, chậm lớn (trẻ nhỏ);

+ Khó thở khi gắng sức, nhịp tim nhanh;

+ Da xanh, niêm mạc nhợt.

- Hội chứng tan máu mạn tính:

+ Củng mạc mắt vàng, nước tiểu sẫm màu;

+ Lách to, gan to.

- Tăng sinh tủy xương tạo máu phản ứng: Phì đại các xương dẹt làm biến dạng đầu,

mặt như trán dô, mũi tẹt, bướu chẩm…

- Quá tải sắt:

+ Da xạm đen, da khô;

+ Tổn thương các tổ chức do quá tải sắt: suy tuyến nội tiết như suy tuyến yên làm chậm phát triển thể chất, suy tuyến sinh dục làm dậy thì muộn, mãn kinh sớm…; suy tim, xơ gan, suy gan, loãng xương, loét chân tay vô khuẩn…

Thời gian xuất hiện: Với thể nặng, trẻ có biểu hiện sớm khi vài tháng tuổi; các mức độ nhẹ hơn thì thời gian xuất hiện các triệu chứng muộn hơn.

2.2. Cận lâm sàng

- *Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi:* Hồng cầu nhỏ (MCV < 85fL), nhược sắc (MCH < 28ug), kích thước không đều (RDW >14%), đa hình thái như hình bia bắn, hình giọt nước, có thể có hồng cầu non ra máu ngoại vi; số lượng hồng cầu lưới tăng.

- *Sức bền thẩm thấu hồng cầu* (Osmotic Fragility - OF): tăng.

- *Test DCIP* (dichlorophenolindophenol): dương tính khi có huyết sắc tố E.

- *Xác định thành phần huyết sắc tố*: bằng điện di huyết sắc tố hoặc sắc ký lỏng cao áp (HPLC) thấy có Hb bất thường hoặc thay đổi thành phần Hb.

- *Xác định đột biến gen globin bằng kỹ thuật PCR, giải trình tự gen globin* : là phương pháp xác định các đột biến gen globin.

- *Sinh hóa máu:*

+ Bilirubin toàn phần tăng, bilirubin gián tiếp tăng, sắt huyết thanh tăng, ferritin tăng, LDH tăng, khả năng gắn sắt toàn thể bình thường, độ bão hòa transferrin tăng, transferrin bình thường hoặc giảm.

+ Có thể các chỉ số hormon thay đổi: tuyến yên (LH, GH, ACTH, FSH, ADH,...), tuyến sinh dục (FSH, Estradiol, progesterol, prolactin, testerol, Gn - RH, IGFI, IGFBP - 3…), tuyến giáp (T3, T4, FT3, FT4, TSH) tuyến cận giáp (PTH, calcitonin), tụy nội tiết (Insulin, peptid C).

+ Có thể thay đổi các chỉ số: GOT, GPT, Photphatase kiềm, GGT, Ure, Creatinin, acid uric, Protein, Albumin, Globulin Canxi, Phosphate, Magne, Vitamin B12, Acid folic, HbA1C.

Những xét nghiệm để phòng ngừa và phát hiện biến chứng:

- Định nhóm máu hệ ABO, Rh (D, C,c, E,e), Mia trước khi truyền máu lần đầu để lựa chọn những đơn vị máu phù hợp nhóm máu người bệnh sẽ hạn chế được kháng thể bất thường sau này.

- Test Coomb trực tiếp, gián tiếp.

- Sàng lọc kháng thể bất thường trước mỗi lần truyền máu.

- Định danh kháng thể bất thường (khi sàng lọc kháng thể bất thường dương tính).

- Do người bệnh Thalassemia mức độ nặng và trung bình phải phụ thuộc truyền máu cả đời, nên có nguy cơ cao bị lây nhiễm các bệnh lây truyền qua đường truyền máu. Vì vậy phải sàng lọc HCV, HBV, HIV tối thiểu 3 tháng/lần.

- Đếm bản coppy HCV (nếu HCV dương tính), HBV (nếu HbsAg dương tính).

- Đông máu: Bộ xét nghiệm đông máu huyết tương: Fibrinogen, PT, APTT, TT.

- Xét nghiệm một số yếu tố đông máu: Protein C, Protein S, AT III, yếu tố II, V, VII, X, D dimer,... (tùy theo tình trạng lâm sàng của người bệnh mà có những chỉ định cụ thể).

- Siêu âm ổ bụng: gan, lách, mật.

- Siêu âm tinh hoàn, buồng trứng, tử cung.

- Chụp cộng hưởng từ gan, tim để đánh giá mức độ quá tải sắt tại gan và tim.

- X-Quang xương: đặc biệt các xương dẹt (xương sọ, xương sườn, khung chậu, cột sống thắt lưng), xương bàn tay.

- Điện tâm đồ.

- Siêu âm tim.

- Đo mật độ xương trung ương (cổ xương đùi, đốt sống thắt lưng).

2.3. Chẩn đoán sơ bộ

a. Người bệnh:

- Lâm sàng:

+ Hội chứng thiếu máu, tan máu mạn tính;

+ Có thể biến dạng đầu, mặt như trán dô, mũi tẹt, bướu chẩm;

+ Da xạm, chậm dậy thì;

+ Tiền sử gia đình đã có người bị Thalassemia hoặc sống ở vùng có tỷ lệ bị Thalassemia cao.

- Xét nghiệm:

+ Tổng phân tích tế bào máu: Hb giảm, hồng cầu nhỏ nhược sắc, có hồng cầu hình bia bắn, giọt nước;

+ Test DCIP: dương tính trong bệnh huyết sắc tố E;

+ Bilirubin toàn phần tăng, bilirubin gián tiếp tăng, sắt huyết thanh tăng, ferritin tăng;

+ Sức bền thẩm thấu hồng cầu: tăng.

b. Người mang gen:

- Lâm sàng: không có các hội chứng trên.

- Xét nghiệm:

+ Tổng phân tích máu: Hb giảm nhẹ hoặc bình thường, hồng cầu nhỏ nhược sắc;

+ Test DCIP: dương tính trong bệnh huyết sắc tố E;

+ Sinh hóa máu: Ferritin huyết thanh bình thường hoặc tăng;

+ Sức bền thẩm thấu hồng cầu: tăng.

2.4. Chẩn đoán xác định

a. Người bệnh:

- Lâm sàng: như phần chẩn đoán sơ bộ.

- Xét nghiệm: như phần chẩn đoán sơ bộ và

+ Xác định thành phần huyết sắc tố: Bất thường các thành phần huyết sắc tố;

+ Và hoặc xác định có đột biến gen globin.

b. Người mang gen:

- Xét nghiệm: như phần chẩn đoán sơ bộ và

+ Xác định thành phần huyết sắc tố: Bất thường các thành phần huyết sắc tố;

+ Và hoặc xác định có đột biến gen globin.

2.5. Chẩn đoán thể bệnh

- Alpha Thalassemia:

+ Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố có Hb Bart's và hoặc HbH;

+ Và/hoặc xét nghiệm DNA: có đột biến gen alpha globin như: $--^{SEA}$; $--^{THAI}$; $--^{FIL}$; $--^{20.5}$; $\alpha^{3.7}$; $\alpha^{4.2}$;...

- Beta Thalassemia:

+ Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố có Hb A2 tăng và hoặc HbF tăng;

+ Và/hoặc xét nghiệm DNA: có đột biến gen beta globin như: CD17; CD 41/42; CD71/72; CD95; IVS1-1; IVS1-5; IVS 2- 654;...

- Bệnh huyết sắc tố bất thường:

+ Bệnh huyết sắc tố bất thường (chuỗi alpha globin): khi

Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố có Hb Constant Spring (HbCs) hay Hb Quong Sze (HbQs), Hb Pakse',...

Và/hoặc xét nghiệm DNA: có đột biến điểm trên gen alpha globin như: codon 427 (T>C); codon 377 (T>C); codon 142,...

+ Bệnh huyết sắc tố bất thường (chuỗi beta globin): khi

Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố có HbS (hồng cầu hình liềm) hay HbE, HbC,...

Và/hoặc xét nghiệm DNA: có đột biến trên gen beta globin như: đột biến codon 26 (G>A) tạo HbE; codon 6 (A>T) tạo HbS; codon 6(G>A) tạo HbC....

- Phối hợp Thalassemia với bệnh huyết sắc tố bất thường: khi xét nghiệm có cả đặc điểm của Thalassemia và bệnh huyết sắc tố. Ở Việt Nam thường gặp là beta và alpha thalasemia phối hợp với huyết sắc tố E.

2.6. Chẩn đoán mức độ bệnh

a. Alpha Thalassemia

- Mức độ rất nặng: mất cả 4 gen alpha globin gọi là bệnh Hb Bart's.

+ Lâm sàng: phù thai, 100% chết trước hoặc ngay sau sinh. Biểu hiện là phù thai, vàng da, thiếu máu, gan to, rau to và mủn. Mẹ thường bị ngộ độc thai nghén khi mang thai.

+ Xét nghiệm thành phần huyết sắc tố có Hb Bart's chiếm chủ yếu, xét nghiệm DNA có đột biến mất 4 gen alpha như đồng hợp tử SEA, THAI, FIL...

- Mức độ trung bình: mất 3 gen alpha globin (bệnh Hb H).

+ Lâm sàng: Thiếu máu nhẹ hoặc vừa, biểu hiện tan máu nhẹ. Thiếu máu nặng hơn khi có điều kiện thuận lợi như sốt, có thai.

+ Xét nghiệm: Hb giảm nhẹ; hồng cầu nhỏ nhược sắc, có thể thấy thể Heinz; Thành phần huyết sắc có HbH, Hb Bart's; xét nghiệm DNA có các đột biến làm mất 3 gen alpha như: $--^{SEA}/\alpha^{3.7}$; $--^{SEA}/\alpha^{4.2}$; ... hoặc thể phối hợp $--^{SEA}/\alpha^{Cs}$....

- Mức độ nhẹ: mất 2 gen alpha globin

+ Không có biểu hiện lâm sàng.

+ Xét nghiệm: Hb bình thường; hồng cầu nhỏ nhược sắc; Thành phần huyết sắc tố lúc mới sinh có thể thấy Hb Bart's chiếm 2 - 5%, và khi trưởng thành tỷ lệ HbA2 trong giới hạn thấp; Xét nghiệm DNA có các đột biến làm mất 2 gen alpha như: $--^{SEA}/\alpha\alpha$ hoặc $\alpha^{3.7}/\alpha^{3.7}$ hoặc $\alpha^{4.2}/\alpha^{4.2}$ ....

- Thể ẩn: mất 1 gen alpha globin.

+ Không có biểu hiện lâm sàng.

+ Xét nghiệm: Tổng phân tích tế bào máu trong giới hạn bình thường; Thành phần huyết sắc tố lúc mới sinh có thể thấy Hb Bart's chiếm 1 - 2%, khi trưởng thành: thành phần huyết sắc tố không có gì đặc biệt; Xét nghiệm DNA có các đột biến làm mất 1 gen alpha như: $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$; $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$....

b. Beta Thalassemia

- Mức độ nặng:

+ Lâm sàng: Có đủ các hội chứng (như phần trên). Triệu chứng xuất hiện sớm (trẻ dưới 2 tuổi). Lách thường to độ III, IV;

+ Xét nghiệm: Hb thường dưới 70g/L; Thành phần huyết sắc tố có HbF >50% và HbA2<4%, bố mẹ có HbA2 cao; Xét nghiệm DNA có đột biến kiểu: β^0/β^0; β^+/β^+. β^0/β^+.

- Mức độ trung bình:

+ Lâm sàng: Triệu chứng xuất hiện khi trẻ trên 2 tuổi. Lách to độ II, III.

+ Xét nghiệm: Hb trong khoảng 80 - 100g/L; Thành phần huyết sắc tố có HbF từ 10-50% (có thể đến 100% - trong trường hợp tồn tại HBF dai dẳng) và HbA2 > 4%, bố hoặc mẹ hoặc cả hai là người mang gen không điển hình (có HbA2 ở ranh giới hoặc HbF rất cao); Xét nghiệm DNA có đột biến kiểu: β^0/β; β^+/β^+, β^+/β^0; $\beta^+/(\alpha\ \beta^0)$.

- Mức độ nhẹ:

+ Không có biểu hiện lâm sàng:.

+ Xét nghiệm: Tăng số lượng HC, HC nhỏ, nhược sắc; kiểu gen β^+/β, β^+/β^+.

2.7. Chẩn đoán biến chứng

a. Quá tải sắt: Dựa vào các xét nghiệm sau:

- Sinh hóa máu: Khi đánh giá chung tình trạng quá tải sắt nên dựa vào chỉ số Ferritin huyết thanh

Ferritin (ng/ml)	Mức độ quá tải sắt
< 300	Bình thường
300 - 1000	Nhẹ
1000 - 2500	Trung bình
≥2500	Nặng

- Chụp cộng hưởng từ hạt nhân gan (MRI): đánh giá tình trạng nhiễm sắt tại gan

Sắt trong gan (LIC) (mg sắt/g gan khô)	Mức độ quá tải sắt
< 2	Bình thường
2 - 7	Nhẹ
7 - 15	Trung bình
≥ 15	Nặng

(LIC: Liver Iron concentration - Nồng độ sắt trong gan)

- Chụp cộng hưởng từ hạt nhân tim (MRI): đánh giá tình trạng nhiễm sắt tại tim

MRI T2* (ms)	Mức độ quá tải sắt
>20	Bình thường
15 - 20	Nhẹ
10 - 15	Trung bình
< 10	Nặng

(T2*: kỹ thuật chụp cộng hưởng từ đánh giá tình trạng nhiễm sắt tại tim. Ms: mili second - mili giây, đơn vị tính của T2*).

b. Suy tuyến nội tiết: *Dựa vào lâm sàng và xét nghiệm.*

- *Đái tháo đường:* Cần theo dõi định kỳ 6 tháng/lần.

Với người bệnh đã bị đái tháo đường thì cần xét nghiệm định kỳ hàng tháng để đánh giá hiệu quả điều trị.

- *Tuyến yên:* cần theo dõi định kỳ 6 tháng/lần.
- *Tuyến sinh dục:* cần theo dõi định kỳ hàng năm, bắt đầu khi trẻ được 13 tuổi đối với nữ và 14 tuổi đối với nam.
- *Tuyến giáp, tuyến cận giáp:* cần theo dõi định kỳ hàng năm, bắt đầu khi người bệnh được 15 tuổi.

*c. **Tổn thương gan:*** dựa vào lâm sàng và xét nghiệm.

- Xét nghiệm chức năng gan (định kỳ mỗi lần vào viện hoặc tối thiểu 3 tháng/lần).
- HBV, HCV mỗi lần vào viện hoặc tối thiểu 3 tháng/lần - áp dụng cho những người bệnh cần phải truyền máu.
- Định lượng HBV, HCV nếu xét nghiệm sàng lọc dương tính.

*d. **Tổn thương xương:*** Dựa vào lâm sàng và xét nghiệm.

- Chụp XQ xương: đặc biệt xương dẹt (xương sọ, xương sườn, khung chậu, cột sống thắt lưng), xương bàn tay (đối với trẻ dưới 12 tuổi để đánh giá tốc độ trưởng thành)
- Đo mật độ xương trung ương: cổ xương đùi, đốt sống thắt lưng.

Cần theo dõi và đánh giá lại định kỳ hàng năm

*e. **Tổn thương tim mạch:** dựa vào lâm sàng và xét nghiệm*

- Đo điện tâm đồ;
- Siêu âm tim.

Cần theo dõi và đánh giá lại định kỳ hàng năm, đối với trường hợp đã có biến chứng thì phải khám và làm xét nghiệm theo chỉ định.

*f. **Rối loạn đông cầm máu:** Dựa vào lâm sàng và xét nghiệm*

Khi có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ có rối loạn đông cầm máu

2.8. Chẩn đoán phát hiện người mang gen hoặc bị bệnh trong gia đình người bệnh Thalassemia

Khi đã chẩn đoán xác định được người bệnh Thalassemia với các đặc điểm tổn thương gen cụ thể thì cần tiếp tục chẩn đoán cho những thành viên trong gia đình người bệnh đó nhằm để hạn chế sinh ra đứa trẻ bị Thalassemia.

2.9 Chẩn đoán trước sinh

Thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa sản, huyết học và có tư vấn chuyên gia di truyền.

Do Thalassemia là bệnh di truyền lặn, gen nằm trên nhiễm sắc thể thường, nếu hai người cùng có đột biến gen Thalassemia dị hợp tử kết hôn với nhau thì mỗi lần sinh có 25% khả năng con sinh ra bị bệnh, 50% khả năng con sinh ra mang gen bệnh, 25% khả năng con sinh ra không có gen bệnh. Vì vậy, những cặp vợ chồng cùng mang gen hoặc bị bệnh Thalassemia cần thiết phải được tư vấn và làm xét nghiệm chẩn đoán trước sinh để tránh sinh ra những đứa con bị bệnh Thalassemia.

Xét nghiệm ADN để chẩn đoán tình trạng mang gen bệnh của thai.

Các phương pháp chẩn đoán trước sinh gồm:

- Chẩn đoán bào thai:

+ Sinh thiết gai rau khi thai được 8 - 12 tuần;

+ Chọc hút dịch ối khi thai được 16 - 18 tuần.

- Chẩn đoán trước cấy phôi: xét nghiệm và lựa chọn phôi không mang gen bệnh để cấy vào tử cung người mẹ.

2.10. Chẩn đoán phân biệt

a. Thiếu máu thiếu sắt: cần phân biệt với Thalassemia mức độ nhẹ

- Tiền sử bản thân và gia đình không thiếu máu.

- Lâm sàng: Có nguyên nhân thiếu sắt do mất máu hoặc giảm cung cấp sắt (chế độ ăn thiếu sắt hoặc người bệnh giảm hấp thu do cắt đoạn dạ dày, ruột) hay do tăng nhu cầu về sắt...

- Xét nghiệm:

+ Sinh hóa máu có sắt giảm, ferritin giảm, transferrin tăng, khả năng gắn sắt toàn thể tăng, độ bão hòa transferrin giảm, bilirubin bình thường;

+ Thành phần huyết sắc tố bình thường.

b. Thiếu máu tan máu tự miễn:

- Tiền sử bản thân và gia đình không thiếu máu.

- Lâm sàng:

+ Bệnh diễn biến cấp tính;

+ Không bị biến dạng xương đầu, mặt.

- Xét nghiệm:

+ Hồng cầu bình thường hoặc to;

+ Sinh hóa máu có sắt huyết thanh tăng, ferritin bình thường hoặc tăng;

+ Thành phần huyết sắc tố bình thường;

+ Nghiệm pháp Coomb trực tiếp hoặc/và gián tiếp dương tính.

Lưu ý: Trong Thalassemia, những người truyền máu nhiều lần cũng có thể có kết quả Coomb gián tiếp dương tính (do sinh kháng thể bất thường).

III. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị cơ bản:

Bao gồm truyền khối cầu và thải sắt.

a. Truyền khối hồng cầu:

- Bắt đầu truyền khi:

+ Hb <70g/L trong hai lần xét nghiệm cách nhau trên 2 tuần.

+ Hb >70g/L nhưng có các biến chứng như: chậm phát triển, lách to nhiều, biến dạng xương, sinh máu ngoài tủy.

- Nồng độ huyết sắc tố cần đạt được sau truyền: 95 - 105g/L.

- Khoảng cách các đợt truyền máu: Mức độ nặng 2 - 5 tuần/đợt; mức độ trung bình 1 - 3 tháng/đợt (Để hạn chế tình trạng huyết sắc tố giảm xuống quá thấp).

Lưu ý khi truyền khối hồng cầu:

- Xét nghiệm kháng nguyên hồng cầu: tối thiểu là các hệ ABO, Rh(D), Rh(C,c,E,e), Mia trước lần truyền máu đầu tiên;

- Xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường trước mỗi đợt truyền máu;

- Nếu người bệnh có kháng thể bất thường dương tính, cần thực hiện việc chọn máu phù hợp, tốt nhất là hòa hợp phenotype;

- Nên truyền khối hồng cầu lọc bạch cầu hoặc nghèo bạch cầu;

- Nên truyền khối cầu tươi (mới điều chế trong vòng 2 tuần).

b. Thải sắt

Tiêu chuẩn bắt đầu dùng thuốc thải sắt: khi có một hoặc nhiều tiêu chuẩn sau:

- Người bệnh đã nhận ≥ 10 đơn vị khối hồng cầu;

- Ferritin huyết thanh ≥ 500ng/ml và người bệnh có nguy cơ tăng tích lũy sắt như tiếp tục phải truyền máu...; Còn khi Ferritin huyết thanh ≥ 800ng/ml thì nhất thiết phải điều trị thải sắt;

- Xét nghiệm MRI gan - tim có bằng chứng quá tải sắt (LIC ≥ 5mg /g).

Tiêu chuẩn ngừng điều trị thải sắt: Khi ferritin < 300 ng/mL hoặc LIC < 3mg /g.

Các thuốc thải sắt:

(1) Deferrioxamin (tên khác là deferoxamine):

Liều lượng: Trẻ em 20 - 40 mg/kg/ngày;

Người lớn: 40 - 60 mg/kg/ngày.

Cách dùng: tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch liên tục 8 - 12 giờ/ngày, 5-6 ngày/tuần. Trường hợp quá tải sắt nặng thì dùng liên tục cả tuần.

Thận trọng:

- Không nên dùng cho trẻ dưới 3 tuổi (do có nguy cơ làm chậm phát triển hệ xương), người bệnh đang có biểu hiện nhiễm trùng, người bệnh đang bị viêm gan cấp hoặc suy gan;

- Với phụ nữ có thai, có thể sử dụng thuốc trong 3 tháng giữa và cuối chu kỳ thai, không dùng trong 3 tháng đầu.

(2) Deferipron: Sử dụng thuốc này khi thuốc Deferrioxamin không hiệu quả.

Liều lượng: 75mg/kg/ngày.

Cách dùng: uống, chia 3 lần/ngày.

Thận trọng: không dùng cho phụ nữ có thai, không dùng cho trẻ dưới 6 tuổi. Nên cân nhắc khi sử dụng cho trẻ dưới 10 tuổi (do chưa có dữ liệu nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc).

Tác dụng phụ: Có thể gặp các triệu chứng như đau khớp, giảm bạch cầu hạt trung tính, nôn, thay đổi vị giác, chán ăn, tổn thương gan…

*** Kết hợp 2 thuốc thải sắt Deferrioxamin và Deferipron:**

Chỉ định: Khi dùng liệu pháp 1 thuốc không hiệu quả hoặc khi người bệnh có tình trạng nhiễm sắt trong tim nặng hoặc đã có biến chứng tim mạch.

(3) Deferasirox: Nếu có thể thì nên lựa chọn điều trị ngay từ đầu.

Liều lượng: Trung bình: 20mg - 30mg/kg/ngày;

Cách dùng: uống 1 lần/ ngày, trước ăn 30 phút.

Thận trọng: không dùng cho phụ nữ có thai,người bệnh bị suy thận. Không nên sử dụng cho trẻ dưới 2 tuổi (vì chưa đủ cơ sở dữ liệu về độ an toàn).

Tác dụng phụ: Có thể gặp các triệu chứng đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, co thắt (thường kéo dài < 1 tuần), phát ban, tăng creatinin.

3.2. Ghép tế bào gốc đồng loại

Là phương pháp điều trị triệt để, có hiệu quả cao.

Chỉ định ghép tế bào gốc: Thalassemia thể nặng, dưới 16 tuổi, chưa có quá tải sắt mức độ nặng và có người cho tế bào gốc phù hợp HLA.

3.3 Điều trị hỗ trợ

a. Cắt lách: Về nguyên tắc là không khuyến việc cắt lách, cố gắng trì hoãn càng lâu càng tốt vì sau cắt lách người bệnh có nguy cơ huyết khối, nhiễm trùng.

Chỉ cân nhắc cắt lách trong các trường hợp sau:

- Khi người bệnh tăng nhu cầu truyền máu > 200 ml/kg/năm để giữ Hb đạt > 90g/Lsau truyền (không kèm các nguyên nhân khác có thể làm giảm Hb);

- Tăng tình trạng quá sắt (mặc dù người bệnh vẫn đang thải sắt theo phác đồ);

- Lách quá to gây cản trở sinh hoạt hàng ngày hoặc gây đau cho người bệnh;

- Giảm bạch cầu hoặc tiểu cầu do cường lách.

Lưu ý:

- Không nên cắt lách cho trẻ dưới 5 tuổi;

- Người bệnh nên được tiêm phòng các vắc xin phòng viêm phổi, viêm màng não mủ trước khi cắt lách ít nhất 3 tuần;

- Người bệnh có nguy cơ nhiễm trùng cao nhất trong thời gian 1 - 4 năm ngay sau cắt lách.

b. Thuốc tăng tạo HbF(α2/γ2)

Mục đích: Thuốc làm tăng tổng hợp chuỗi γ để kết hợp với chuỗi α dư thừa tạo thành HbF, hiệu quả là giảm bớt lượng chuỗi α dư thừa trong Beta Thalassemia, làm tăng chất lượng hồng cầu.

Thuốc tăng tạo HbF: Hydroxyure: 10-20mg/kg/ngày; Erythropoietin 10000UI/tuần.

Chỉ định: beta Thalassemia mức độ trung bình.

Đánh giá hiệu quả: hiệu quả tốt khi Hb tăng thêm 10g/L sau 6 tháng.

3.4. Điều trị biến chứng: Là một phần rất quan trọng để nâng cao tuổi thọ và chất lượng cuộc sống của người bệnh

- Hiện nay, hầu hết người bệnh Thalassemia đều có từ một đến nhiều biến chứng, phổ biến là suy các tuyến nội tiết, viêm gan (C, B), suy gan, tổn thương xương, suy tim,... Vì vậy người bệnh cần được kiểm tra định kỳ, toàn diện để phát hiện sớm các biến chứng và được điều trị kịp thời, đầy đủ theo đúng phác đồ.

- Điều trị suy tuyến nội tiết bằng liệu pháp bổ sung hormon.

- Điều trị suy gan, viêm gan do nhiễm HBV, HCV theo đúng phác đồ đặc hiệu.

- Điều trị biến chứng xương khớp bằng thuốc bổ sung canci, vitamin D, bisphosphonate (theo phác đồ điều trị chống loãng xương).

- Điều trị suy tim, tăng áp lực động mạch phổi, rối loạn nhịp... theo phác đồ đặc hiệu.

- Điều trị rối loạn đông máu tùy theo từng giai đoạn và diễn biến cụ thể mà sử dụng phác đồ phù hợp.

3.5. Chế độ ăn uống

Tránh quá tải sắt bằng không uống các thuốc có chứa sắt, hạn chế ăn các thức ăn có nhiều sắt. Nên có chế độ ăn cân bằng giàu dinh dưỡng, nhiều rau quả tươi để bổ sung acid folic, bổ sung canci, kẽm và vitamin D, vitamin E.

VI. PHÒNG BỆNH

- Người bệnh Thalassemia cần được khám và điều trị định kỳ để hạn chế các biến chứng.

- Cần tư vấn cho những người có nguy cơ cao như : anh, chị, em, con người bệnh, những người sống ở vùng có tỷ lệ người bị bệnh cao nên chủ động làm xét nghiệm sàng lọc để được phát hiện, chẩn đoán sớm.

- Tư vấn hôn nhân: các đôi trai gái nên kiểm tra xét nghiệm bệnh Thalassemia trước khi kết hôn. Nếu cả hai người đều mang gen bệnh Thalassemia kết hôn với nhau, nên được tư vấn trước khi dự định có thai. Nếu cả vợ và chồng cùng mang gen bệnh Thalassemia và đã có thai thì nên được khám và chẩn đoán trước sinh tại các cơ sở y tế chuyên khoa./.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Quang Vinh (2006), " *Cấu trúc chức năng tổng hợp huyết sắc tố*", "Bệnh huyết sắc tố", *Bài giảng huyết học truyền máu,* Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Công Khanh (2004) "Bệnh Hemoglobin", Huyết học lâm sàng nhi khoa, Nhà xuất bản Y học.
3. Androulla Eleftheriou, About Thalassemia, TIF, 2005
4. David J.Weatherall (2006), Disorders of globin synthesis: the Thalassemia, William Heamatology 7th edition, p. 633-66.
5. Guideline for the clinical management of Thalassemia (2008), Thalassemia International Ferderation, 2nd edition.
6. Guideline for the management of non transfusion dependent Thalassemia (2013), Thalassemia International Ferderation.
7. Emergency management of Thalassemia (2012), Thalassemia International Ferderation.
8. Fucharoen G (2004), A simplified screening strategy for Thalassemia and hemoglobin E in rural communities in South - East Asia, Bull World Health Organ, 82(5):364-72.
9. Kanokwan Sanchaisuriya, A Reliable Screening Protocol for Thalassemia and

Hemoglobinopathies in Pregnancy, Am J Clin Pathol 2005;123:113-118.

10. Management of hemoglobin disorder (2007), Report of joint WHO – TIF meeting

11. Prevention of Thalassemia and other haemoglobin disorders, Volume 1 (2013), Thalassemia International Ferderation, 2nd edition.

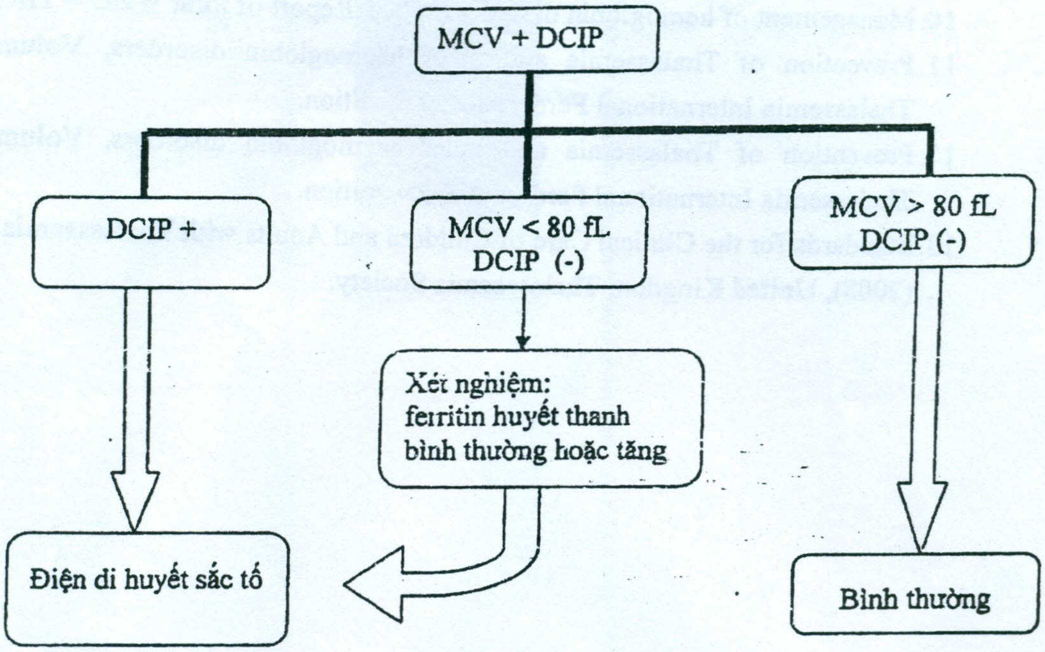
12. Prevention of Thalassemia and other haemoglobin disorders, Volume 2 (2012), Thalassemia International Ferderation, 2nd edition.

13. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK (2008), United Kingdom Thalassaemia Society.

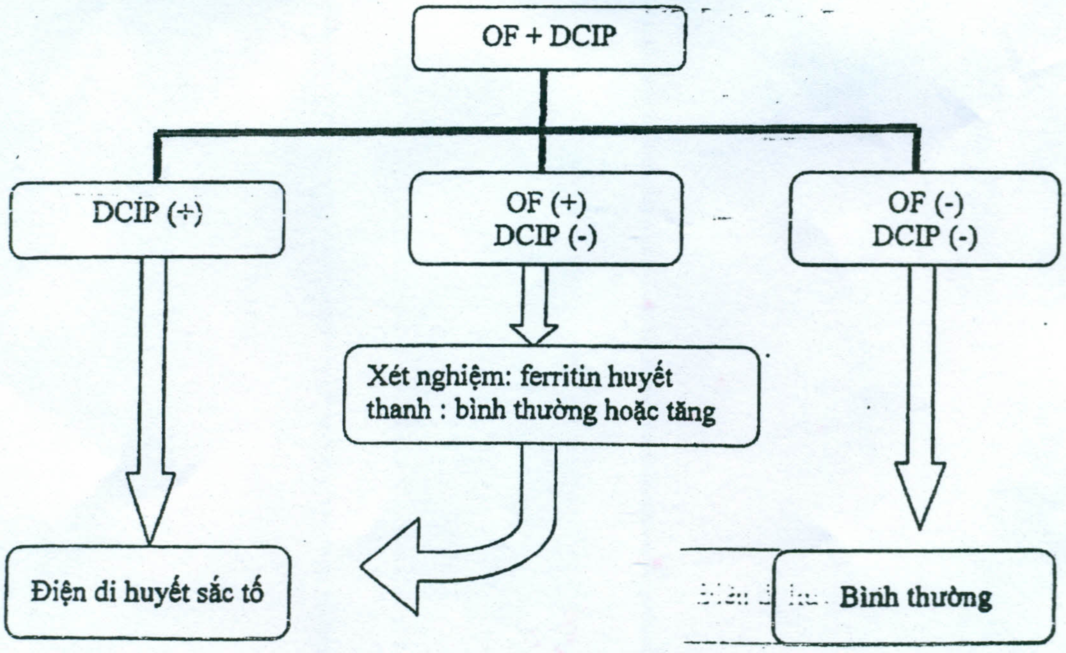
Phụ lục 1

QUI TRÌNH XÉT NGHIỆM SÀNG LỌC THALASSEMIA

1. Cơ sở y tế có máy xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu tự động



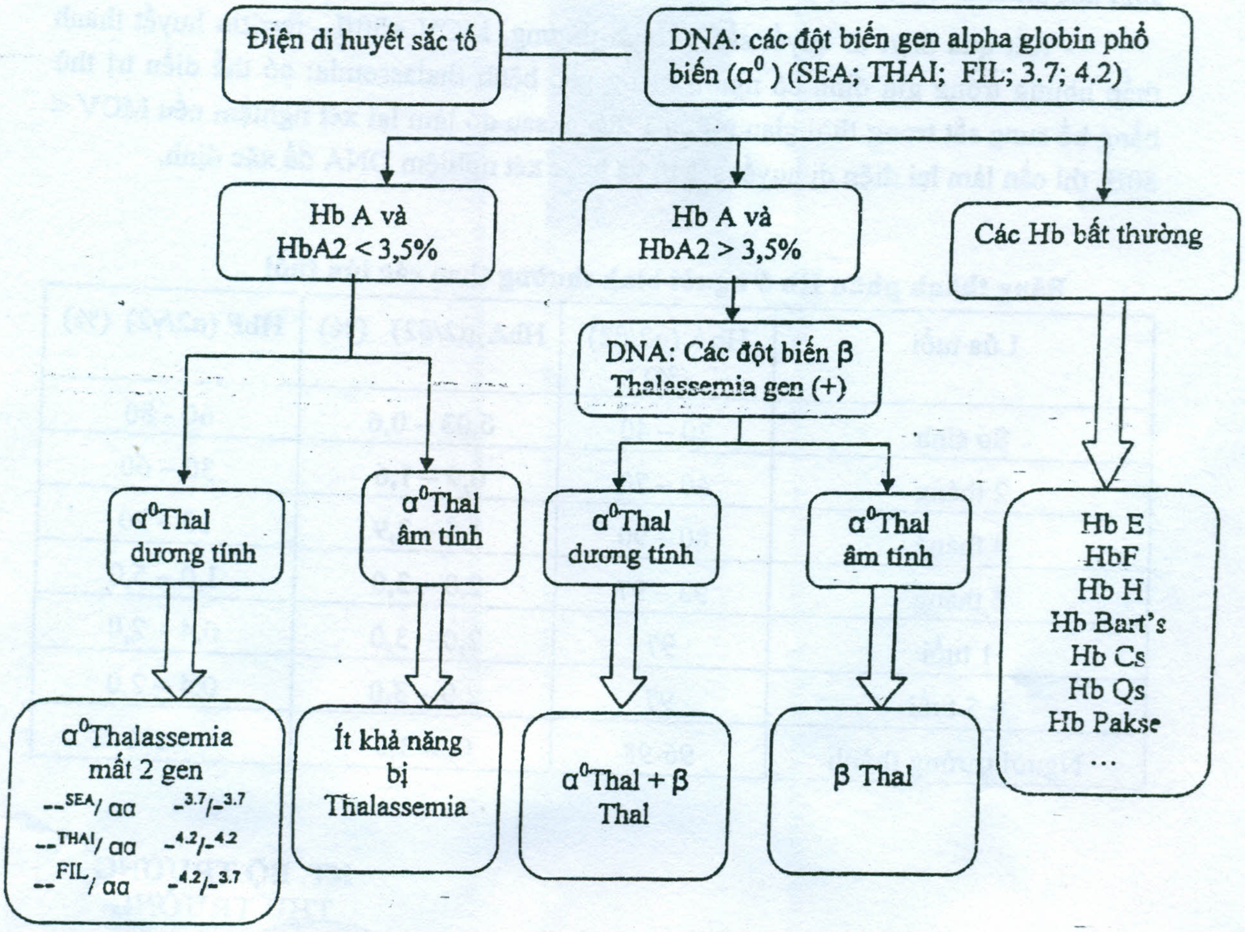
2. Cơ sở y tế không có máy xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu tự động



MCV (mean corpuscular volume): Thể tích trung bình hồng cầu
DCIP (dichlorophenolindophenol): xét nghiệm phát hiện HbE
OF (Osmotic Fragility): Sức bền thẩm thấu hồng cầu

Phụ lục 2

QUI TRÌNH XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH



Nhận định kết quả:

Điện di huyết sắc tố: bình thường có HbA1 ($\alpha_2\beta_2$) 96-98%; HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) 0,5-3,5% và HbF ($\alpha_2\gamma_2$) <0,5%

Nếu kết quả điện di huyết sắc tố có:

- Hb A2 > 3,5% : Beta thalassemia
- HbF > 1%: Beta thalassemia
- HbH và hoặc Hb bart's: Alpha thalassemia
- HbE: bệnh huyết sắc tố E (là một dạng đột biến trên beta globin gen)
- HbF và hoặc Hb A2 tăng + HbE: Beta thalassemia/Huyết sắc tố E

Trong trường hợp nghi ngờ:

- Kết quả điện di huyết sắc tố bình thường và MCV <80fL: cần làm xét nghiệm sinh học phân tử để xác định đột biến gen globin

- Kết quả điện di huyết sắc tố bình thường, MCV <80fL, ferritin huyết thanh thấp nhưng trong gia đình có người mang gen bệnh thalassemia: có thể điều trị thử bằng bổ sung sắt trong thời gian tối đa 3 tháng, sau đó làm lại xét nghiệm nếu MCV < 80fL thì cần làm lại điện di huyết sắc tố và hoặc xét nghiệm DNA để xác định.

Bảng thành phần Hb ở người bình thường theo các lứa tuổi

Lứa tuổi	HbA (α2/β2) (%)	HbA_2 α2/δ2) (%)	HbF (α2/γ2) (%)
Sơ sinh	20 – 40	0,03 – 0,6	60 - 80
2 tháng	40 – 70	0,9 – 1,6	30 – 60
4 tháng	80 – 90	1,8 – 2,9	10 – 20
6 tháng	93 – 97	2,0 – 3,0	1,0 – 5,0
1 tuổi	97	2,0 – 3,0	0,4 – 2,0
> 5 tuổi	97	2,0 – 3,0	0,4 – 2,0
Người trưởng thành	96-98	0,5- 3,5	< 1%

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Nguyễn Thị Xuyên