

Chương
Huyết học

6

TRUYỀN MÁU VÀ SẢN PHẨM CỦA MÁU

I. ĐẠI CƯƠNG

- Máu và sản phẩm máu bao gồm:
 - Máu toàn phần và hồng cầu lỏng (khối hồng cầu).
 - Huyết tương đông lạnh.
 - Kết tủa lạnh.
 - Tiểu cầu đậm đặc.
 - Albumin.
 - Immunoglobulin.
- Các bác sĩ lâm sàng tùy theo tình trạng của bệnh nhân sẽ chỉ định truyền hồng cầu trong trường hợp thiếu máu hoặc các sản phẩm của máu riêng lẻ như yếu tố đông máu, tiểu cầu.
- Nguyên tắc truyền máu là “cần gì truyền nấy”: tùy theo tình trạng của bệnh nhân bác sĩ sẽ chọn lựa máu hoặc sản phẩm máu để truyền như vậy việc truyền máu sẽ đạt hiệu quả cao, ít phản ứng phụ và chi phí thấp, hơn nữa còn tận dụng tối ưu nguồn máu hạn chế trong cộng đồng.
- Nhóm máu ABO:

Nhóm máu	Kháng nguyên hồng cầu	Kháng thể huyết tương
A	A	Khang-B
B	B	Khang-A
O	-	Khang-A và Khang-B
AB	AB	Không

II. ĐẶC ĐIỂM MÁU VÀ SẢN PHẨM MÁU

1. Đặc điểm máu toàn phần và hồng cầu lỏng

	Máu toàn phần (%) (Whole blood)	Hồng cầu lỏng (Packed red blood cells)
Trình bày thể tích	100 ml, 150 ml, 250 ml, 350 ml, 450 ml.	HCL điều chế từ máu toàn phần 100, 150, 250, 350, 450 ml, tương ứng với thể tích HCL là 50, 75, 125, 225 ml.
Hb/DTHC	Hb # 12 g/dl, Hct # 35%.	Hb # 20 g/dl, Hct # 55% - 75%.
Bảo quản	Nhiệt độ +2°C đến +6°C	Nhiệt độ +2°C đến +6°C
Thời gian sử dụng	Tối đa 35 ngày.	35 ngày (không có thêm chất bảo quản) 42 ngày (có thêm chất bảo quản)



2. Đặc điểm sản phẩm máu

	Tiểu cầu đậm đặc (Platelet concentrate)		Huyết tương tươi đông lạnh (Fresh frozen plasma: FFP)	Kết tủa lạnh (Cryoprecipitated factor)
	Tiểu cầu Apheresis từ 1 người cho	Tiểu cầu từ máu toàn phần		
Trình bày thể tích	Thể tích ≥ 250 ml/CUP	Thể tích 70 ml ± 10%	Thể tích # 150 ml ± 10% hoặc 250 ml ± 10%	40 ml ± 10%/1 túi
Thành phần	≥ 300 × 10 ⁹ /CUP	55 × 10 ⁹	Yếu tố đông máu, albumin và immunoglobulin với nồng độ như huyết tương tươi bình thường, nồng độ yếu tố VIII ít nhất là 70%.	Chứa các yếu tố đông máu: - Yếu tố VIII > 70 đơn vị, Fibrinogen 140 mg, Von Willebrand factor, Yếu tố XIII. - Không chứa yếu tố IX.
Bảo quản	< 1 ngày. Nếu giữ ở nhiệt độ 20 - 24°C và đặc nhẹ liên tục, bảo quản tối đa 5 ngày.		Nhiệt độ -25°C	Nhiệt độ -25°C
Thời gian sử dụng	2 năm			

III. CHỈ ĐỊNH TRUYỀN MÁU VÀ SẢN PHẨM MÁU

1. Chỉ định truyền máu

- Chỉ định truyền máu phải dựa vào nồng độ Hemoglobin hoặc Hct kết hợp với dấu hiệu lâm sàng của thiếu máu và bệnh nền.
- Ưu tiên chọn hồng cầu lỏng khi có chỉ định truyền máu.

- Chỉ định truyền máu sơ sinh (xem phác đồ truyền máu sơ sinh).
- Chỉ định truyền máu trẻ em;

Chỉ định truyền máu	Mức Hb (g/L)
Thiếu máu mờa tĩnh	< 5
Không triệu chứng	< 7
Nhiễm Khuẩn huyết Không xác	< 7
Hoa tri liệu	< 7
Thalassemie	< 8
Có triệu chứng (tim nhanh, thở nhanh)	< 8
Nâm hồi sức	< 8
Phẫu thuật	< 8
Chấn thương đầu hoặc tai biến mạch máu não	< 9
Sốc nhiễm khuẩn	< 10
Sốc mất máu	< 10
Xạ trị	< 10
ECMO	< 12
Tim bẩm sinh (tín)	< 12

2. Chỉ định truyền tiểu cầu

Chỉ định	Mức tiểu cầu (tiểu cầu/mm ³)
Không xuất huyết	< 20.000
Đang xuất huyết	< 50.000
Truyền máu khối lượng lớn	< 50.000
Thủ thuật xâm lấn	< 50.000
Phẫu thuật	< 50.000
Phẫu thuật sọ não	< 100.000
ECMO	< 100.000

3. Chỉ định truyền huyết tương tươi đông lạnh

Chỉ định	Mức INR
Đang xuất huyết	> 1,5
Đặt catheter TM (trung tâm)	> 1,5
Phẫu thuật sọ não	> 1,5
Phẫu thuật	> 2
(Điều ECMO)	> 2

4. Chỉ định truyền kết tủa lạnh

- Hemophilia A (thiếu yếu tố VIII) khi không có yếu tố VIII đậm đặc.
- Bệnh Von Willebrand.

(Chỉ định)	Mức Hb (Hemoglobin) (mg/dL)
Điều trị sau chấn thương	< 150
Phẫu thuật	< 150
ECMO	< 150

5. Chỉ định truyền albumin

- Sản phẩm:
 - Albumin 5% và 25% trong nước muối sinh lý.
 - Albumin 5% là dạng cùng áp lực thẩm thấu với huyết tương.
- Liều albumin 5%: Liều 0,5-1g/kg (albumin 5% liều 12,5-25 ml/kg).
- Tốc độ:
 - Sốc: truyền trong 1 giờ.
 - Không sốc: truyền trong 2-4 giờ.
- Chỉ định albumin:

	Bệnh lý
Chỉ định	<ul style="list-style-type: none"> Giảm albumin máu nặng < 2,5 g/L kèm: <ul style="list-style-type: none"> Sốc nhiễm khuẩn Sốc sốt xuất huyết Dengue Viêm phổi mạn tính phát Chảy hụt hoặc dẫn lưu dịch màng bụng lưỡng nhiều Thay huyết tương
Không chỉ định	<ul style="list-style-type: none"> Giảm albumin với huyết đồng học ổn định Sốc giảm thể tích Bổn nặng Phù phổi Phù nhiều trong hội chứng thận hư Dinh dưỡng tĩnh mạch với mục đích cung cấp Protein Giai đoạn cuối bệnh lý không khả năng cứu sống
Chống chỉ định	Chán thường đầu (thiếu tươi máu não)



6. Chỉ định truyền Immunoglobulin

- Liều: xem phác đồ điều trị từng loại bệnh
 - Suy giảm miễn dịch tiên phát: 400 mg/kg/ngày, sau đó liều 100- 400 mg/kg/ngày mỗi 4 tuần.
 - Điều trị bệnh cấp tính: liều cao 1 g/kg/ngày liều duy nhất hoặc trong 2 ngày.
- Chỉ định Immunoglobulin:

Bệnh lý	Chỉ định
Miễn dịch	Suy giảm miễn dịch tiên phát kèm đang nhiễm khuẩn nana
Nhiễm Khuẩn	Sốc độc tố do tụ cầu Tay chân miệng có biến chứng giật mình, co giật, cao huyết áp, phù phổi, sốc Viêm cơ tim tối cấp (cơn bão cãi)
Huyết học	Xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP) kèm đang xuất huyết nặng đe dọa tính mạng
Thần kinh	Hội chứng Guillain-Barré nặng đang tiến triển trong giai đoạn cấp < 2 tuần Nhược cơ đang diễn tiến nặng hoặc trước phẫu thuật
Da liễu	Viêm da bóng nước có chống chỉ định corticoid và thuốc ức chế miễn dịch
Khác	Bệnh Kawasaki (Sử dụng sớm trong tuần đầu)

IV. TRUYỀN MÁU VÀ SẢN PHẨM MÁU

1. Nguyên tắc truyền máu và sản phẩm máu

- Chỉ truyền máu khi có chỉ định.
- Chọn lựa loại máu cần truyền dựa vào người bệnh đang thiếu.
- Chỉ truyền máu khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.
- Luôn tuân thủ quy định truyền máu của Bộ Y tế.
- Phải sử dụng dây truyền máu khi truyền máu và sản phẩm máu.
- Theo dõi sát, sớm phát hiện xử trí kịp thời các tai biến truyền máu nếu có.

2. Xét nghiệm tại giường trước truyền máu và sản phẩm của máu

- Xét nghiệm định nhóm máu bệnh nhân và túi máu tại giường trước truyền máu.
- Xét nghiệm định nhóm máu bệnh nhân tại giường và phản ứng hòa hợp trước truyền sản phẩm máu.

3. Trường hợp cấp cứu sốc mất máu đe dọa tính mạng ("báo động đỏ")

Trường hợp cấp cứu sốc mất máu đe dọa tính mạng ("báo động đỏ") cần truyền máu khẩn cấp trong vòng 15 phút không thể chờ xét nghiệm đầy đủ theo quy định an toàn truyền máu (Cross match đầy đủ theo quy định an toàn truyền máu cần 45 - 60 phút) hoặc khi không có máu toàn phần cùng nhóm.

- Truyền hồng cầu lắc nhóm O Rheus âm.
- Khi người bệnh có kháng thể bất thường cần truyền máu cấp cứu và không tìm được đơn vị máu phù hợp: hội chẩn với bác sĩ ngân hàng máu.
- Sau khi truyền nhóm O Rheus âm, ngân hàng máu có máu cùng nhóm:
 - Định lại nhóm máu bệnh nhân.
 - Không thay đổi nhóm máu: truyền hồng cầu lắc cùng nhóm để hạn chế lượng huyết tương O truyền vào (có chứa kháng thể kháng-A và kháng-B).

Loại máu	Cross match đầy đủ theo quy định an toàn truyền máu	Thời gian ngân hàng máu thực hiện (phút)
O - Rh Negative (O Negative Uncross-matched)	Không	0
Cross match (Completely Cross-matched)	Đầy đủ	45 - 60



4. Trường hợp cấp cứu truyền máu và sản phẩm máu khi không có máu cùng nhóm

- Trường hợp cấp cứu truyền máu khi không có máu cùng nhóm: sử dụng hồng cầu lắc nhóm máu O (không có kháng nguyên).
- Trường hợp cấp cứu truyền huyết tương đông lạnh khi không có huyết tương cùng nhóm: sử dụng huyết tương đông lạnh nhóm máu AB (không có kháng thể).
- Trường hợp cấp cứu truyền tiểu cầu khi không có tiểu cầu cùng nhóm:

Nhóm máu bệnh nhân	Nhóm máu tiểu cầu		
	Ưu tiên 1	Ưu tiên 2	Ưu tiên 3
O	O	B	A
A	A	AB	B hoặc O
B	B	AB	A hoặc O
AB	AB	B hoặc A	O

5. Bảng tóm tắt sử dụng máu toàn phần và hồng cầu lỏng

	Máu toàn phần	Hồng cầu lỏng
Lưu ý	10-20 ml/kg	5-10 ml/kg
Phản ứng ABO Xét nghiệm tại giường trước truyền máu	(+)	(+)
Định nhóm máu bênh nhân	(+)	(+)
Định nhóm máu túi máu	(+)	(+)
Làm ám máu trước truyền	Không cần thiết Ngoại trừ: Thay máu sơ sinh Bơm máu trực tiếp trong súc mát máu	
Lưu ý	Máu mới là máu ≤ 7 ngày (**) Chỉ định: Súc mát máu Thay máu sơ sinh	Chọn lựa ưu tiên khi có chỉ định truyền máu
Thời gian truyền	Tùy tình trạng huyết động Trung bình 1-2 giờ Tối đa 4 giờ	1-2 giờ Tối đa 4 giờ

Lưu ý:

- Chất lượng túi máu giảm dần theo số ngày lưu trữ:
 - Giảm pH.
 - Giảm 2,3 DPG của hồng cầu, giảm phóng thích oxy cho mô.
 - Tăng nồng độ K+ huyết tương.
 - Mất chức năng tiểu cầu, không có yếu tố đông máu không bền (yếu tố V, VIII).
- Mức tăng DTHC sau truyền máu

$$\text{Thể tích máu BN}^{**} \times (\text{Hct muốn đạt} - \text{Hct BN})$$

$$\text{Thể tích máu (ml)} = \frac{\text{Thể tích máu BN}^{**} \times (\text{Hct muốn đạt} - \text{Hct BN})}{\text{Hct của túi máu}^*}$$

* Hct của túi máu: máu toàn phần 35%, hồng cầu lỏng 70%

** Thể tích máu ở trẻ em: 80 ml/kg

- Ví dụ: trẻ 3 tuổi cân nặng 10 kg, bị mất máu cấp, Hct 15%. Thể tích máu cần: $80 \times 10 \times (35-15)/35 \approx 460 \text{ ml.}$

- Sau khi lanh máu, không trả lại ngân hàng máu sau 30 phút do nguy cơ nhiễm khuẩn và giảm chất lượng túi máu.

6. Bảng tóm tắt sử dụng các sản phẩm máu

Chế phẩm máu	Xét nghiệm tại giường trước truyền	Liều lượng	Thời gian truyền	Mục tiêu cần đạt
HT tươi đông lạnh (*)	Định nhóm máu bệnh nhân Phản ứng hòa hợp máu bệnh nhân và huyết tương	10-15 ml/kg	2-4 giờ	PT/PTt chừng < 1,5 aPTT/aPTT chừng < 1,5
Kết tua lạnh (**)	Định nhóm máu bệnh nhân Phản ứng hòa hợp máu bệnh nhân và kết tua lạnh	1 túi/6kg (tăng Fibrinogene 100 mg/dl).	1-2 giờ	2-4 giờ
Pléu cầu	Định nhóm máu bệnh nhân Phản ứng hòa hợp máu bệnh nhân và huyết tương	TC từ máu toàn phân: 1 đơn vị TC/5kg hoặc TC Apheresis: 1 đơn vị TC/20kg	1 giờ	TC > 50.000/mm ³ TC > 30.000/mm ³

(*) HT tươi đông lạnh trong điều trị Hemophilie B.

Mức độ xuất huyết	Liều yêu tố IX	HT tươi đông lạnh
Nhẹ	15 dv/kg	1 túi/15 kg
Nặng	20-30 dv/kg	1 túi/7,5 kg

Có thể lặp lại sau 24 giờ nếu còn chảy máu.

(**) Kết tua lạnh trong điều trị Hemophilie A (thiếu yếu tố VIII).

Mức độ chảy máu	Liều yếu tố VIII	Liều kết tua lạnh (30-100 dv/túi)
1. Nhẹ (mũi, chân tay,...)	14 dv/kg	1 túi/6kg
2. Vừa (khớp, cột sống, ổ bụng,...)	20 dv/kg	1 túi/4kg
3. Nặng (naso)	40 dv/kg	1 túi/2kg
4. Chuẩn bị phẫu thuật lớn	60 dv/kg	1 túi/1kg

Lưu ý:

- Nếu còn chảy máu, lặp lại mỗi 12 giờ, các liều sau bằng nửa liều đầu trong 2 - 3 ngày.
- Chuẩn bị phẫu thuật lớn:
 - Cho 8 giờ trước mổ và mỗi 12 giờ trong 48 giờ đầu hậu phẫu.



- Cần duy trì yếu tố VIII 30 - 50% trong và sau khi mổ.
- Sau đó, nếu không chảy máu, giảm liều dần 3 - 5 ngày tiếp theo.

V. THEO DÕI BỆNH NHÂN TRUYỀN MÁU VÀ SẢN PHẨM MÁU

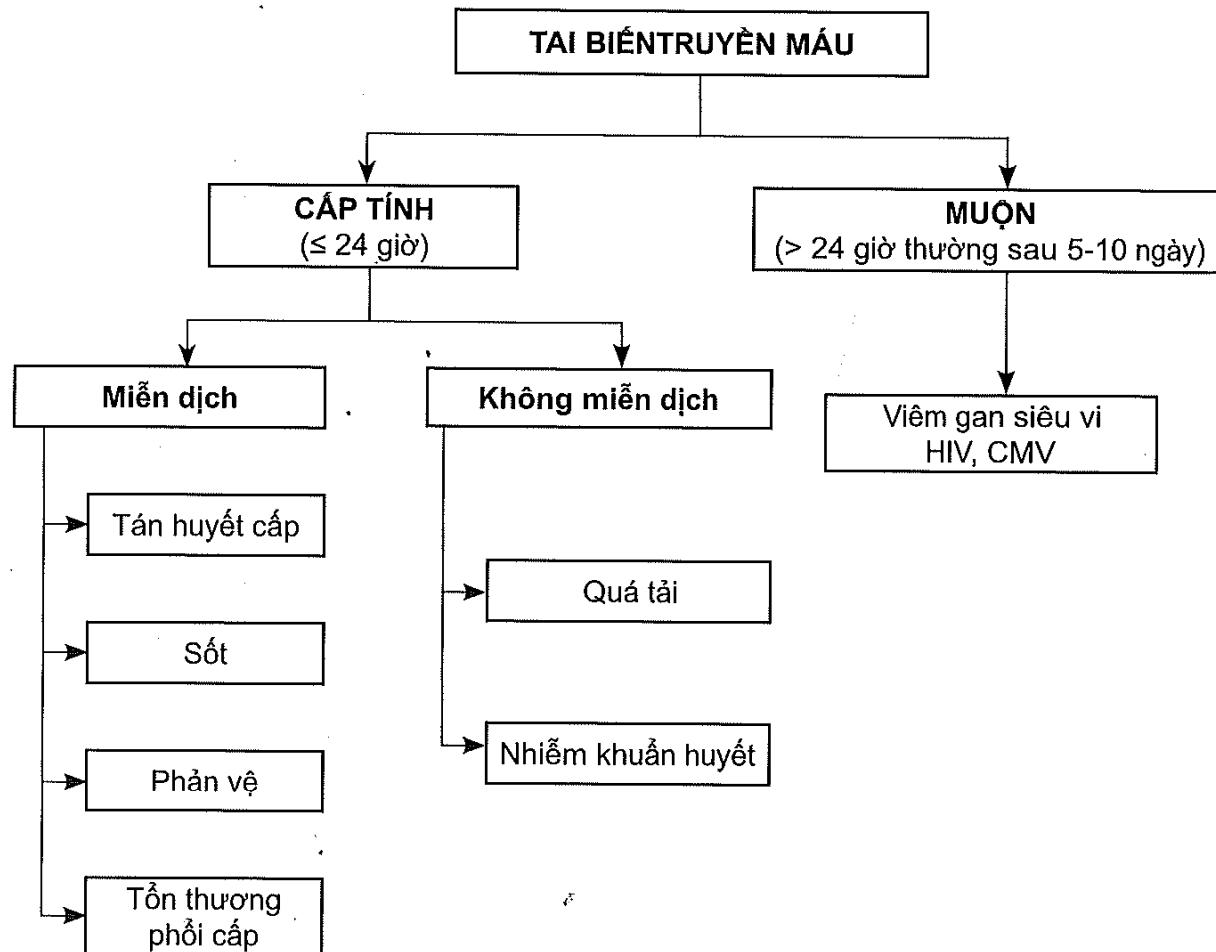
- DHST, SpO₂, tri giác: mỗi 15 phút trong giờ đầu, sau đó mỗi 30 - 60 phút đến khi chấm dứt truyền máu. Tiếp tục theo dõi ít nhất 1 giờ sau khi ngưng truyền máu.
- Tai biến truyền máu nếu có xử trí theo phác đồ Tai biến truyền máu.

Vấn đề	Mức độ chứng có	Mức độ khuyến cáo
Truyền gammaglobulin trong bệnh lý nhiễm trùng		
Nhiễm trùng huyết sơ sinh	Ia	A
Sốc nhiễm độc	III	C
Nhiễm trùng huyết hậu phẫu	III	C

TAI BIẾN TRUYỀN MÁU

I. ĐẠI CƯƠNG

- Tai biến có thể từ nhẹ đến nặng nguy hiểm tính mạng và tử vong.
- Thời điểm xảy ra tai biến có thể: cấp tính trong vòng 24 giờ đầu hoặc muộn sau 24 giờ.
- Tai biến truyền máu.



- Phân độ tai biến truyền máu cấp tính.

Mức độ tai biến	Tai biến truyền máu cấp tính
Nhỏ	<ul style="list-style-type: none"> Sốt nhẹ $< 38^\circ\text{C}$ hoặc tăng $< 2^\circ\text{C}$ Nỗi mè day đơn thuần
Trung bình	<ul style="list-style-type: none"> Sốt cao $\geq 39^\circ\text{C}$ hoặc tăng $> 2^\circ\text{C}$ Rุng tiêm truyền Nỗi mè day toàn thân kèm phù mặt hoặc kèm tim nhanh hoặc thở nhanh
Nặng	<ul style="list-style-type: none"> Đau huyệt cấp Sốc phản vệ Tổn thương phổi cấp liên quan truyền máu Quá tải

II. NGUYÊN NHÂN VÀ TRIỆU CHỨNG

Tai biến truyền máu	Nguyên nhân	Triệu chứng
Tai biến truyền máu	<p>Đột ngột làm giảm máu Kháng thể của bệnh nhân lạm vỡ hồng cầu túi máu truyền</p>	<p>Xảy ra tức thì ngay sau khi phổi lượng truyền vào rất ít 5-10 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> Khó thở Tim nhanh Hút huyết áp Hiệu Hemoglobin Xuất huyết do DIC
Phản vệ	<p>Thường do dị ứng với huyết tương</p> <p>Huyết tương đồng lạnh > hồng cầu lỏng</p>	<p>Xuất hiện sớm trong vòng 1 giờ đầu</p> <ul style="list-style-type: none"> Không sốt Triệu chứng từ nhẹ đến nặng, từ vòng + Nỗi mè day + Sốc phản vệ + Khó khelle sụyễn
Quá tải	<p>Thuyền máu nhanh</p> <p>Truyền máu lượng nhiều</p> <p>Bệnh lý nền: Suy thận, Suy tim, bệnh tim thiếu máu mạn tính nặng</p>	<p>Đột ngột</p> <ul style="list-style-type: none"> Ho, Khó thở Phù phổi
Tổn thương phổi cấp liên quan truyền máu (Transfusion Related Acute Lung Injury: TRALI)	<p>Kháng thể trong huyết tương người cho (túi máu) chống lại bạch cầu người nhận</p>	<p>Xuất hiện sớm trong vòng 1- 4 giờ đầu</p> <ul style="list-style-type: none"> Suy hô hấp, khó thở X quang phổi: mờ lan tỏa 2 phổi

Huyết áp cao (Khi có biểu hiện) (H)	Vết mổ, rát, đau, sưng, tê đau, nhức, cảm giác nóng, lạnh, rát tay, chân, đầu, mặt, mồ hôi như bị điện giật, tăng cường độ V/Q, tăng nồng độ CO ₂ trong máu	Xuất huyết, rò rỉ, rò khí, rò khí nước, rò chất và khí Đột quỵ não + Sỏi thận, rò thận + Tĩnh mạch áp
Huyết áp cao (Khi có biểu hiện) (Khi có biểu hiện) (L)	Bùn, nôn, ói mèo	Toan huyết Tăng kali máu do vô hồng cầu trong túi máu Hà calci máu do citrate Rối loạn đông máu
(N)	CycloKinin (trong huyết tương)	Sỏi xây ra trong hoặc sau 1- 2 giờ truyền máu
Nội mạc dày	Độc protein (trong túi máu) (vết thương)	Nội mạc dày xây ra trong hoặc sau 4 giờ truyền máu



III. ĐIỀU TRỊ TAI BIẾN TRUYỀN MÁU CẤP TÍNH

Tất cả bệnh nhân truyền máu phải được theo dõi sát 15 phút đầu và sau đó mỗi 30-60 phút cho đến khi chấm dứt truyền máu để sớm phát hiện và xử trí kịp thời tai biến truyền máu nếu có.

Ngoài ra bệnh nhân cần theo dõi tiếp 1 giờ sau chấm dứt truyền máu.

1. Các bước cấp cứu tai biến truyền máu theo thứ tự ưu tiên

1. Ngưng ngay truyền máu.
2. Đánh giá bệnh nhân, DHST, SpO₂.
3. Cấp cứu ABC.
4. Báo bác sĩ.
5. Kiểm tra đúng bệnh nhân (hỏi hoặc vòng đeo tay), đúng túi máu (mã code) phù hợp nhóm máu túi máu và bệnh nhân.
6. Giữ túi máu gởi lại ngân hàng máu kiểm tra nếu tai biến nặng.

2. Theo dõi và ghi hồ sơ bệnh nhân truyền máu

➤ Theo dõi bệnh nhân truyền máu

- DHST, SpO₂ và các dấu hiệu tai biến truyền máu
 - Thời điểm 15 phút sau khi bắt đầu truyền máu.
 - Sau đó mỗi 30-60 phút trong suốt quá trình truyền máu và 1 giờ sau khi kết thúc truyền máu.
 - Tốc độ truyền máu.
 - Xét nghiệm kiểm tra 30-60 phút sau truyền máu: DTHC, Hb, Tiểu cầu, Chức năng đông máu.
 - Nếu có tai biến điều dưỡng phải ngưng ngay truyền máu, báo bác sĩ xử trí cấp cứu.
- Ghi hồ sơ.

3. Điều trị tai biến truyền máu

Các bước điều trị tai biến truyền máu cấp tính:

1. Tạm ngưng truyền máu.
2. Đánh giá bệnh nhân.
3. Cấp cứu theo ABC.
4. Xử trí tai biến theo phác đồ.
5. Kiểm tra lai bệnh nhân và túi máu.
6. Nếu truyền lầm nhóm máu: gửi túi máu trở lại ngân hàng máu. Hội chẩn bệnh viện.
7. Điều trị tiếp theo nếu đúng bệnh nhân và phù hợp túi máu.
 - Nếu tai biến nhẹ hoặc trung bình:
 - Điều trị theo phác đồ.
 - Sau khi ổn định 30 phút cho truyền lại túi máu nếu túi máu < 4 giờ.
 - Truyền chậm trong 30 phút đầu và theo dõi sát nếu xảy ra tai biến lần 2 phải bỏ túi máu.
 - Nếu tai biến nặng đe dọa tính mạng:
 - Bỏ túi máu.
 - Không được truyền lại túi máu gay tai biến.
 - Cấp cứu theo phác đồ.
 - Hội chẩn bệnh viện và ngân hàng máu.
 - Kiểm tra lại tại giường nhóm máu ABO bệnh nhân và túi máu.
 - Giữ túi máu gởi lại ngân hàng máu kiểm tra.
8. Báo cáo phản ứng thuốc ADR theo quy định.

Bảng tóm tắt điều trị tai biến truyền máu cấp tính

Tai biến truyền máu	Điều trị
Tán huyết cap	<ul style="list-style-type: none"> - Ngưng ngay truyền máu, gỡ bỏ túi máu, gửi túi máu trở lại ngân hàng máu - Thở oxy - Truyền nhanh NS chống sốc - Thuốc vận mạch và tăng co cơ tim (+)
Sốc phản vệ	<ul style="list-style-type: none"> - Ngưng ngay truyền máu, gỡ bỏ túi máu - Thở oxy - Tiêm bắp Adrenaline 1/1000 liều 0,01 ml/kg lặp lại mỗi 5-10 phút nếu còn sốc - Truyền nhanh NS - Hydrocortisone TM - Bỏ túi máu
Quá tải	<ul style="list-style-type: none"> - Tạm ngừng truyền máu - N้ำm đầu cao - Thở Oxy - Furosemide TM liều 1mg/kg - Sau ổn định, truyền hòng cầu lỏng chậm
Tổn thương phổi cấp	<ul style="list-style-type: none"> - Không điều trị đặc hiệu - Ngưng truyền máu, bỏ túi máu, gửi túi máu trở lại ngân hàng máu - Hỗ trợ hô hấp: thở oxy, NCPAP - Xem xét Furosemide 1 mg/kg TM.
Nhiễm khuẩn huyết	<ul style="list-style-type: none"> - Truyền dịch - Cấy máu - Kháng sinh TM - Bỏ túi máu, gửi túi máu trở lại ngân hàng máu
Truyền máu khói lượng lớn	<ul style="list-style-type: none"> - Truyền hòng cầu lỏng kết hợp huyết tương đông lạnh, tiều cầu tỷ lệ 1:1:1 - Hoặc truyền máu toàn phần mới - Điều trị rối loạn đông máu nếu có
Nổi mề đay toàn thân kèm phù mát hoặc kèm tim nhauh hoặc thở nhauh	<ul style="list-style-type: none"> - Kháng histamine TB - Hydrocortisone - Xem xét Adrenaline TB - Xem xét bỏ túi máu
Sốt	<ul style="list-style-type: none"> - Hạ nhiệt paracetamol 10-15 mg/kg/lần. Lặp lại khi cần - Truyền lại túi máu sau ổn định 30 phút
Nổi mề đay đơn thuần	<ul style="list-style-type: none"> - Chlorpheniramine uống hoặc Promethazine uống - Không dung corticoid - Truyền lại túi máu sau ổn định 30 phút



IV. PHÒNG NGỪA TAI BIẾN TRUYỀN MÁU

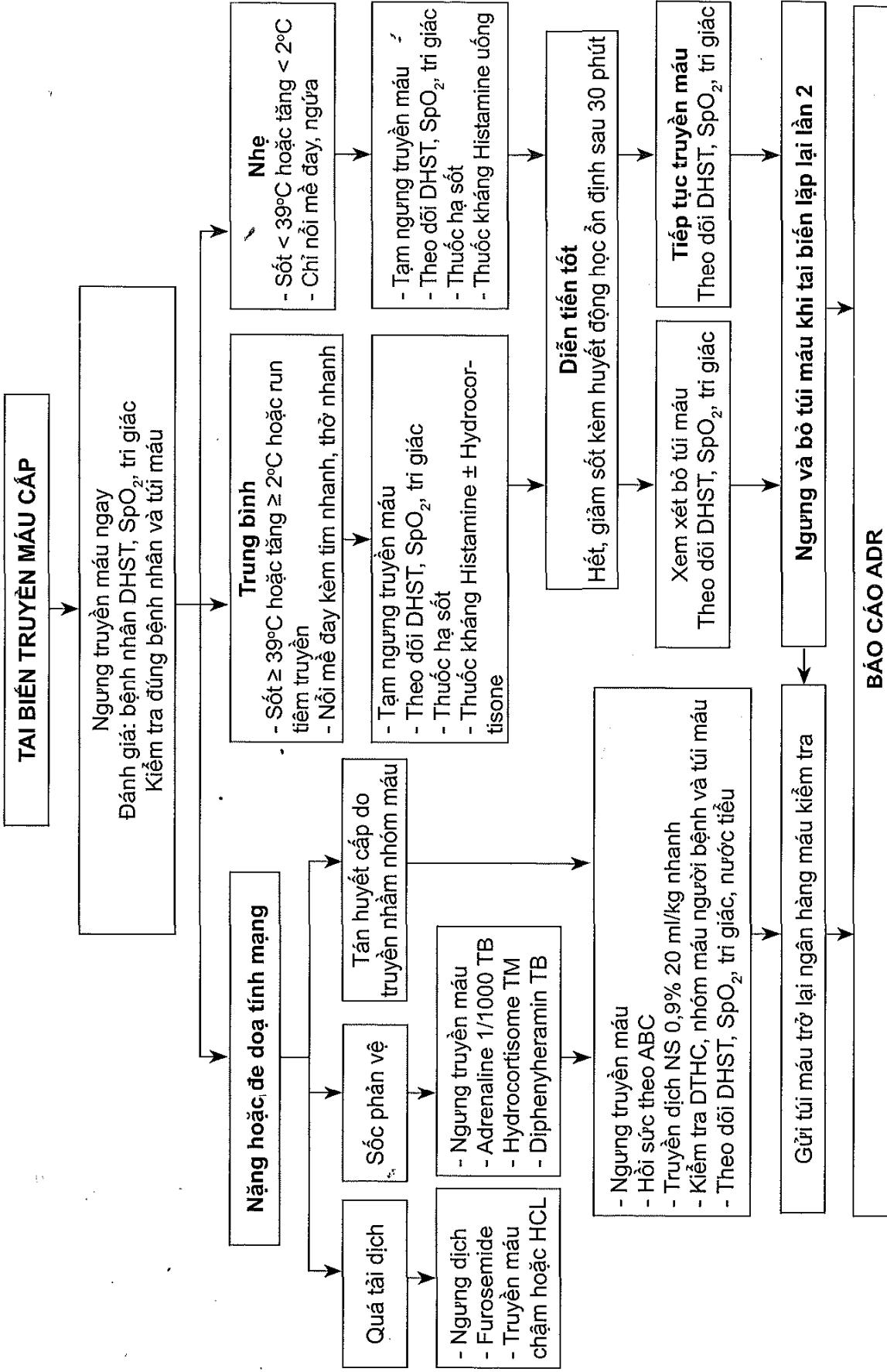
Phòng ngừa tai biến truyền máu chủ yếu là tuân thủ quy trình truyền máu.

Tai biến truyền máu	Phòng ngừa
Thromboembolic disease	<ul style="list-style-type: none"> Kiểm tra: Cảm biến nhiệt và/hoặc ECG để theo dõi Đặt ống hút oxy trước khi truyền máu Lấy máu sau mỗi 600 ml truyền Kiểm tra phản ứng kín túi máu Phản ứng quá mẫn với các protein huyết thanh (++++) Theo dõi xét (trong 15 phút) sau truyền máu
Quá tải	<ul style="list-style-type: none"> Hồng cầu láng Truyền chậm Eurosemide 1 mg/kg uống hoặc 0,5 mg/kg tĩnh mạch trước truyền ở bệnh nhân nguy cơ quá tải
Tồn thương đổi cấp	<ul style="list-style-type: none"> Truyền máu đúng chỉ định Truyền máu đúng tốc độ
Nhiễm trùng huyết	<ul style="list-style-type: none"> Dầm bao vô trùng khi lấy máu Tồn trú máu đúng quy trình Kiểm tra túi máu trước truyền: không rò rỉ, không tan huyết, màu sắc
Truyền máu khói lượng lớn (*)	<ul style="list-style-type: none"> Máu toàn phần mới Hồng cầu láng kèm huyết tương đông lạnh kèm liều cao dâm đặc khí TC < 50.000 (yếu 1-1-1) Cho Calcium IV mỗi 4 đơn vị máu hoặc Calci máu thấp < 1,1 mmol/L Không khuyến cáo truyền tiểu cầu thường quy để phòng ngừa trong truyền máu khói lượng lớn Mức tiêu chuẩn: <ul style="list-style-type: none"> ĐTHC > 25% và huyết tương ổn định Pt/Ptt > 1,5 x bình thường Tiêu cầu ≥ 50.000/mm³ Platineum ≥ 1g/l Calci ion hóa > 1,1 mmol/l
Sốt	<ul style="list-style-type: none"> Kiểm tra nhiệt độ trước truyền máu Truyền máu sau khi nhiệt độ trở về bình thường với paracetamol uống trừ trường hợp cấp cứu
Nổi mề đay	<ul style="list-style-type: none"> Không phòng ngừa thường quy với kháng histamin hoặc corticoid trước truyền máu
Rối loạn nhịp tim do không làm ấm túi máu	<ul style="list-style-type: none"> Chỉ định làm ấm máu: bơm trực tiếp, truyền tốc độ nhanh hoặc thay máu sơ sinh. Phương pháp làm ấm túi máu: ngâm túi máu vào dung dịch ấm 37 độ hoặc máy làm ấm máu.
Nhiễm viêm gan siêu vi B hoặc C, HIV, CMV, giang mai, sốt rét	<ul style="list-style-type: none"> Thực hiện tốt test sàng lọc người hiến máu túi máu (theo quy định)

(*) Truyền máu khói lượng lớn:

- Tổng thể tích máu truyền trong 24 giờ ≥ 1 thể tích máu bệnh nhân.
- Tổng thể tích máu truyền trong 3-4 giờ ≥ 50% thể tích máu bệnh nhân.

LƯU ĐỒ XỬ TRÍ TAI BIẾN TRUYỀN MÁU



CHƯƠNG 6: HUYẾT HỌC

Vai trò	Mục tiêu chiếm lĩnh	Mục tiêu Khuynh hướng	Tài liệu tham khảo
Bảo vệ chức năng của cơ thể chống phản ứng	Kháng ứng	Khuynh hướng	Quyết định từ file AABB 2012
Đóng vai trò điều chỉnh và kiểm soát nhóm (< 7 màng) hoạt động			
Hỗ trợ kiểm soát các quá trình			

HỘI CHỨNG XUẤT HUYẾT

I. ĐỊNH NGHĨA

Xuất huyết do bất thường thành mạch, tiêu cầu hay yếu tố đông máu. Bệnh nhân thường bị chảy máu kéo dài sau sinh, chấn thương hay phẫu thuật.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Bệnh sử chảy máu:
 - Vị trí chảy máu: da, niêm mạc, khớp, nội tạng...
 - Tính chất chảy máu: tự nhiên hay sau nhổ răng, phẫu thuật, sau va chạm. Chảy máu lần đầu hay tái phát.
- Hỏi tìm các dấu hiệu kèm theo: sụt cân, biếng ăn, sốt, đỗ mồ hôi đêm.
- Hỏi tiền sử dùng thuốc hoặc tiếp xúc với hóa chất.
- Tiền sử gia đình: có người bệnh tương tự hoặc có bệnh sử ưa chảy máu.

b. Khám lâm sàng

- Dấu hiệu chảy máu:
 - Xuất huyết da: dạng chấm hay vết bầm.
 - Xuất huyết niêm mạc: kết mạc mắt, niêm mạc mũi họng, vũng mạc.
 - Xuất huyết nội tạng: ói máu, tiêu phân đen (quan sát phân hay thăm trực tràng) tiêu máu, xuất huyết não (cỗ gượng, thay đổi tri giác, phù gai).
 - Xuất huyết cơ, xuất huyết khớp.
- Dấu hiệu mất máu:
 - Tổng trạng, tri giác và sinh hiệu.
 - Da niêm nhợt nhạt.
- Các dấu hiệu khác: gan lách hạch to, vàng da.

c. Đề nghị xét nghiệm cơ bản

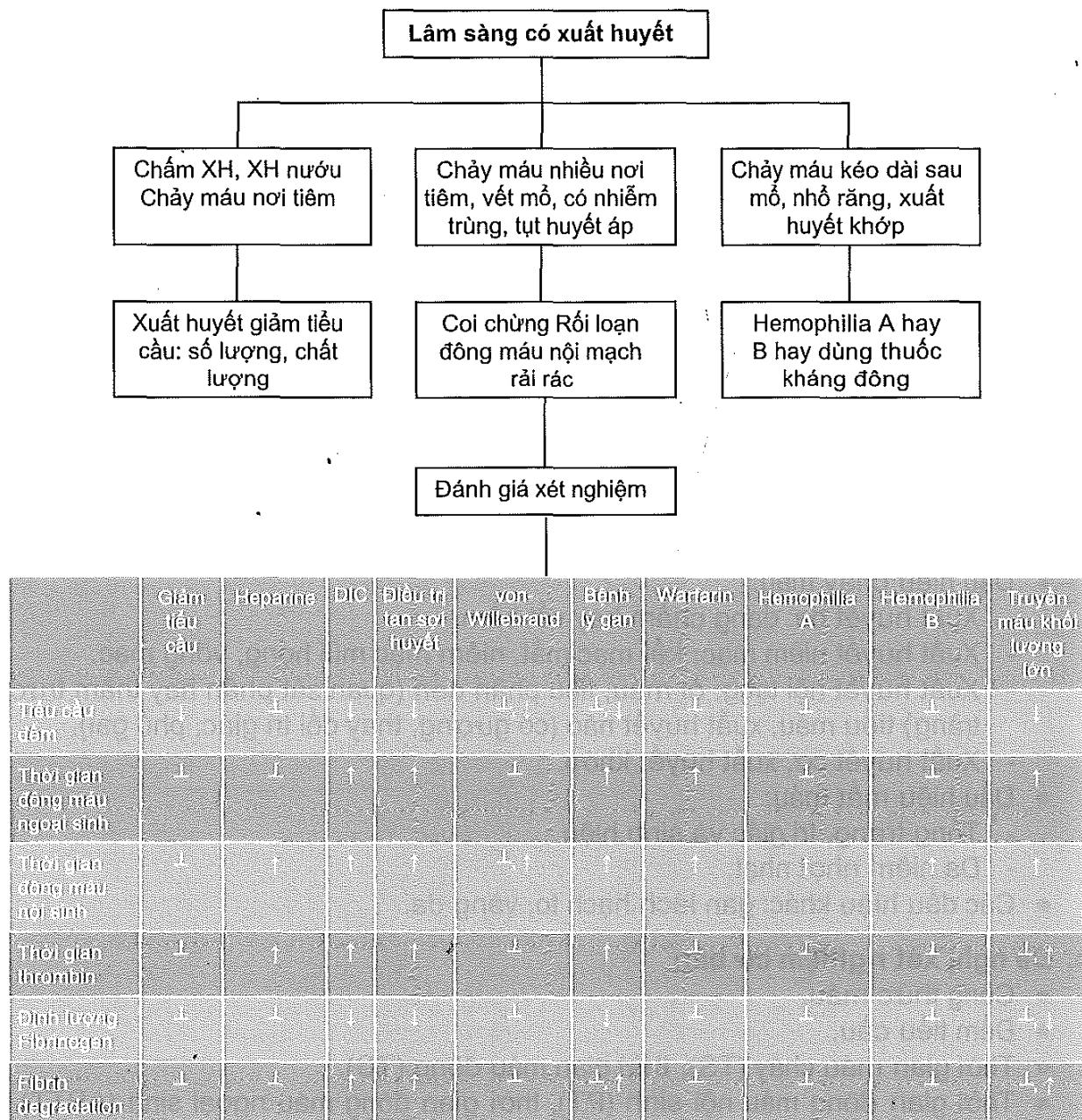
- Công thức máu.
- Đếm tiểu cầu.
- Thời gian máu chảy (TS), thời gian máu đông (TC).
- Thời gian đông máu nội sinh (PT), thời gian đông máu ngoại sinh (APTT). Không cần thời gian máu đông nếu thực hiện được xét nghiệm này. PT có

thể được đánh giá cụ thể bằng trị số INR (international normalized ratio); INR = PT bệnh nhân/PT tham khảo của phòng xét nghiệm.

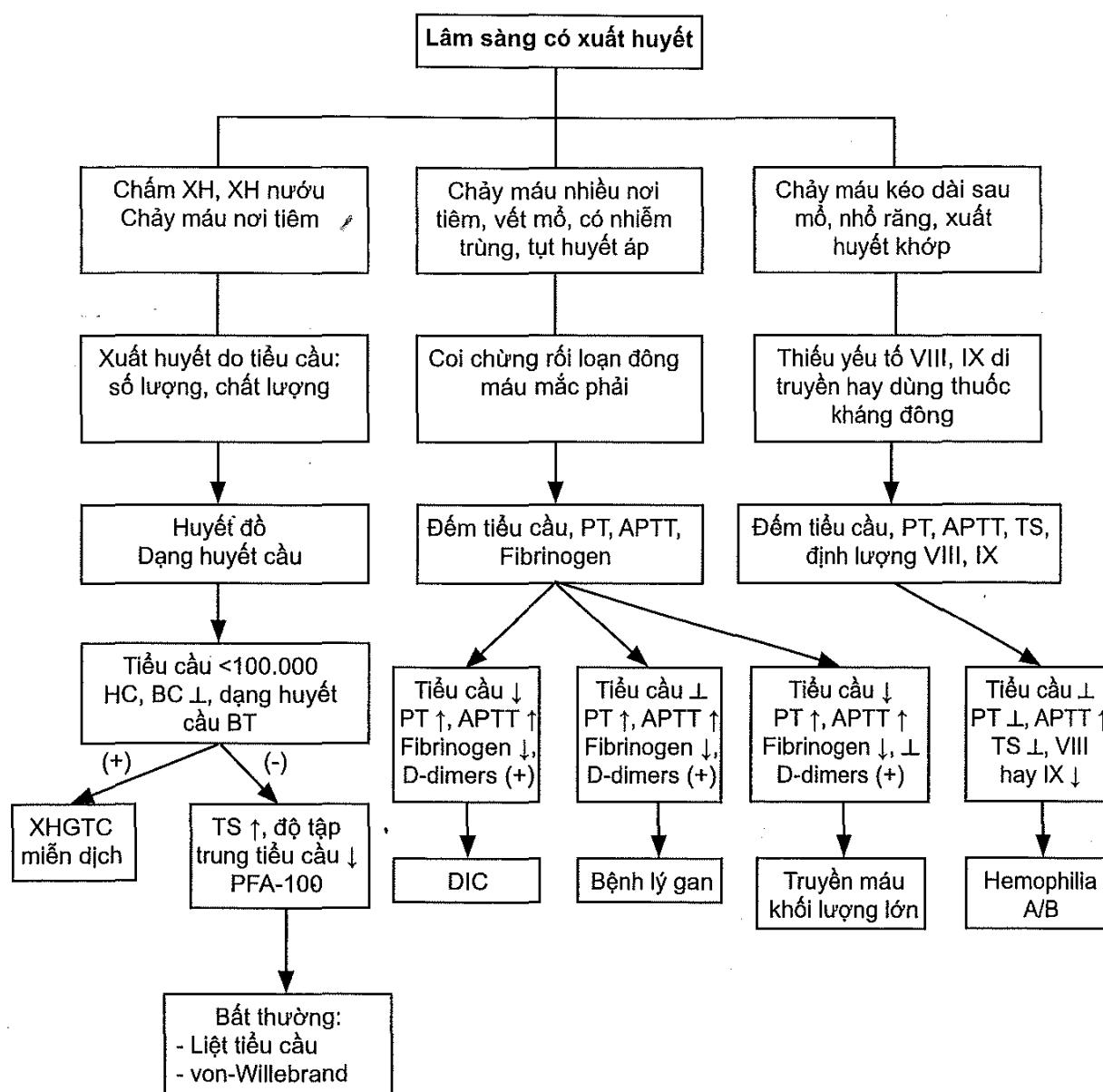
- PFA-100 (platelet function analyzer): sàng lọc chẩn đoán bệnh von-Willebrand, bệnh lý chức năng tiểu cầu.
- Fibrinogen.
- Dạng huyết cầu khi có rối loạn chảy máu nặng.
- D-dimers.

Tùy theo kết quả các xét nghiệm cơ bản trên, sẽ đề xuất các xét nghiệm tiếp theo để tìm nguyên nhân xuất huyết.

2. Chẩn đoán rối loạn chảy máu theo Tổ chức Y tế Thế giới



3. Chẩn đoán theo thực tế tại khoa

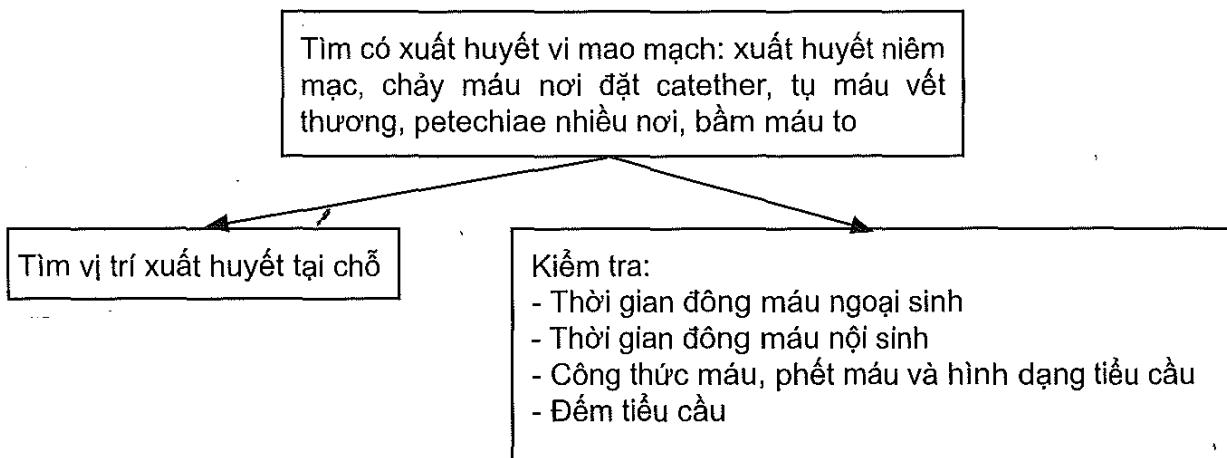


HUYẾT HỌC

6

- Đối với bệnh nhân bị DIC cần làm tiếp các xét nghiệm sau để theo dõi: định lượng II, V, VIII và D-dimers để theo dõi.
- Đối với xuất huyết sau mổ, thường có một số nguyên nhân cần lưu ý:
 - Do ván đè phẫu thuật.
 - Do bệnh lý huyết học của bệnh nhân: Hemophilia A hay B hay von-Willebrand hay liệt tiểu cầu.
 - Do hậu quả điều trị:
 - + Truyền máu khối lượng lớn: máu truyền thay thế máu mất hơn 10 ml/kg.
 - + DIC.
 - + Dùng heparin để ngừa tắc mạch.

LƯU ĐỒ ĐÁNH GIÁ NGUYÊN NHÂN XUẤT HUYẾT Ở BỆNH NHÂN SAU PHẪU THUẬT



III. XỬ TRÍ

1. Nguyên tắc điều trị chung

- Cần xác định nguyên nhân xuất huyết: do rối loạn yếu tố cầm máu hay do nguyên nhân tại chỗ.
- Cần đánh giá mức độ xuất huyết: nặng hay nhẹ.
- Tránh các thuốc có liên quan tới dây chuyền cầm máu.

2. Điều trị ban đầu

2.1. Điều trị tại chỗ

- Cầm máu vết thương ngay lập tức.
- Giảm đau bằng paracetamol, gây tê hay chườm lạnh tại chỗ.
- Hạn chế vận động mạnh, tránh va chạm.

2.2. Điều trị đặc hiệu

Điều trị nguyên nhân xuất huyết: bù các yếu tố bị khiếm khuyết.

2.3. Điều trị hỗ trợ

Nếu mức độ xuất huyết nặng sẽ cho truyền máu, truyền dịch, thuốc co mạch để chống suy tuần hoàn trong khi chờ yếu tố thiếu.

a. Điều trị khi bị xuất huyết nặng:

cần xem lại khối lượng máu trung bình và các chỉ số bình thường ở trẻ để đạt mục tiêu là duy trì thể tích tuần hoàn.

- Tính khối lượng máu trung bình ở trẻ.

Bảng khối lượng máu trung bình ở trẻ em

Năm tháng	Đứa tháng	> 1 tháng	> 1 tuổi	> 12 tuổi
100 ml/kg	85 - 90 ml/kg	80 ml/kg	80 ml/kg	70 ml/kg

Bảng trị số sinh hiệu bình thường ở trẻ em

Tuổi	Mạch (lần/phút)	HÀtâm thu (mmHg)	Nhiều thở (lần/phút)	Khối lượng máu (ml/kg)
<1	120 - 160	70 - 90	30 - 40	85 - 90
1 - 5	100 - 120	80 - 90	25 - 30	80
6 - 12	80 - 100	90 - 110	20 - 25	80
>12	60 - 100	100 - 120	15 - 20	70

3. Điều trị tiếp theo

Tùy vào mức độ chấn thương và thời gian hồi phục của chấn thương cần truyền bổ sung các yếu tố bị thiếu hụt liên tục đạt nồng độ an toàn cầm máu.

4. Nguyên tắc điều trị một số tình huống thường gặp

4.1. Xuất huyết do thiếu Vitamin K sơ sinh

Vitamin K1 5 mg/IV, truyền huyết tương tươi đông lạnh.

4.2. Xuất huyết do thiếu Vitamin K muộn

Dùng Vitamin K1 hòa tan trong nước.

4.3. Xuất huyết do giảm tiểu cầu

Điều trị tùy vào nguyên nhân gây giảm tiểu cầu.

4.4. Hemophilia

Chưa xác định thì dùng huyết tương tươi 10 - 20 ml/kg.

4.5. von-Willebrand

Kết tủa lạnh hay huyết tương tươi.

4.6. Đông máu nội mạch rải rác

Khi bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng xuất huyết và:

- Nếu PT, aPTT dài: truyền máu mới và huyết tương tươi đông lạnh.
- Nếu fibrinogen thấp hay aPTT dài hay thời gian thrombin dài: truyền kết tủa lạnh.
- Truyền tiểu cầu: nếu tiểu cầu đếm $< 50.000/mm^3$.

4.7. Xuất huyết tiêu hóa

- Hồi sức bệnh nhân tùy vào mức độ xuất huyết.
- Tìm nơi xuất huyết (nếu được cho nội soi).
- Cho thuốc ức chế H_2 .
- Hội chẩn ngoại khoa khi ồn.

4.8. Bệnh nhân có rối loạn chảy máu cầm máu di truyền có chỉ định phẫu thuật: (như bệnh Hemophilia hay liệt tiểu cầu).

- Cần đánh giá loại hình phẫu thuật, thời gian mổ, thời gian lành vết mổ, tình trạng hiện nay của bệnh nhân, kỹ thuật gây mê.
- Truyền yếu tố thiếu hụt trước 1 ngày và tiếp tục 5 - 10 ngày sau mổ, tùy vào nguy cơ có xuất huyết sau mổ.



- Truyền tiểu cầu: chỉ định khi có xuất huyết nhiều nơi và đếm tiểu cầu < 50.000/mm³. Truyền 1 giờ trước phẫu thuật và 1 giờ sau phẫu thuật.

4.9. Bệnh nhân đang dùng thuốc có liên quan tới chức năng tiểu cầu như Aspirin và kháng viêm không có steroid: ngừng thuốc 10 ngày trước phẫu thuật.

IV. PHÒNG BỆNH

- Nếu trẻ sơ sinh: tiêm vitamin K1 0,001 g/TB lúc sanh (đủ tháng hay đẻ non).
- Nếu là bệnh chảy máu di truyền, khi cho xuất viện cần:
 - Giải thích cho thân nhân biết nguyên nhân, tình hình và diễn tiến bệnh.
 - Tránh dùng các thuốc có nguy cơ chảy máu.
 - Tránh va chạm, vận động nặng.
 - Cần báo cho bác sĩ biết bệnh ưa chảy máu khi đi khám bệnh, nhổ răng hoặc làm phẫu thuật.
 - Khi bị chấn thương cần nhập viện ngay.
 - Kiểm tra huyết học các anh chị em trong gia đình để tầm soát người lành mang bệnh.
- Nếu là bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật:
 - Kỹ thuật hạn chế chảy máu.
 - Kỹ thuật giải phẫu.

Vấn đề	Mức độ chung toà	Mức độ Khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Không có các triệu chứng, biến đổi toàn diện của bệnh, chỉ có những kèm so với thời gian PT và APTT	H	Khuyến cáo	National recommendations for bleeding risk factors, monitoring performance and reporting of results for coagulation screening assays, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen and D-dimers Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine 2007

XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH

I. ĐỊNH NGHĨA

Tình trạng giảm tiểu cầu mắc phải do kháng thể tự sinh bám lên kháng nguyên trên màng tiểu cầu, phức hợp kháng thể và tiểu cầu bị các đại thực bào bắt giữ gây giảm tiểu cầu ở máu ngoại biên. Bệnh có dấu hiệu lâm sàng chính là xuất huyết da dạng chấm hay mảng một cách đột ngột trên một cơ địa đang khỏe mạnh, tuy đồ bình thường. Bệnh thường gặp trẻ em và thường tự giới hạn trong 3 - 6 tháng (90%), một số ít kéo dài trên 6 tháng (10%).

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Triệu chứng xuất huyết: thời gian, vị trí, biểu hiện.
- Triệu chứng đi kèm: ói, nhức đầu (xem nguy cơ xuất huyết não).
- Có bị chấn thương (đầu, nhổ răng, va chạm...) yếu tố nguy cơ nặng.
- Triệu chứng sốt kéo dài, đau nhức xương, sụt ký, tiền căn dùng thuốc, chế độ ăn thiếu Vitamin B12, acid folic... (tìm nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu).
- Trong vòng 6 tuần trở lại:
 - Trẻ có bị sốt, ho, sổ mũi hay phát ban.
 - Chủng ngừa, đặc biệt chủng ngừa sởi, quai bị, rubella.
 - Dùng thuốc: Quinin, Sulfonamid, Aspirin.
 - Trẻ < 6 tháng: mẹ có tiền căn xuất huyết, dùng thuốc, dị ứng, bệnh tự miễn.

b. Khám lâm sàng

- Ghi nhận: tổng trạng, tri giác, mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ.
- Tuổi: mọi tuổi đều có thể bị, nhưng tuổi thường gặp là 2 - 5 tuổi.
- Tìm dấu hiệu xuất huyết:
 - Xuất huyết da: dạng điểm, đốm hay mảng bầm (xuất huyết khô).
 - Xuất huyết niêm mạc: mắt, mũi, miệng, họng, tiểu máu, rong kinh (xuất huyết ướt).
 - Xuất huyết nội tạng: tiêu hóa, tiết niệu, sinh dục (rong kinh), não màng não, xuất huyết võng mạc.
- Đánh giá độ nặng xuất huyết:
 - Nhẹ: xuất huyết da, không xuất huyết niêm mạc.

- Trung bình: xuất huyết da toàn thân ở trẻ nhũ nhi, xuất huyết niêm mạc mắt, mũi, họng.
- Nặng: xuất huyết niêm mạc nhiều vị trí, xuất huyết nội tạng (võng mạc, chảy máu họng, thành sau họng, tiêu máu, xuất huyết tiêu hóa, ra kinh nhiều ngày, lượng nhiều ở nữ dậy thì).
- Xuất huyết nguy kịch: xuất huyết não (óí, nhức đầu, lơ mơ, co giật).
- Khám: tìm gan, lách, hạch (thường không to).
- Tìm dị dạng bẩm sinh: bất thường ở da, tai, xương (để loại giảm tiểu cầu bẩm sinh).
- Soi đáy mắt: khi có nhức đầu, óí, lơ mơ hay bỏ ăn để tìm dấu phù gai hay xuất huyết võng mạc.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Khi chẩn đoán đầu tiên (nhập viện lần đầu):
 - Huyết đồ (công thức máu và phết máu) là xét nghiệm bắt buộc.
 - Siêu âm não: khi xuất huyết nặng và óí, lơ mơ, hôn mê, co giật.
 - Tùy tình huống lâm sàng: đông máu toàn bộ, test nhanh HIV, Coombs' test, ANA, tổng phân tích nước tiểu, chức năng gan thận, ion đồ.
 - Tủy đồ: có chỉ định khi:
 - + Giảm tiểu cầu kèm bất thường về bạch cầu, hồng cầu.
 - + Giảm tiểu cầu có kèm sốt cao kéo dài, đau nhức xương cơ và gan, lách hay hạch to.
 - + Xuất huyết trầm trọng và tiểu cầu tiếp tục giảm năng sau giảm liều điều trị.
 - + Giảm tiểu cầu kéo dài sau 3 - 6 tháng.
- Khi bệnh kéo dài trên 3 - 6 tháng:
 - Huyết đồ.
 - Tủy đồ.
 - Xét nghiệm miễn dịch: điện di protein, định lượng IgG, IgM, IgE, IgA (để phân biệt suy giảm miễn dịch tiên phát, Coombs' test, ANA, anti dsDNA, kháng thể kháng giáp).
 - Xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán nhiễm siêu vi: HIV, HBV, HCV, *Helicobacter pylori*.

2. Chẩn đoán xác định

Xuất huyết da niêm, gan lách không to và không sốt, tiểu cầu $< 100.000/mm^3$, hồng cầu và bạch cầu bình thường, tủy đồ dòng mẫu tiểu cầu tăng sinh hay bình thường.

3. Chẩn đoán có thể

Xuất huyết da niêm, gan lách không to và không sốt, tiểu cầu $< 100.000/mm^3$, phết máu thấy tiểu cầu có kích thước to (so với bình thường 7 - 10 fl), hồng cầu và bạch cầu bình thường. Đôi khi có thể thiếu máu kèm theo nếu bệnh nhân có xuất huyết trầm trọng.

4. Chẩn đoán phân biệt

- Sốt xuất huyết: sốt cao liên tục 2 - 7 ngày, xuất huyết da niêm, gan to đau, có thể có sốc vào ngày thứ 4 - 5, Hct tăng, tiểu cầu giảm.
- Nhiễm trùng huyết não mô cầu: sốt, tử ban hoại tử ở trung tâm, lan nhanh, sốc vào ngày 2 - 3 của bệnh, phết tử ban hay cấy máu dương tính.
- Hemophilia: bệnh nhân nam, xuất huyết da dạng mảng lớn, tụ máu, xuất huyết khớp. Tiểu cầu bình thường, PT bình thường, APTT dài, định lượng VIII, IX.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Xuất huyết giảm tiểu cầu mới chẩn đoán

Nguyên tắc điều trị:

- Đánh giá độ nặng và tiêu chuẩn nhập viện.
- Giảm nguy cơ gây xuất huyết:
 - Hạn chế vận động nặng có nguy cơ gây chấn thương.
 - Hạn chế sử dụng thuốc gây nguy cơ xuất huyết (Aspirin, kháng viêm non-steroids).
- Dùng thuốc ức chế miễn dịch.
- Điều trị biến chứng: xuất huyết não.
- Theo dõi tác dụng phụ của corticosteroids khi sử dụng kéo dài.

Tiêu chuẩn nhập viện:

- XHGTC mới phát hiện có xuất huyết niêm mạc.
- Lâm sàng xuất huyết nặng hay nguy kịch.
- XHGTC kéo dài ≥ 3 tháng cần nhập viện làm xét nghiệm tủy đồ.
- XHGTC cần chẩn đoán tìm nguyên nhân thứ phát.
- XHGTC cần can thiệp thủ thuật xâm lấn có khả năng xuất huyết hay phẫu thuật và TC < 50.000/mm³.

1.1. Điều trị đặc hiệu

- Xuất huyết nhẹ (xuất huyết da, không xuất huyết niêm mạc), tiểu cầu > 20.000/mm³ không cần dùng corticosteroids, nhưng cần theo dõi sát diễn tiến lâm sàng và kiểm tra huyết đồ trong vòng 1 - 2 tuần đầu tiên.
- Xuất huyết trung bình (xuất huyết da toàn thân có tiểu cầu dưới 20.000/mm³ hoặc xuất huyết niêm mạc không cần số tiểu cầu giảm nặng) có chỉ định corticosteroids: liều Prednison 2 mg/kg/ngày (tối đa 60 - 80 mg/ngày) trong 14 ngày sau đó giảm trong 7 ngày (tổng thời gian dùng 21 ngày). Kết quả được xem có đáp ứng ban đầu là khi bệnh nhân không có xuất huyết niêm mạc mới và tiểu cầu > 30.000/mm³. Hay Prednison 4 mg/kg/ngày trong 7 ngày, sau đó giảm dần liều sau mỗi 7 ngày và ngừng hẳn trong 21 ngày.
- Xuất huyết nặng (xuất huyết niêm mạc nhiều vị trí, xuất huyết nội tạng như tiểu máu, xuất huyết tiêu hóa, rong kinh nhiều (trẻ nữ vị thành niên): methylprednisolon 30 mg/kg/TM chậm một lần hoặc 10 mg/kg/24 giờ chia 2



- lần tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày. Hoặc Immunoglobulin 0,8 g/kg/TTM một lần, có thể lặp lại sau 24 giờ hoặc 48 giờ nếu lâm sàng còn xuất huyết trầm trọng. Kết quả được xem có đáp ứng khi bệnh nhân ngừng xuất huyết và tiểu cầu $> 20.000/\text{mm}^3$ sau 48 giờ điều trị.
- Xuất huyết nguy kịch (xuất huyết nội tạng ở ạt, xuất huyết não, bị chấn thương): phối hợp truyền Immunoglobulin, tiểu cầu đậm đặc và Methylprednisolon 30 mg/kg/ngày trong 1 - 3 ngày cho tới khi ngừng xuất huyết lâm sàng, và tiểu cầu trên $20.000 - 30.000/\text{mm}^3$.

1.2. Điều trị triệu chứng

- a. **Truyền tiểu cầu:** cần hạn chế do bị kháng thể phá hủy rất nhanh và đòi sống tiểu cầu ngắn, chỉ định khi:
- Tiểu cầu $< 10.000/\text{mm}^3$ và có xuất huyết lâm sàng nặng.
 - Tiểu cầu $< 50.000/\text{mm}^3$ kèm xuất huyết nặng đe dọa tính mạng hay cần phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn.
- Lиều lượng: 1 đơn vị/5 - 7 kg cân nặng. Kiểm tra lại tiểu cầu 1 giờ sau truyền, 24 giờ, 3 ngày sau.
Lưu ý: cần phối hợp thuốc ức chế miễn dịch trong khi chờ truyền tiểu cầu.
- b. **Truyền hồng cầu lỏng:** khi có thiếu máu, Hct $< 25\%$. Lượng 10 - 15 ml/kg.

1.3. Điều trị hỗ trợ

Bệnh nhân cần được nghỉ ngơi, hạn chế hoạt động có thể gây chấn thương đưa đến xuất huyết não, bụng trong giai đoạn cấp tính của bệnh. Tránh tiêm bắp, lấy máu tĩnh mạch đùi, tĩnh mạch cổ. Không dùng các thuốc chống kết tập tiểu cầu như Aspirin...

2. Điều trị XHGTC tái phát sau điều trị lần đầu

Tấn công lại lần thứ hai thuốc đã điều trị lần đầu sau đó giảm liều dần. Nếu không đáp ứng có thể dùng thay thế corticosteroids bằng Immunoglobulin hay ngược lại.

3. Điều trị XHGTC mạn tính

- 3.1. Định nghĩa:** tiểu cầu giảm $< 150.000/\text{mm}^3$ trên 6 tháng sau phát bệnh. Thường tiểu cầu dao động từ $20.000 - 70.000/\text{mm}^3$. Ở trẻ trên 10 tuổi nguyên tắc điều trị tương tự người lớn.

3.2. Chỉ định điều trị

- Khi có xuất huyết niêm mạc,
- Cần can thiệp phẫu thuật, nhổ răng.
- Ra kinh nhiều và kéo dài ở trẻ nữ.

3.3. Các biện pháp điều trị

- Corticosteroids: Prednison 2 mg/kg/ngày x 5 - 7 ngày để ngừng chảy máu niêm mạc hay nâng số lượng tiểu cầu chuẩn bị phẫu thuật.



- Chỉ định IVIG 0,5 g/kg/ngày x 2 ngày khi có xuất huyết nguy kịch.
- Các biện pháp điều trị khác: khi corticosteroids không hiệu quả (tiếp tục xuất huyết nặng và có tác dụng phụ nặng).
 - Cyclosporin 5 mg/kg/ngày chia 2 lần x 4 tuần. Theo dõi tác dụng phụ: cao huyết áp, suy thận, rối loạn chức năng gan.
 - **Cắt lách:**
- Chỉ định:**
 - + Chẩn đoán trên 1 năm.
 - + Bị xuất huyết tái phát nhiều lần, trầm trọng.
 - + Đã điều trị đủ các biện pháp nội khoa (corticosteroids).
 - + Trên 5 tuổi.
- Chuẩn bị trước cắt lách:**
 - + Chủng ngừa: Pneumococcus, *Hemophilus influenzae* type B và não mô cầu ít nhất 2 tuần trước cắt lách.
 - + Corticosteroids trước khi cắt lách để nâng tiêu cầu và ức chế trực adenocortical (đối với bệnh nhân đã dùng corticosteroid).
 - + Truyền tiêu cầu ngay trước mổ để nâng tiêu cầu lên $50.000 - 100.000/\text{mm}^3$.
 - + Kỹ thuật mổ cắt lách qua nội soi bụng (laparoscopic splenectomy) vì: ít đau, chức năng tiêu hóa phục hồi sớm, vết mổ nhỏ, xuất viện sớm.
- Theo dõi sau cắt lách:**
 - + Tiêu cầu tăng sau 1 - 2 tuần. Nếu tiêu cầu giảm coi chừng có lách phụ.
 - + Nguy cơ nhiễm trùng.
- **Thuốc khác:** có thể dùng khi XHGTCMD tái phát sau cắt lách và sau khi đã dùng thuốc corticosteroids, Immunoglobulin.
 - + Vincristin: $1,5 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{TM/tuần} \times 1 \text{ tháng}$. Hiệu quả hoàn toàn 12% và hiệu quả một phần 35%. Tác dụng phụ: giảm bạch cầu hạt, táo bón và rụng tóc. Hay:
 - + Azathioprin: $50 - 200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ngày/uống} \times 4 - 6 \text{ tháng}$. Hiệu quả hoàn toàn 20%, hiệu quả một phần 45%. Độc tính: giảm bạch cầu, nhiễm trùng cơ hội và u ác tính. Hay:
 - + Cyclophosphamid: có hiệu quả tương tự Azathioprin. Độc tính: ức chế tủy, rụng tóc, ói, bướu ác, viêm bàng quang xuất huyết, u ác tính.
- XHGTCMD mạn có xuất huyết trầm trọng đe dọa tính mạng.
 - Immunoglobulin ($1 \text{ g}/\text{kg}$) + Methylprednisolon ($30 \text{ mg}/\text{kg}$) + truyền tiêu cầu.
- * **Rituximab:** có thể sử dụng trong những trường hợp xuất huyết trầm trọng không kiểm soát được bởi các biện pháp trên.

3.4. Điều trị hỗ trợ

Cần hạn chế các trò thể thao có nguy cơ chấn thương, đặc biệt là các môn thể thao đối kháng như đá banh, bóng rổ. Trẻ có thể bơi lội hay đi xe đạp.

Chủng ngừa Sởi, Quai bị và Rubella: bệnh nhân vẫn có thể chủng theo lịch.

IV. TÁI KHÁM

- Thời gian tái khám: 2 tuần sau xuất viện và mỗi tháng trong 6 tháng liên tiếp.
- Nội dung tái khám: cân, huyết áp, dấu xuất huyết, đếm tiểu cầu.
- Tiêu chuẩn ngừng tái khám: khi tiểu cầu trên $150.000/mm^3$ mỗi tháng, số tiểu cầu ổn định trong 3 tháng liên tiếp.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Immunoglobulin có hiệu quả làm tăng tiểu cầu nhanh hơn steroids và được chỉ định dành cho XHGTCMID nặng đe dọa tính mạng.		Mạnh	Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy - BCSH, British Society for Haematology 2013

BỆNH HEMOPHILIA A VÀ B

I. ĐỊNH NGHĨA

Hemophilia A và B là một bệnh di truyền liên quan đến nhiễm sắc thể X gây triệu chứng chảy máu kéo dài do thiếu yếu tố đông máu VIII và IX. Bệnh gặp chủ yếu ở phái nam. Bệnh Hemophilia A do giảm yếu tố VIII, bệnh Hemophilia B do giảm yếu tố IX.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Thường xuất hiện vết bầm da.
- Xuất huyết tự nhiên hay sau va chạm nhẹ ở khớp, cơ.
- Chảy máu quá nhiều và kéo dài sau chấn thương hay phẫu thuật như nhổ răng, cắt amydales.
- Gia đình có anh em trai ruột hay về phía bên ngoại có cậu, con trai dì có bệnh tương tự.

b. Khám lâm sàng: tìm dấu hiệu

- Xuất huyết da: vết bầm, xuất huyết trong cơ.
- Chảy máu niêm mạc: răng, mũi, miệng.
- Xuất huyết khớp: thường gặp, có thể gây biến dạng khớp.
- Tụ máu trong cơ: tụ máu cơ thắt lưng chậu, gây đau bụng hố chậu phải dễ nhầm với viêm ruột thừa.
- Xuất huyết tiêu hóa: ói máu, tiêu máu, xuất huyết trong thành ruột gây lồng ruột, tắc ruột.

c. Xét nghiệm để nghị

- Thời gian đông máu nội sinh (aPTT), thời gian đông máu ngoại sinh (PT), định lượng VIII, IX.
- Thời gian máu chảy và huyết đồ (số lượng tiểu cầu).

2. Chẩn đoán xác định

- Tiền căn chảy máu nặng và kéo dài sau chấn thương, phẫu thuật hay tự nhiên; gia đình có người mắc bệnh tương tự. Lâm sàng có bầm da, xuất huyết khớp.

- Cận lâm sàng: aPTT dài, các xét nghiệm còn lại bình thường (PT, thời gian máu chảy, tiểu cầu). Huyết đồ bình thường hoặc có thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc nếu xuất huyết nặng hay mạn tính. Chẩn đoán hemophilia A khi yếu tố VIII giảm, chẩn đoán hemophilia B khi yếu tố IX giảm...

XÁC ĐỊNH MỨC ĐỘ NẶNG CỦA HEMOPHILIA

Mức độ	Nồng độ yếu tố VIIIic	Biểu hiện xuất huyết
Nhẹ	6 - 40%	Hiếm khi chảy máu, có thể chảy máu sau chấn thương hay phẫu thuật
Trung bình	1 - 5%	Chảy máu sau chấn thương, sau nhổ răng, thủ thuật, có thể có xuất huyết khớp
Nặng	< 1%	Chảy máu tự nhiên, xuất huyết khớp tự nhiên

3. Chẩn đoán phân biệt

- Bệnh von Willebrand:
 - Xuất hiện ở 2 giới, chảy máu niêm mạc là chính, ít chảy máu cơ khớp.
 - Thời gian máu chảy kéo dài, yếu tố VIII giảm, yếu tố von Willerbrand kháng nguyên và/hoặc hoạt tính giảm.
- Thiếu yếu tố XI (Bệnh Rosenthal): định lượng yếu tố XI giảm.

4. Chẩn đoán biến chứng

a. Hemophilia có chất ức chế

- Tình huống thường gặp:
 - Xuất huyết lâm sàng nặng và kéo dài (trên năm ngày) không đáp ứng dù đã bổ sung yếu tố thiếu hụt đúng liều với phác đồ và yếu tố thiếu hụt thấp hơn dự đoán.
 - Sau 10 ngày điều trị và còn xuất huyết.
- Xét nghiệm chẩn đoán:
 - aPTT dài và PT bình thường.
 - aPTT hỗn hợp ủ 2 giờ: kéo dài, khi đó làm xét nghiệm định lượng chất ức chế (Bethesda cổ điển hoặc Nijmegen-Bethesda):

Chất ức chế có ý nghĩa khi hiệu giá $\geq 0,6$ BU/ml, có hiệu giá cao khi ≥ 5 BU/ml và được xem là kéo dài khi hiện diện > 6 tháng mặc dù có can thiệp điều trị.
 - Đối với hemophilia A: xét nghiệm tìm đột biến gen của yếu tố VIII đảo đoạn intron 22, đảo đoạn intron 1 để xác định yếu tố nguy cơ xuất hiện chất ức chế.

b. Biến chứng khớp, cơ

- Xuất huyết khớp đích: khớp bị xuất huyết > 3 lần trong vòng 6 tháng liên tiếp.
- Bệnh lý khớp mạn tính: khớp biến dạng, teo cơ, mô mềm quanh cơ bị co rút, mất vận động khớp.

- Xét nghiệm chẩn đoán sớm: siêu âm.
- MRI để đánh giá nếu có tổn thương phổi hợp trên siêu âm.
- X quang khớp chẩn đoán bất thường sụn khớp giai đoạn muộn.

c. Biến chứng xuất huyết nội tạng

- Siêu âm bụng khi nghi ngờ có xuất huyết ổ bụng.
- CT scan sọ não khi nghi ngờ xuất huyết nội sọ.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Cung cấp yếu tố đông máu.
- Giảm và phòng ngừa các yếu tố nguy cơ gây xuất huyết.

2. Cung cấp các yếu tố đông máu

2.1. Hemophilia A

Các sản phẩm điều trị Hemophilia A:

- Kết tủa lạnh: sử dụng trong trường hợp:
 - Hemophilia A thể nhẹ, trung bình và có xuất huyết mức độ nhẹ-trung bình như: xuất huyết khớp cổ tay, khuỷu tay, cổ chân, khớp gối, xuất huyết cơ nồng (chi), chảy máu mũi, môi, nướu, vết thương nồng hay tiểu phẫu thuật
 - Hemophilia A không có chất ức chế.
- Yếu tố VIII đậm đặc từ huyết tương, yếu tố VIII tái tổ hợp: sử dụng trong những trường hợp:
 - Hemophilia A mức độ nặng hoặc có chất ức chế.
 - Hemophilia A có triệu chứng xuất huyết nặng như xuất huyết nội sọ, xuất huyết sau phúc mạc, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết vùng hầu họng, cơ thắt lưng chậu, khớp háng.
 - Hemophilia A đã điều trị kết tủa lạnh theo đúng phác đồ và liều lượng sau 24 giờ mà vẫn chưa có kiểm soát tình trạng xuất huyết (theo đúng phác đồ, liều lượng).
 - Hemophilia A dự phòng phẫu thuật, thủ thuật xâm lấn (tùy tình huống lâm sàng).
 - Trong trường hợp không có yếu tố VIII đậm đặc từ huyết tương, yếu tố VIII tái tổ hợp, dùng kết tủa lạnh để điều trị.

Liều lượng thay đổi theo mục đích điều trị. 1 đơn vị yếu tố VIII/kg nâng nồng độ yếu tố VIII trong huyết tương lên 2%. Để cầm máu bình thường yếu tố VIII cần phải nâng lên trên 30%. Trong phẫu thuật lớn hay chấn thương nặng cần nâng VIII lên gần 100%.

a. Xuất huyết khớp

- Yếu tố VIII: 20 đơn vị/kg. Thường một liều là đủ. Trong trường hợp có sưng và căng nhiều sau đó 10 đơn vị/kg/mỗi 12 giờ trong 2 - 5 ngày hay khi bớt sưng nhức.



- Giảm đau bằng chườm lạnh, kê chi cao, bất động khớp vài ngày. Vật lý trị liệu khớp tiến hành chậm sau 2 - 5 ngày để tránh cứng khớp.

b. Xuất huyết trong cơ

- 20 đơn vị/kg liều duy nhất.
- Chườm lạnh, kê chi cao.

c. Xuất huyết não, ổ bụng, trung thất, tiêu hóa, tiêu máu đại thể: 25 - 50 đơn vị yếu tố VIII/kg mỗi 12 giờ trong vòng 48 giờ hay lâu hơn nếu còn xuất huyết.

d. Nhổ răng: truyền 20 đơn vị yếu tố VIII/kg ngày trước khi nhổ răng 30 - 60 phút, sau đó 10 đơn vị/kg/mỗi 12 giờ trong 1 - 2 ngày.

e. Phẫu thuật

- Trước phẫu thuật: 50 đơn vị yếu tố VIII trước khi phẫu thuật 30 phút.
- Sau phẫu thuật: 25 đơn vị/kg mỗi 8 - 12 giờ, kéo dài 24 - 48 giờ. Sau đó ngày 3 - 7: duy trì yếu tố VIIIIC ở mức 50%. Sau đó khoảng 3 - 7 ngày kế tiếp duy trì VIIIIC ở mức 30% cho đến khi vết thương lành và cắt chỉ. Cần định lượng và theo dõi nồng độ VIIIIC thường xuyên sau phẫu thuật.
- CHÚ Ý: đối với tất cả các trường hợp chuẩn bị nhổ răng hay phẫu thuật bác sĩ cần hội chẩn trước với bác sĩ răng hàm mặt hoặc ngoại nhi, gây mê và hồi sức để thảo luận từng trường hợp lâm sàng, lên kế hoạch truyền yếu tố và kế hoạch nhổ răng hay phẫu thuật với thời gian hậu phẫu để phòng ngừa xuất huyết.

2.2. Hemophilia B

- Dùng huyết tương tươi đông lạnh 10 - 15 ml/kg/24 giờ.
- Yếu tố IX đậm đặc, 1 đơn vị/kg yếu tố IX nâng nồng độ yếu tố IX trong máu lên 1%.
- Trong phẫu thuật cần nâng nồng độ của yếu tố IX lên 80% và duy trì ở mức 30% sau phẫu thuật.
- Chỉ định sử dụng yếu tố IX đậm đặc trong Hemophilia B:
 - Hemophilia B có triệu chứng xuất huyết nặng như xuất huyết nội sọ, xuất huyết niêm mạc.
 - Hemophilia B đã điều trị huyết tương sau 24 giờ mà vẫn chưa kiểm soát tình trạng xuất huyết.
 - Hemophilia B dự phòng phẫu thuật, thủ thuật xâm lấn.
 - Hemophilia B mức độ nặng hoặc có chất ức chế.

2.3 Điều trị hemophilia có chất ức chế

a. Điều trị khi đang xuất huyết

- Chất ức chế hiệu giá thấp ≤ 5 đơn vị Bethesda:
 - 100 UI yếu tố VIII/kg sau đó 10 UI/kg/giờ truyền liên tục trong 3 - 5 ngày.
- Có thể phối hợp với:
 - Prednison 1 mg/kg/ngày.
 - IVIg 400 mg/kg/ngày x 5 ngày.

- Úc chế miễn dịch hoặc thay huyết tương: hội chẩn chuyên khoa BV Truyền Máu Huyết Học.
- Chất úc chế hiệu giá cao > 5 đơn vị Bethesda:
Yếu tố VII tái tổ hợp: 90 µg/kg/liều x 3 liều, cách nhau 2 - 4 giờ. Nếu còn chảy máu sau 6 giờ, tiêm nhắc lại 90 µg/kg.

b. Điều trị loại trừ chất úc chế:

- Liệu pháp gây dung nạp miễn dịch (immune-tolerance induction: ITI)
VIII liên tục 25 - 30 UI/kg x 3 lần/tuần có thể kèm IVIG hay rituximab.
Nếu trong vòng 6 tháng kể từ thời điểm bắt đầu liệu pháp dung nạp miễn dịch, lượng chất úc chế không giảm > 20% hoặc hiệu giá tiếp tục > 5 đơn vị Bethesda sau 3 - 5 năm áp dụng liệu pháp dung nạp miễn dịch thì ngưng liệu pháp và chuyển phương pháp điều trị.
- Úc chế miễn dịch: corticoid, cyclophosphamide đơn độc hoặc phối hợp với nhau hoặc phối hợp với rituximab nếu các biện pháp trên thất bại sau khi hội chẩn chuyên khoa.

c. Theo dõi: định lượng chất úc chế hàng tháng đến khi âm tính.

3. Điều trị hỗ trợ

- Thuốc úc chế tiêu sợi huyết: tranexamic acid 15 - 25 mg/kg mỗi 6 - 8 giờ x 5 - 10 ngày. Chống chỉ định khi tiêu máu, xuất huyết khớp.
- Desmopressin: làm tăng nồng độ yếu tố VIII của người bệnh, chỉ định cho hemophilia A mức độ nhẹ hoặc trung bình.
Đường dùng: truyền tĩnh mạch, tiêm dưới da hoặc xịt mũi.
Liều lượng: 0,3 - 0,4 µg/kg/ngày.
- Corticoid:
Chỉ định: viêm khớp sau khi đã ngừng chảy máu.
Liều lượng: 1 - 2 mg/kg/ngày trong thời gian < 2 tuần.
- Giảm đau: chườm đá, băng ép, acetaminophen.
- Kê chi cao khi xuất huyết.

4. Săn sóc theo dõi

- Nghỉ ngơi, hạn chế vận động mạnh. Vệ sinh răng miệng tốt. Theo dõi tình trạng chảy máu và mức độ mất máu.
- Trước cuộc phẫu thuật hoặc mỗi 6 tháng (định kỳ): Xét nghiệm aPTT hỗn hợp ủ 2 giờ.
- Siêu âm cơ, khớp và chụp X quang mỗi 6 - 12 tháng hoặc khi có bất thường vận động của khớp, cơ.

IV. HƯỚNG DẪN THÂN NHÂN

- Cần hướng dẫn cho thân nhân bệnh nhân biết rõ bệnh. Tránh tiêm chích không cần thiết nhất là tiêm bắp. Tránh lấy máu tĩnh mạch đùi, tĩnh mạch cổ. Tránh hoạt động thể dục thể thao có thể gây sang chấn. Không dùng



Aspirin và các thuốc gây rối loạn đông máu khác. Hướng nghiệp cho bệnh nhân.

- Mỗi bệnh nhân Hemophilia có một thẻ chứng nhận bệnh có nhóm máu mang trong người. Thông báo ngay cho cơ sở y tế biết khi bệnh nhân khám chữa bệnh, đặc biệt khi cần tiến hành nhổ răng, thủ thuật hay phẫu thuật. Cần nhập viện nơi có chuyên khoa khi có chảy máu, phẫu thuật, nhổ răng.
- Trẻ nên được chích ngừa viêm gan siêu vi B do thường truyền máu và các sản phẩm của máu.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Yêu tố VIII đậm đặc là chế phẩm hiệu quả nhất trong điều trị hemophilia A thể nặng	II	Mạnh	World Federation of Hemophilia (2005). Guidelines for the Management of Hemophilia. pp1-47. Montréal, Québec
Điều trị dự phòng xuất huyết nặng cho các bệnh nhân sau khi đã bị xuất huyết khớp lần đầu tiên và trước khi được 2 tuổi là phương pháp hàng đầu dựa trên y học chứng cứ để phòng ngừa biến chứng khớp trên bệnh nhân hemophilia thể nặng.	II	Mạnh	Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, Franchini M. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges. Semin Thromb Hemost. 2012 Feb;38(1):79-94. Epub 2012 Feb 7

ĐÔNG MÁU NỘI MẠCH LAN TỎA

I. ĐẠI CƯƠNG

- Đông máu nội mạc lan tỏa (DIC) là một hội chứng mắc phải đặc trưng bởi sự kích hoạt hệ thống đông máu hậu quả tạo và lắng đọng fibrin, thành lập huyết khối trong hệ thống vi tuần hoàn ở nhiều cơ quan trong cơ thể dẫn tới tình trạng tắc nghẽn mạch và xuất huyết tán huyết nội mạch.
- DIC thường xảy ra thứ phát sau sự hoạt hóa hệ thống đông máu trong nội mạch theo tiến trình như sau:
 - Phóng thích các tiền yếu tố đông máu vào máu.
 - Hình thành fibrin trong hệ thống tuần hoàn.
 - Ly giải fibrin: quá trình này tạo ra plasmin và các sản phẩm thoái hóa từ fibrin (FDPs). FDPs tương tác với quá trình polymer hóa fibrin và làm suy giảm độ kết tập của tiểu cầu.
 - Giảm nồng độ yếu tố đông máu và số lượng tiểu cầu.
 - Tổn thương cơ quan đích: sự lắng đọng của fibrin trong tuần hoàn vi mạch dẫn đến thiếu máu nuôi và hoại tử mô ở các cơ quan đích.
 - Tiêu sợi huyết: mạng lưới fibrin gây ra sự phá hủy cơ học đối với các hòng cầu.
- Ở trẻ lớn, nguyên nhân chính của DIC là nhiễm trùng huyết, chấn thương và bệnh lý ác tính. Ở trẻ sơ sinh, DIC là hậu quả của nhiễm trùng huyết và các biến chứng lúcsanh như sinh ngạt... Các nguyên nhân khác của DIC, bao gồm phản ứng tán huyết cấp sau truyền máu, bướu máu lớn (hội chứng Kasabach Merritt), rắn cắn, nhện cắn, bệnh lý gan nặng, các tai biến sản khoa (nhau bong non, tiền sản giật, sản giật, suy thai trong chuyển dạ...), bất thường bẩm sinh như thiếu protein C và S.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

Có bệnh chính có thể gây DIC như: nhiễm trùng huyết, ung thư, rắn cắn, chấn thương nặng, tai biến truyền máu, sanh ngạt...

b. Khám lâm sàng (tùy thuộc vào độ nặng của DIC).

- Dấu hiệu xuất huyết (xuất huyết da niêm, vết chích, vết thương kéo dài).

- Dấu hiệu tắc mạch (hoại tử đầu chi, đau bụng, nhức đầu, mờ mắt, yếu liệt...).
- Dấu hiệu huyết tán: thiếu máu, vàng da, tiểu sậm.
- Triệu chứng của bệnh nền.

c. **Đề nghị cận lâm sàng:** không có một xét nghiệm nào đủ nhạy và đặc hiệu để xác định hoặc loại trừ chẩn đoán DIC.

- Công thức máu (Số lượng tiểu cầu giảm < 100.000/mm³).
- Phết máu ngoại biên: mảnh vỡ hồng cầu.
- Đông máu toàn bộ.
- D-dimers.
- Định lượng yếu tố V, VIII trong các trường hợp phức tạp.
- Siêu âm, CT scanner ở cơ quan nghi ngờ tắc mạch, xuất huyết.

2. Chẩn đoán DIC

Khi có bệnh nền đi kèm với dấu hiệu:

- Số lượng tiểu cầu giảm (< 100.000/mm³).
- Thời gian prothrombin (PT) hoặc APTT kéo dài.
- Fibrinogen giảm.
- D-dimers hoặc PDFs tăng.

3. Phác đồ chẩn đoán

Cách tiến hành đánh giá DIC:

- **Đánh giá nguy cơ:** bệnh nhân có bệnh nền gây DIC không?
 - Nếu không có: không sử dụng XN chẩn đoán DIC.
 - Nếu có: tiến hành các xét nghiệm chẩn đoán.
 - Đếm tiểu cầu, PT, APTT, fibrinogen, FDPs, D-dimers.
- **Thang điểm** (Theo Hiệp hội quốc tế huyết khối và cầm máu).

Điểm	Tiểu cầu	FDPs/D-Dimer	PT	Fibrinogen
0	> 100.000	Bình thường	< 3 giây	> 1 gr/l
1	< 100.000		3 - 6 giây	< 1 gr/l
2	< 50.000	Tăng nhẹ	> 6 giây	
3		Tăng mạnh		
Kết quả	> 5 điểm: DIC, lập lại thang điểm mỗi ngày			
	< 5 điểm: nghi ngờ DIC, lập lại thang điểm mỗi 1 - 2 ngày			

4. Chẩn đoán phân biệt

- Giảm số lượng tiểu cầu và chức năng đông máu bình thường:
 - Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP).
 - Hội chứng urê huyết tán huyết (HUS).
 - Huyết khối tĩnh mạch thận.
 - Nhiễm trùng, nhiễm siêu vi.

- Số lượng tiểu cầu bình thường và bất thường chức năng đông máu:
 - Hemophilia A, Hemophilia B.
 - Suy gan.
 - Thiếu vitamin K.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị bệnh nền là chính.
- Điều trị triệu chứng của DIC: tưới máu mô, toan máu, giảm oxy máu...
- Điều trị biến chứng: huyết khối...

2. Điều trị

- Nhanh chóng điều trị bệnh nền cơ bản.
- Điều chỉnh các yếu tố thúc đẩy DIC: tưới máu mô, toan máu, giảm oxy máu...
- Xử trí xuất huyết.

Chỉ định: xuất huyết nặng (xuất huyết ồ ạt, xuất huyết nhiều vị trí ở bệnh nhân có nguy cơ chảy máu).

Cách dùng các chế phẩm máu:

- Huyết tương tươi đông lạnh: liều dùng 10 - 15 ml/kg/lần mỗi 12 - 24 giờ.
- Kết tủa lạnh: liều 10 ml/kg/lần mỗi 6 giờ (khi Fibrinogen < 1 gr/l).
- Truyền hồng cầu lỏng hoặc máu tươi: tùy tình trạng thiếu máu.
- Truyền tiểu cầu: 1 đơn vị cho mỗi 5 kg cân nặng.

Mục tiêu cần đạt: tiểu cầu > 50.000/mm³ và Fibrinogen > 1 gr/l.

Có thể truyền lặp lại nhiều lần (cần theo dõi sát nguy cơ quá tải).

3. Xử trí huyết khối

Chỉ định: có huyết khối, tắc mạch nghiêm trọng (lâm sàng, siêu âm, CT scan).

• Thuốc chống đông:

- Heparin (trọng lượng phân tử thấp): truyền tĩnh mạch cách khoảng 75 - 100 đơn vị mỗi 4 giờ hoặc truyền liên tục 15 - 20 đơn vị/kg/giờ (truyền liên tục) sau khi bơm trực tiếp (bolus) một liều ban đầu 50 - 70 đơn vị/kg.
- Chống chỉ định: suy gan, tổn thương hệ thần kinh trung ương.

• Thuốc chống tiêu sợi huyết (tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng):

- Chỉ định: khi có tiêu sợi huyết thứ phát, xuất huyết trầm trọng.
- Transamin: 10 mg/kg.

Ở các cơ sở có điều kiện: có thể sử dụng sử dụng antithrombin III đậm đặc, Kháng protein C hoạt hóa.

4. Điều trị DIC theo thang điểm

- Nếu nghi ngờ DIC (điểm < 5 điểm): tiếp tục theo dõi, chờ kết quả điều trị bệnh nền, theo dõi sát các dấu hiệu DIC.
- Nếu chắc chắn DIC (điểm > 5):



- Bệnh nhân ổn định, tiếp tục điều trị bệnh nền và theo dõi sát các dấu hiệu tiến triển của DIC.
- Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng mỗi 6 - 8 giờ.
- Nếu cải thiện: tiếp tục điều trị như trên đến khi hồi phục.
- Nếu xuất huyết trầm trọng: điều trị thay thế các chế phẩm máu tùy tình trạng lâm sàng.
- Nếu huyết khối nhiều: tiếp tục truyền heparin.

Chú ý: cần đánh giá lâm sàng và xét nghiệm mỗi 6 - 8 giờ, từ đó có thái độ xử trí thích hợp.

Vấn đề	Mức độ chứng có	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Truyền tiểu cầu hay huyết tương ở bệnh nhân DIC không nên chỉ dựa vào kết quả xét nghiệm mà phải phối hợp với lâm sàng nhất là cho những bệnh nhân đang xuất huyết.	IV	Khuyến cáo	Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation - BCSH, British Society for Haematology 2009
Đối với bệnh nhân DIC đang chảy máu hoặc có nguy cơ cao chảy máu và số lượng tiểu cầu $< 50000/\text{mm}^3$, truyền tiểu cầu nên xem xét	IV	Khuyến cáo	Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation - BCSH, British Society for Haematology 2009
Ở bệnh nhân DIC đang xuất huyết có PT và aPTT kéo dài, nên truyền FFP, không nên truyền khi chỉ dựa vào các xét nghiệm, nên xem xét trong những trường hợp đang chảy máu hoặc cần làm thủ thuật xâm lấn. Không có bằng chứng truyền huyết tương sẽ kích thích sự hoạt động liên tục của đông máu.	IV	Khuyến cáo	Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation - BCSH, British Society for Haematology 2009
Giảm Fibrinogen nặng ($< 1g/l$) kéo dài mặc dù đã truyền FFP, nên truyền Fibrinogen đậm đặc hoặc kết tủa lạnh.	IV	Khuyến cáo	Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation - BCSH, British Society for Haematology 2009

I. ĐỊNH NGHĨA

Suy túy là tình trạng tế bào gốc tạo máu ở tủy xương bị giảm nặng mà không có tế bào lợ xâm lấn tủy đưa đến giảm 3 dòng tế bào máu ngoại biên. Nguyên nhân suy túy có thể do bẩm sinh hay mắc phải do thuốc, hóa chất, độc tố, nhiễm trùng hay miễn dịch.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi

- Bệnh sử: dấu hiệu xuất huyết, thiếu máu, sốt xuất hiện từ lúc nào, dấu hiệu mệt mỏi, sụt cân.
- Tiền sử: tiếp xúc hóa chất như thuốc nhuộm, tia xạ, thuốc CHLORAMPHENICOL, PHENYLBUTAZON, nhiễm siêu vi: HBV, EBV...

b. Khám lâm sàng

- Đánh giá các dấu hiệu sinh tồn: mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ, tri giác.
- Tìm dấu hiệu xuất huyết: xuất huyết dưới da, niêm mạc, mũi, họng, tiêu hóa
- Tìm dấu hiệu thiếu máu: da niêm nhợt nhạt, khám tìm dấu hiệu suy tim do thiếu máu.
- Tìm dấu hiệu nhiễm trùng: nhiễm trùng mũi, họng, viêm phổi, nhiễm trùng tiểu, nhiễm trùng huyết.
- Tìm gan lách hạch to.
- Tìm dấu hiệu dị dạng bẩm sinh: đầu nhỏ, tăng sắc tố da, bất thường chi.

c. Đề nghị xét nghiệm

Xét nghiệm lúc vào:

- Huyết đồ (công thức máu và phết máu).
- Đếm hồng cầu lưới có hiệu chỉnh.

Xét nghiệm xác định chẩn đoán:

- Tủy đồ.
- Sinh thiết tủy (nếu tủy đồ không xác định được).

Xét nghiệm khi có sốt:

- CRP.
- X quang phổi nếu nghi ngờ viêm phổi.

- Cấy máu khi nghi ngờ nhiễm trùng huyết.
- Cấy nước tiểu khi nghi ngờ nhiễm trùng tiểu.
- Soi cấy các dịch, mủ của cơ thể.

2. Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng:** biểu hiện chủ yếu bằng các hội chứng thiếu máu, xuất huyết và nhiễm trùng.
- Xét nghiệm:** máu ngoại biên: giảm 3 dòng máu ngoại biên, HC lười < 1%.
- Tủy đồ:** tủy nghèo tế bào đầu cả 3 dòng, tủy được thay thế bởi các tế bào mỡ.
 - **Chẩn đoán suy tủy trung bình:**
 - Tủy đồ: số lượng tế bào tủy giảm < 50%.
 - Huyết đồ: có 2/3 dấu hiệu:
 - + Bạch cầu đa nhân trung tính < 1.500/mm³.
 - + Tiểu cầu < 100.000/mm³.
 - + Hồng cầu lười < 1%.
 - **Chẩn đoán suy tủy nặng** (theo International Aplastic Anemia Study Group)
 - Tủy đồ:
 - + Nghèo tế bào (severe hypocellularity).
 - + Tủy giảm sản (moderate hypocellularity) với < 30% tế bào.
 - Huyết đồ có 2/3 dấu hiệu:
 - + Bạch cầu đa nhân trung tính < 500/mm³.
 - + Tiểu cầu < 20.000/mm³.
 - + Hồng cầu lười đã hiệu chỉnh < 1%.
 - **Chẩn đoán suy tủy rất nặng:** huyết đồ có bạch cầu đa nhân trung tính < 200/mm³

3. Chẩn đoán phân biệt

- **Bạch huyết cấp:** biểu hiện thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng + gan lách hạch to. Xuất hiện tế bào non trong máu ngoại biên. Tủy đồ có sự tăng sinh các tế bào bạch cầu non.
- **Nhiễm trùng huyết:** lâm sàng có sốt cao, vẻ mặt nhiễm trùng, nhiễm độc, xuất huyết, thiếu máu. Bạch cầu đa nhân cao, tỷ lệ band cao > 20%, có hạt độc, không bào, tiểu cầu giảm nhiều, thiếu máu nhẹ. Cấy máu dương tính. Cần lưu ý là nhiễm trùng cũng là một biến chứng thường gặp của suy tủy xương.
- **Hội chứng thực bào máu:** bệnh nhân có sốt trên 7 ngày, gan lách to, giảm 2 hay 3 dòng tế bào máu ngoại vi, tăng triglyceride và giảm fibrinogen máu. Tủy đồ ghi nhận khuynh hướng tủy giảm sản kèm theo hình ảnh thực bào máu.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị triệu chứng: chống biến chứng xuất huyết và nhiễm trùng.

- Điều trị đặc hiệu: ghép tủy và hoặc phổi hợp thuốc ức chế miễn dịch hay thuốc kích thích tủy.

2. Điều trị đặc hiệu

Phác đồ điều trị suy tủy hiện nay tại Bệnh viện Nhi Đồng 1: do thiếu phương tiện ghép tủy và ATG, G-CSF, điều trị suy tủy dùng phổi hợp các thuốc Cyclosporin A, Prednison như sau:

- CSA 12 mg/kg/ngày chia 2 lần, từ ngày 5 đến 3 tháng cho tới 6 tháng. Đánh giá mức độ đáp ứng, có dấu hiệu đáp ứng 3 dòng phục hồi sẽ giảm liều dần theo bậc thang, giảm mỗi 0,8 mg/kg mỗi tháng. Thời gian giảm có thể từ 3 đến 15 tháng tùy mức độ đáp ứng tủy xương, một số bệnh nhân không thể giảm liều được, phải duy trì CSA trong thời gian dài. Theo dõi khi dùng Cyclosporin A:
 - Ôn định nồng độ thuốc trong máu khoảng 250 - 350 microgram/L.
 - Chức năng gan, thận, ion đồ, mạch và huyết áp.
- Prednison: 2 mg/kg/ngày chia 2 lần (tối đa 60 mg/ngày) trong 2 tuần và sau đó giảm liều, ngừng hẳn trong 30 ngày.
 - Methylprednisolon: 10 mg/kg/ngày (TM) khi xuất huyết nặng không uống Prednison được, dùng trong 3 - 5 ngày, sau đó giảm liều trong 5 - 7 ngày và chuyển qua corticoid uống.
 - Androgen: có thể phối hợp thêm với coricoids, liều 1 - 2 mg/kg/ngày x 3 - 6 tháng (uống). Giảm liều khi có biến chứng rậm lông, nam hoá, suy tế bào gan, tăng trưởng thành xương. Ngừng thuốc khi reticulocytes tăng.

Nếu có điều kiện có thể tham khảo phác đồ sau:

- Ghép tủy xương.
- Phổi hợp thuốc ức chế miễn dịch: đối với bệnh nhân không có điều kiện ghép tủy thì điều trị phổi hợp ATG (antithymocyte globulin), Cyclosporin (CSA), Prednison.
 - ATG 40 mg/kg/ngày x 4 ngày (ngày 1 đến ngày 4) VÀ
 - CSA 12 mg/kg/ngày chia 2 lần (duy trì nồng độ CSA 250 - 350 ng/mL), từ ngày 5 đến 3 tháng cho tới 6 tháng. Đánh giá mức độ đáp ứng, có dấu hiệu đáp ứng 3 dòng phục hồi sẽ giảm liều dần theo bậc thang, giảm mỗi 0,8 mg/kg/mỗi tháng. Thời gian giảm có thể từ 3 đến 15 tháng tùy mức độ đáp ứng tủy xương, một số bệnh nhân không thể giảm liều được, phải duy trì CSA trong thời gian dài VÀ
 - Prednison: 40 mg/m²/ngày chia 3 (tối đa 60 mg/ngày) trong 2 tuần và sau đó giảm liều, ngừng hẳn trong 30 ngày.
 - Yếu tố G-CSF tái tạo của người: 5 µg/kg/ngày từ ngày thứ 5, để hỗ trợ các trường hợp bạch cầu đa nhân trung tính < 1.000/µL.

3. Điều trị triệu chứng

- Truyền tiểu cầu (xem thêm bài truyền máu và các sản phẩm của máu).
- Truyền 1 đơn vị tiểu cầu/5 - 7 kg cân nặng. Đếm tiểu cầu 1 giờ và 24 giờ sau truyền.



- Hồng cầu lắng: truyền 10 ml/kg cân nặng. Kiểm tra Hct sau truyền 3 - 7 ngày.
- Kháng sinh điều trị:
Khi sốt > 38°C trên 24 giờ ở bệnh nhân có giảm bạch cầu cần phải xác định có nhiễm trùng hay không để có hướng điều trị.
- Tiến hành cấy máu, thử CRP.
- Chụp X quang phổi, cấy nước tiểu, soi cấy vi trùng từ các ổ nhiễm trùng thấy được trên lâm sàng, siêu âm bụng.
- Kháng sinh điều trị ban đầu:
 - CEFALOSPORIN III + AMINOGLYCOZID.
 - Nếu có sốc, nhiễm trùng da cơ, nhiễm trùng liên quan đến catheter hay sử dụng Quinolon trước đó: dùng thêm Oxacillin.
- Đánh giá sau 3 ngày:
 - Nếu hết sốt: tiếp tục điều trị hay chuyển sang đường uống nếu suy tủy không nặng.
 - Nếu còn sốt nhưng tình trạng không thay đổi; tiếp tục kháng sinh trên hay thay kháng sinh theo kháng sinh đồ nếu phân lập được tác nhân gây bệnh.
 - Nếu còn sốt nhưng bệnh diễn tiến nặng hơn có thể thay đổi kháng sinh: PEFLACIN + VANCOMYCIN (nếu nghi ngờ do tụ cầu hay trước đó chưa dùng Vancomycin). Ở những bệnh nhân không hết sốt sau khi đã dùng nhiều kháng sinh phổ rộng thì phải nghĩ đến tác nhân là nấm, thường là Candida albicans và Aspergillus. Điều trị kháng nấm với Amphotericin B.
 - Thời gian điều trị kháng sinh thường là 14 ngày hay sau khi bệnh nhân hết sốt 5 - 7 ngày.

4. Điều trị hỗ trợ

- Hạn chế vận động, tránh tiêm bắp hay dùng Aspirin.
- Cầm máu tại chỗ.

IV. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

- Thời gian tái khám: 2 tuần mỗi tháng tùy lâm sàng, Hct, tiểu cầu.
- Nội dung theo dõi: cân, huyết áp, nhiệt độ, dấu hiệu xuất huyết, thiếu máu, dấu hiệu nhiễm trùng hô hấp, nhiễm trùng da, tác dụng phụ của thuốc...
- Dấu hiệu đáp ứng tủy: Hct > 30% và reticulocyte > 1%.

Vấn đề	Mức độ chứng cớ	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Trong trường hợp không thể ghép tế bào gốc tạo máu, điều trị úc chế miễn dịch bằng ATG và Cyclosporin A có thể được xem như là điều trị đầu tiên đối với suy tủy.	II ^a	Mạnh	Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia – General Haematology Task Force, the British Society for Haematology 2017

THIẾU MÁU

I. ĐỊNH NGHĨA

- Thiếu máu là trường hợp giảm nồng độ hemoglobin hay khối hồng cầu, thấp hơn giới hạn bình thường của người cùng lứa tuổi.
- Theo Tổ chức Y tế Thế giới, gọi là thiếu máu khi lượng hemoglobin (Hb) dưới giới hạn sau đây:

Tuổi/giới tính	Hb bình thường (g/dL)	Thiếu máu (Hb ≤ giới hạn)
Trẻ sơ sinh (đến tháng)	13,5 - 18,5	13,5 (Hết 34%)
Trẻ từ 2 - 6 tháng	9,5 - 13,5	9,5 (Hết 28%)
Trẻ từ 6 tháng đến 2 tuổi	10,5 - 13,5	10,5 (Hết 33%)
Trẻ từ 2 - 6 tuổi	11,0 - 14,4	11,0 (Hết 33%)
Trẻ từ 6 - 12 tuổi	11,5 - 15,5	11,5 (Hết 34%)
Nam trưởng thành	13,0 - 17,0	13,0 (Hết 39%)
Nữ trưởng thành (không mang thai)	12,0 - 15,0	12,0 (Hết 36%)

Thiếu máu có thể xảy ra cấp tính hoặc mạn tính do 3 nhóm nguyên nhân: giảm sản xuất, tăng phá hủy hồng cầu và mất máu.

II. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán thiếu máu không khó dựa vào triệu chứng da niêm xanh xao, lòng bàn tay nhạt và xét nghiệm định lượng Hb, Hct. Vấn đề là phải chẩn đoán nguyên nhân để điều trị triệt để. Tiếp cận chẩn đoán nguyên nhân gây thiếu máu cần khai thác bệnh sử chi tiết, khám lâm sàng kỹ lưỡng và chọn lọc xét nghiệm từng bước.

1. Hỏi bệnh

Yếu tố		Nguyên nhân liên quan
Tuổi	Sơ sinh	Thiếu máu ở trẻ sinh đẻ, thiếu tháng, nhẹ cân, mất máu do rỉ máu rò rỉ do thiếu Vitamin K, tán huyết do bất đồng nhóm máu mẹ con, nhiễm trùng sơ sinh.
	3 - 6 tháng	Thiếu máu dinh dưỡng, thiếu sắt, bệnh máu ác tính, thalassemia
	Trên 5 tuổi	Nhiễm giun móc, suy tủy, bệnh máu ác tính, nhiễm trùng mạn.
Giới	Bệnh liên quan nhiễm sắc thể X: thiếu hụt G6PD, hemophilia.	
Khởi phát thiếu máu	Rất nhanh: chảy máu cấp, tán huyết cấp	
	Tù tự: thiếu máu do nhiều nguyên nhân, thiếu máu thu phát do bệnh hệ thống, toàn thể	
Dinh dưỡng	Thiếu máu thiếu sắt, thiếu protein - năng lượng, còi xương, thiếu axit folic, thiếu vitamin B ₁₂ .	
Nhiễm trùng	Thiếu máu do nhiễm trùng mạn tính, sốt rét, viêm gan mạn, lao	
Thuốc, nhiễm độc	Thiếu máu suy tủy, tán huyết	
Tiền sử gia đình	Thalassemia, thiếu G6PD, hemophilia	
Chấn thương	Mất máu cấp	
Tiền sử chảy máu	Thiếu máu thu phát sau mất máu do giảm tiêu cầu, rối loạn đông máu, tiêu phân đen do giun móc, loét dạ dày tá tràng, suy gan	

2. Khám bệnh

Lâm sàng	Hướng chẩn đoán
<ul style="list-style-type: none"> Thiếu máu ở trẻ sơ sinh kèm theo: <ul style="list-style-type: none"> + Chảy máu ròn kéo dài, tiêu phân đen, có triệu chứng thần kinh - màng não. + Vàng da sẫm màu, trẻ lờ dờ, co cứng 	<ul style="list-style-type: none"> - Thiếu máu do xuất huyết thiếu Vitamin K
<ul style="list-style-type: none"> Thiếu máu ở trẻ nhỏ, thiếu sữa mẹ, thiếu dinh dưỡng, đê non, sinh đẻ Thiếu máu ở trẻ lớn, đau bụng, tiêu phân đen Thiếu máu, vàng da, gan lách to, nước tiểu sẫm màu Thiếu máu, sốt cao, lách to Thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng Thiếu máu, xuất huyết, gan lách hạch to hoặc đau xương, sốt kéo dài Thiếu máu, sốt kéo dài, tình trạng nhiễm khuẩn Thiếu máu, cao huyết áp 	<ul style="list-style-type: none"> - Thiếu máu thiếu sắt, thiếu yếu tố tạo máu - Thiếu máu giun móc - Thiếu máu tán huyết - Sốt rét - Suy tủy - Bạch huyết cấp, HC thực bào máu - Nhiễm khuẩn mạn tính - Suy thận mạn

3. Đề nghị xét nghiệm

a. Xét nghiệm thường quy

- Hct.
- Huyết đồ (Hb, các chỉ số hồng cầu: mCV, MCH...).
- Phết máu ngoại biên, KSTSR.
- Hồng cầu lưới.

b. Xét nghiệm hướng tới nguyên nhân

- TPTNT, Hb/niệu.
- Bilirubin gián tiếp/máu.
- Sắt huyết thanh, Ferritin.
- Coombs' test TT, GT.
- Kháng thể bất thường.
- Điện di Hb.
- Định lượng G6PD.
- Tủy đồ...

(Xem lưu đồ chẩn đoán nguyên nhân thiếu máu).



III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị triệu chứng thiếu máu.
- Điều trị nguyên nhân.

2. Điều trị triệu chứng

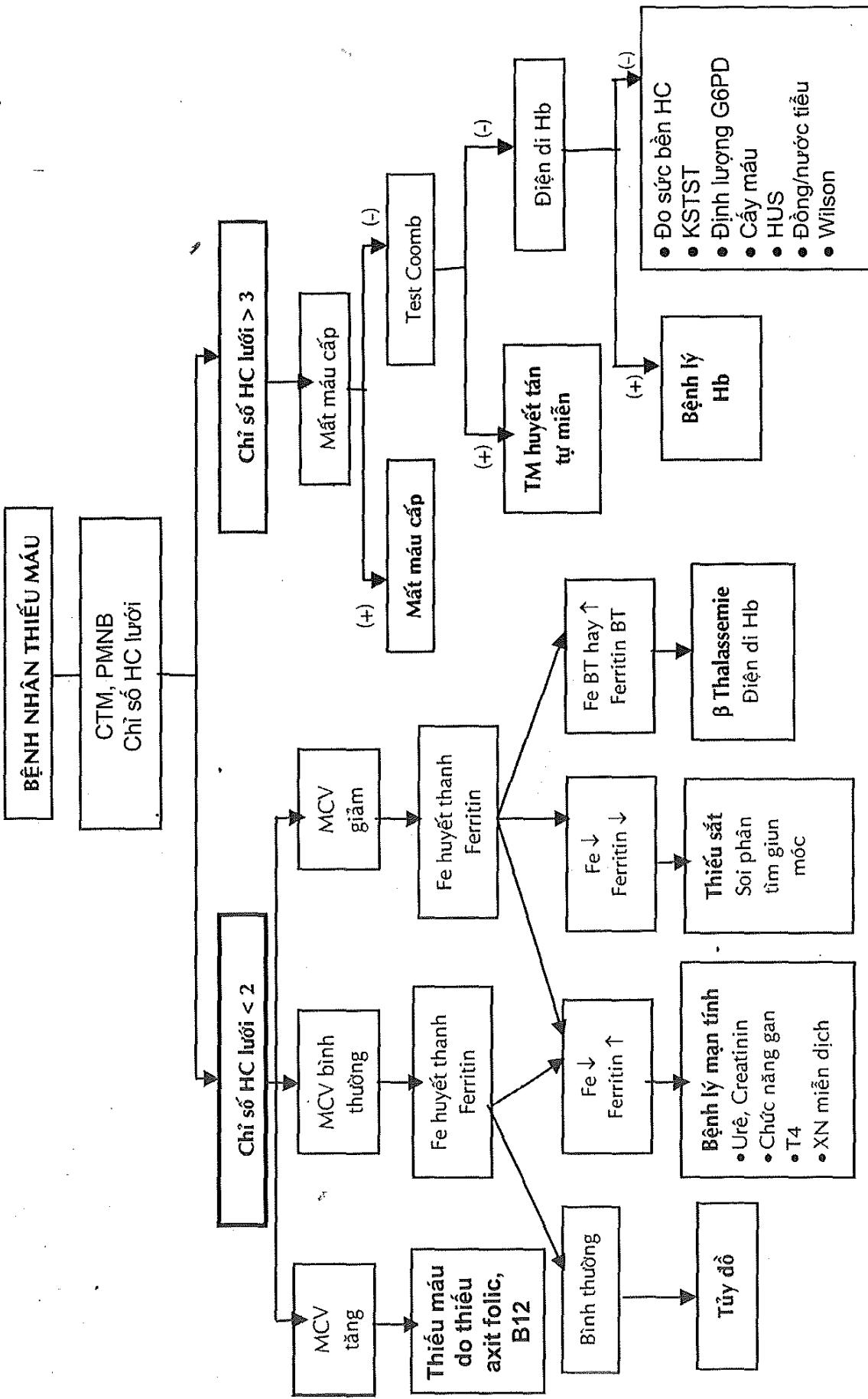
Truyền máu: chỉ định truyền máu tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng, Hct, Hb và tùy bệnh nền. (Xem bài truyền máu và các chế phẩm của máu và chỉ định truyền máu trong các bệnh gây ra thiếu máu).

3. Điều trị nguyên nhân

- Điều trị các nguyên nhân đặc hiệu được trình bày trong các bài riêng như: suy tủy, thalassemia, sốt rét, thiếu máu thiếu sắt, thiếu máu tán huyết miễn dịch.
- Thiếu máu do thiếu axit folic, Vitamin B12:
 - A. Folic: 1 - 5 mg/ngày, uống từ 1 - 2 tháng.
 - Vitamin B12: 1 mg tiêm bắp/ngày, trong 10 - 14 ngày. Sau đó 1 mg tiêm bắp mỗi tháng.

Vấn đề	Mức độ chứng có	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Chỉ định truyền máu tùy thuộc vào lâm sàng, Hct, Hb và bệnh nền.	II	Mạnh	Guideline from the AABB 2012

LƯU ĐỒ CHẨN ĐOÁN THIẾU MÁU



THALASSEMIA

I. ĐỊNH NGHĨA

Bệnh Thalassemia là nhóm bệnh lý do khiếm khuyết di truyền trong sự tổng hợp chuỗi globin, làm cho hemoglobin không bình thường, hồng cầu bị vỡ sớm gây thiếu máu. Bệnh được gọi tên theo chuỗi globin bị khiếm khuyết.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi

- Bệnh sử thời gian bắt đầu thiếu máu, diễn tiến thiếu máu.
- Tiền sử cá nhân: chậm phát triển thể chất, vận động và tâm thần, dễ gãy xương hay sâu răng.
- Gia đình: có anh hay chị bị tương tự.

b. Khám lâm sàng (thể nặng)

- Thiếu máu huyết tán mạn: da niêm nhợt nhạt, ánh vàng, sạm da.
- Gan và lách to, chắc.
- Biến dạng xương: trán dô, mũi tẹt, xương hàm trên nhô, u trán, u đỉnh.
- Chậm phát triển thể chất: nhẹ cân, thấp bé, không thấy dấu dậy thì ở trẻ lớn.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Huyết đồ: Hb giảm, MCV < 78 fl, MCH < 28 pg.
- Dạng huyết cầu: hồng cầu nhỏ, nhược sắc, hồng cầu đa sắc +++, có thể có hồng cầu bia.
- Sắt huyết thanh và Ferritin: sắt huyết thanh và Ferritin bình thường hay tăng.
- Điện di Hemoglobin (làm trước truyền máu): tỷ lệ Hb A giảm (< 96%).

2. Chẩn đoán xác định: điện di Hb: HbA↓, Hb F↑, Hb A2↑, có Hb E hay Hb H.

a. α Thalassemia - thể ẩn: có MCV < 78 fl, MCH < 28 pg, HbA2 < 3,5%.

b. α Thalassemia (thể Hb H): Hb A giảm < 96%, xuất hiện Hb H và có thể có Hb Constant Spring.

c. β Thalassemia (thể trung bình hay nặng, đồng hợp tử): có thiếu máu sớm nặng, có gan lách to. Có MCV < 78 fl, MCH < 28 pg, điện di HbA < 80%, HbF 20 - 100%.

- d. **β Thalassemia (thể nhẹ, dị hợp tử):** không thiếu máu hay thiếu máu nhẹ, không có gan lách to. Có MCV < 78 fl, MCH < 28 pg và hoặc điện di HbA2 > 3,5% hoặc HbF = 2 - 16%.

Bảng phân loại các thể bệnh Thalassemia phổ biến tại Việt Nam

Thể bệnh	Lâm sàng	Xét nghiệm	Xử trí
α Thalassemia (thể êm)	Không thiếu máu hay thiếu máu nhẹ	MCV < 78 fl MCH < 28 pg HbA↓, Hb A2 < 3,5%	Không cần điều trị
α Thalassemia (thể Hb H)	Thiếu máu trung bình hay nhẹ Gan lách to Biến dạng xương ít	MCV < 78 fl MCH < 28 pg HbA ↓, Hb A2 < 3,5% Hb H dương tính	Tùy diễn tiến
β Thalassemia (thể êm, dị hợp tử)	Không triệu chứng Thiếu máu nhẹ	Hb > 10 g/dL MCV < 78 fl MCH < 28 pg Hb A2 > 3,5% hoặc Hb F > 2 - 5%	Không cần truyền máu
β Thalassemia (thể trung gian)	Thiếu máu từ nhẹ đến trung bình	Hb 7 - 10 g/dL	Tùy diễn tiến
β Thalassemia (thể trung bình hay nặng, đồng hợp tử)	Thiếu máu sớm nặng Gan lách to nhiều Biến dạng xương nặng	Hb < 7 g/dL HC nhỏ, nhược sắc, HC đa sắc, HC bia, HC nhân Hb F > 20 - 30%	Cần truyền máu
β Thalassemia/Hb E	Thiếu máu trung bình đến nặng Gan lách to Biến dạng xương mức độ trung bình	Hb < 10 g/dL HC nhỏ, nhược sắc, HC đa sắc, HC bia, HC nhân Hb A < 80% Hb F > 20-30% Hb A2/E > 8%	Cần truyền máu

3. Chẩn đoán có thể: nếu không làm được điện di Hb có thể chẩn đoán Thalassemia dựa trên:

- Lâm sàng thiếu máu mạn và có gan lách to, biến dạng xương, chậm phát triển.
- Xét nghiệm: thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc, hồng cầu đa sắc, hồng cầu nhân, Bilirubin gián tiếp tăng, sắt huyết thanh tăng, ferritin tăng.
- Xét nghiệm cha và mẹ đều có hồng cầu nhỏ, nhược sắc.
- Tiền sử gia đình.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc

- Truyền máu.
- Thải sắt.
- Điều trị hỗ trợ.
- Cắt lách khi có chỉ định.
- Chủng ngừa.

2. Xử trí

a. Truyền máu

- Chỉ định bệnh nhân thalassemia truyền máu lần đầu khi:
 - Tiêu chuẩn lâm sàng: chậm phát triển, có thể có biến dạng mặt, gan lách to, sạm da VÀ
 - Tiêu chuẩn cận lâm sàng: Hb < 7 g/dL (sau khi loại trừ nguyên nhân khác như thiếu sắt và nhiễm trùng kèm theo) VÀ
 - Xét nghiệm chẩn đoán xác định thalassemia thể nặng.
 - Ché phẩm máu: hồng cầu lắng phù hợp nhóm máu ABO và Rhesus.
 - Nên khảo sát kháng nguyên hồng cầu trước khi truyền máu đầu tiên.
- Chỉ định truyền máu thường quy khi Hct < 25% hay Hb < 8 g/dL.
- Số lượng truyền: 10 - 20 ml/kg hồng cầu lắng/lần, truyền chậm 3 - 4 ml/kg/giờ.
- Nếu có suy tim, truyền ≤ 2 ml/kg/giờ, dùng lợi tiểu furosemide 0,5 mg/kg/TM chậm ngay trước truyền máu và điều trị suy tim đi kèm.
- Khoảng cách truyền máu khoảng 4 - 6 tuần tùy theo mức độ tán huyết của bệnh nhân, duy trì Hb ở ngưỡng 9,5 - 11 g/dL sau truyền máu.

b. Thải sắt

- Chỉ định: khi ferritin máu > 1.000 ng/ml hay sau truyền máu 10 - 20 lần.
- Lựa chọn thuốc thải sắt:

	Bệnh nhân nhập viện	Bệnh nhân ngoại trú
2-6 tuổi		Deferasirox uống
≥ 3 tuổi	Desferrioxamine TTM, truyền dưới da	
≥ 6 tuổi	Deferiprone uống	Deferiprone Uống Deferasirox uống nếu bệnh nhân có tác dụng phụ khi dùng Deferiprone (giảm bạch cầu hạt, bệnh lý khớp, tăng menses trên 5 lần/trimester thường)

- **Thải sắt bằng thuốc truyền dưới da Desferrioxamine.** Thời gian truyền từ 8 - 12 giờ/đêm trong 5 - 6 đêm/tuần.
 - + Liều truyền 20- 40 mg/kg/ngày.
 - + Uống Vitamin C 3 mg/kg, 1 giờ sau khi bắt đầu thải sắt.



- + **Lưu ý khi dùng Desferrioxamine:**
 - Tuổi bệnh nhân: nên dùng cho trẻ trên 3 tuổi. Nếu dưới ba tuổi cần theo dõi chậm phát triển thể chất và xương.
 - Tác dụng phụ của thuốc:
 - Phản ứng đỏ, ngứa, cứng da tại chỗ: chỉnh nồng độ pha loãng thuốc.
 - Loét da tại nơi tiêm trong da: luồn kim sâu hơn.
 - Sốt: bệnh nhân bị sốt khi đang thải sắt cần tạm thời ngừng y lệnh thải sắt để tìm nguyên nhân sốt: cây máu, lưu ý các tác nhân thường gặp là *Yersinia*, *Klebsiella sp*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*. Sử dụng kháng sinh tùy tác nhân gây bệnh.
 - Biến chứng do thuốc sử dụng: dùng Desferrioxamine quá liều có thể gây ra biến chứng ù tai, điếc, mù màu, giảm thị trường, nhìn mờ. Khi dùng Desferrioxamine liều cao ở trẻ nhỏ dưới 3 tuổi có thể làm trẻ bị chậm phát triển, tổn thương xương.
 - Chỉ số điều trị: khi thải sắt liên tục cần theo dõi chỉ số điều trị, để giữ liều Desferrioxamine ở mức an toàn, giữ chỉ số $< 0,025$.
- + Chỉ số điều trị = liều trung bình mỗi ngày (mg/kg)/ferritin ($\mu\text{g/l}$).
- + Liều trung bình mỗi ngày = liều thực tế truyền mỗi ngày \times số lần truyền trong tuần, chia cho 7:
 - Khi lưu kim catheter trong cơ thể cần theo dõi nguy cơ nhiễm trùng và huyết khối.
- **Thải sắt bằng đường uống Deferasirox:**
Liều: 20 - 30 mg/kg/ngày, uống một lần mỗi ngày bằng cách hòa tan viên thuốc vào nước chín, nước cam hoặc nước táo trước bữa ăn cho trẻ ≥ 2 tuổi, tốt nhất là vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Không nhai viên thuốc hoặc nuốt nguyên viên.
Theo dõi ferritin mỗi tháng để đánh giá đáp ứng điều trị và điều chỉnh liều từng bước mỗi lần 5 - 10 mg/kg mỗi 3 - 6 tháng để đạt mục tiêu điều trị.
- + **Lưu ý khi dùng Deferasirox:**
 - Tác dụng phụ của Deferasirox:
 - Rối loạn tiêu hóa gồm đau bụng, buồn nôn, nôn ói, tiêu chảy và táo bón.
 - Thường kéo dài không quá 8 ngày và không cần phải điều chỉnh liều
 - Phát ban
 - Tăng creatinin máu: giảm liều 1/3 - 1/2 nếu như creatinin máu tăng trong hai lần đo liên tiếp trên 33% mức creatinin bình thường.
- **Thải sắt bằng đường uống Deferipron:** liều 50 - 75 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần.
- + **Lưu ý khi dùng Deferipron:**
 - Tuổi bệnh nhân: chưa có khuyến cáo về độ an toàn của thuốc cho trẻ dưới 10 tuổi.
 - Theo dõi huyết đồ mỗi tuần.
 - Không cần bổ sung Vitamin C.
 - Tác dụng phụ của Deferipron:

- Giảm bạch cầu đa nhân trung tính, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu. Do đó, khi dùng thải sắt đường uống, cần theo dõi huyết đồ mỗi tuần và ngừng thuốc khi số lượng bạch cầu đa nhân dưới $1.500/\text{mm}^3$.
- Triệu chứng tiêu hóa: nôn ói, thay đổi cảm giác thèm ăn.
- Ảnh hưởng trên gan: thay đổi men gan.
- Bệnh lý khớp: viêm khớp nhiều mức độ từ nhẹ đến viêm khớp có tổn thương phá hủy khớp. Cần ngừng thuốc Deferipron khi triệu chứng ở khớp vẫn tiến triển dù đã giảm liều và không đáp ứng với thuốc giảm đau không có steroid.
- **Thải sắt tăng cường bằng thuốc phối hợp:**
 - + Chỉ định:
 - Ferritin huyết thanh cao ($> 2.500 \text{ ng/ml}$) và không đáp ứng với thuốc thải sắt đơn liều.
 - Bệnh tim nặng: rối loạn nhịp tim nặng, bùng phát suy chúc năng thất trái.
 - + Thuốc và liều phối hợp: có thể có chọn lựa.
 - Chọn lựa 1: Desferrioxamine tăng thời gian truyền thuốc 24 g/24 g; tăng liều Desferrioxamine 50 - 60 mg/kg/24 g hoặc tăng số lần truyền.
 - Chọn lựa 2: phối hợp Desferrioxamine và Deferipron.
Desferrioxamine: 30 - 40 mg/kg/truyền trong 2 đêm/tuần VÀ
Deferipron: 50 - 75 mg/kg/uống trong 5 ngày.
- **Lưu ý khi phối hợp thuốc**
 - + Theo dõi tác dụng phụ của 2 thuốc và cần lưu ý giảm bạch cầu hạt.
 - + Phối hợp hai thuốc thải sắt chỉ áp dụng cho Desferrioxamine và Deferipron.

c. Điều trị hỗ trợ

- Chế độ dinh dưỡng: nên hướng dẫn chế độ dinh dưỡng theo nhu cầu phát triển của trẻ, đầy đủ các chất đạm, đường, béo và bổ sung đầy đủ sinh tố và chất khoáng.
- Cần lưu ý một số vấn đề:
 - Bổ sung axit folic 5 mg/ngày. Ưu tiên cho đối tượng Thalassemia thể trung gian, đối tượng không truyền máu thường xuyên.
 - Hạn chế tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa: không sử dụng các thuốc bổ tổng hợp có chứa chất sắt. Trẻ lớn hay người lớn có thể khuyến cáo uống nước trà trong các bữa ăn. Hạn chế dùng Vitamin C, chỉ sử dụng trong thời gian dùng thuốc thải sắt Desferrioxamine.
 - Hạn chế biến chứng tiểu đường thứ phát ở trẻ thanh thiếu niên: không sử dụng các chế phẩm có chứa đường tinh luyện (nước giải khát, đồ ăn nhẹ...)
 - Hạn chế nguy cơ sỏi thận ở người lớn bị thalassemia thể nặng: sử dụng cân đối lượng Calcium và Vitamin D dựa vào chế độ ăn có bổ sung đầy đủ (sữa, bơ, pho mát...), chỉ sử dụng Calcium, Vitamin D theo hướng dẫn của cán bộ y tế trong trường hợp có dấu hiệu suy tuyến cận giáp.
 - Vitamin E: có tác dụng bảo vệ lớp lipid của màng tế bào khỏi sự tấn công của các gốc tự do, Vitamin E cần cho bệnh Thalassemia thể nặng. Có thể tăng cường Vitamin E qua chế độ ăn có dầu thực vật.



- Nội tiết tố: mục đích hỗ trợ hoạt động cơ thể khi có dấu hiệu suy hoạt động của cơ quan nội tiết vào giai đoạn cuối như khi bệnh nhân chậm dậy thi hay tiêu đường thứ phát.

d. Cắt lách

Chỉ định trong những trường hợp:

- Lách to quá rốn (độ IV) VÀ
- Truyền HCL > 250 ml/kg/năm mới duy trì Hb ở ngưỡng an toàn (Hb > 9-10 g/dL) HOẶC:
 - Thời gian giữa hai lần truyền ≤ 2 tuần hay khối lượng truyền tăng 150% so với trước đây.
 - Trẻ trên 6 tuổi (để giảm nguy cơ nhiễm trùng).
 - Chú ý: cần loại trừ bệnh lý tán huyết miễn dịch thứ phát khi đánh giá lượng máu truyền.

Kháng sinh phòng ngừa sau cắt lách cho đến 16 tuổi: Phenoxylmethylpenicillih 250 mg/viên uống ngày 2 lần hay Erythromycin 250 mg mỗi ngày.

e. Chủng ngừa: khuyên bệnh nhân chủng ngừa viêm gan siêu vi B, *Streptococcus pneumonia*, *Nesseria meningitidis*. Nhất là chủng *Streptococcus pneumonia* cần thực hiện từ 2 - 4 tuần trước cắt lách và lặp lại sau mỗi 5 năm.

f. Các vấn đề thường gặp ở bệnh nhân Thalassemia sau truyền máu nhiều lần

- Thiếu máu tán huyết miễn dịch thứ phát do cơ thể tạo kháng thể chống hồng cầu máu cho. Xử trí: nên truyền hồng cầu phenotype ngay từ đầu truyền máu, chú ý các nhóm máu Kell, Rhesus D và E.
- Phản ứng sốt sau truyền máu. Xử trí: nên truyền hồng cầu lắng, giảm bạch cầu. Hay cho uống paracetamol 30 - 40 mg/kg/24 giờ chia 4 lần trong giai đoạn truyền máu.

g. Ghép tủy phù hợp HLA: là biện pháp hiệu quả trong điều trị, tỷ lệ 90% trường hợp không triệu chứng sau 3 năm ở những trẻ không có gan to và xơ gan.

h. Tái khám: hẹn tái khám 4 - 6 tuần sau truyền máu.

- Kiểm tra cân nặng, chiều cao, Ferritin mỗi 6 tháng.
- Tổng kết: truyền máu, ferritin sau mỗi 12 tháng.

g. Theo dõi diễn biến xét nghiệm

- Lần đầu trước khi truyền máu:
 - Huyết đồ.
 - Hồng cầu lưới.
 - Phết máu có hồng cầu nhân/100 bạch cầu.
 - Điện di Hemoglobin.
 - Kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân: lưu ý C, c, E, e và Kell.
 - Chẩn đoán gen (nếu có thể).
 - Định lượng G6PD.
 - Huyết thanh chẩn đoán: HBsAg, Anti HBs, HIV, Anti CMV, Anti EBV, *Toxoplasma*, *H. Pylori*, *Yersinia*.
- Trước mỗi lần truyền máu:

- Huyết đồ đầy đủ (mỗi tuần nếu đang dùng Deferipron).
- Phản ứng chéo.
- Coombs' test.
- Mỗi 6 tháng:
 - Kiểm tra sinh hóa: AST, bilirubin, LDH, protein, GGT, urea, Creatinin, axit uric, cholesterol, HDL, LDL, Triglycerid, Calcium, Phosphorus, Sodium, Magnesium, zinc, sắt huyết thanh, ferritin.
 - Đong máu toàn bộ: PT, PTT, INR, Fibrinogen.
 - Coombs' tests.
 - ECG.
 - Siêu âm tim màu.
- Mỗi 1 - 3 năm:
 - Tự kháng thể: AMA, ASMA, APCA, ANCA, C3, C4, Định lượng kháng thể.
 - Xét nghiệm hormone: prolactin, FSH, LH, estradiol, progesteron, testosteron, ACTH, cortisol, FT4, FT3, TSH.
 - X quang ngực.
 - Đánh giá tuổi xương (nếu nghi chậm phát triển).
 - Siêu âm bụng.
 - CT bụng.
 - MRI: tim và gan.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Deferiprone có thể được sử dụng như một thuốc dùng hàng lựa chọn thứ hai để thải sắt ở những bệnh nhân không thể sử dụng desferrioxamine.	II	Mạnh	Thalassemia International Federation. Iron overload (2008). In: Guidelines for the clinical management of the thalassemia. 2nd ed, Nicosia, Cyprus, p 33 - 65. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood. 2006 May 1;107(9):3738-44
Deferasirox là một thuốc lựa chọn thay thế quan trọng trong điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia và các bệnh lý gây ứ sắt thứ phát nhất là trong trường hợp bệnh nhân không dung nạp hoặc không tuân thủ điều trị với desferrioxamine	I	Mạnh	Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD007476.



THIẾU MÁU THIẾU SẮT

I. ĐỊNH NGHĨA

Thiếu máu do thiếu sắt là nguyên nhân phổ biến nhất gây thiếu máu ở trẻ em. Thường gặp ở lứa tuổi dưới 5 tuổi hay trên 10 tuổi. Đa số do chế độ ăn không phù hợp theo tuổi hay bị nhiễm giun móc hay bệnh lý tiêu hóa mạn.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. **Hỏi bệnh:** tiền sử có đẻ non, sanh đôi, chế độ ăn. Tiền sử phát triển: có chậm phát triển vận động, kém chơi hay mệt. Tiền sử hay bị đau bụng vùng thượng vị, tiêu phân đen.

b. **Khám lâm sàng**

- Dấu hiệu thiếu máu: da niêm nhợt (xem lòng bàn tay nhợt hay rất nhợt).
- Dấu hiệu thiếu oxy não: lù đù, kém vận động, than mệt, quấy khóc, biếng ăn.
- Dấu hiệu thiếu dinh dưỡng: đứng cân hay sụt cân, lưỡi láng, môi khô, móng biến dạng.
- Dấu hiệu bệnh nền gây thiếu sắt: xem có đau thượng vị, quan sát phân.

c. **Đề nghị xét nghiệm**

- Công thức máu: Hct giảm, Hb giảm, MCV < 80 fl, MCH < 28 pg, MCHC < 30%.
- Dạng huyết cầu: HC nhỏ, nhược sắc.
- Sắt huyết thanh giảm (bình thường trẻ nhỏ là 30 - 70 µg/dl, trẻ lớn: 55 - 125 µg/dl).
- Ferritin giảm (bình thường 13 - 300 ng/mL).
- Soi phân tìm giun móc (trẻ trên 2 tuổi).

2. Chẩn đoán xác định

Thiếu máu kèm sắt huyết thanh giảm và Ferritin giảm.

3. Chẩn đoán có thể

- a. Trẻ nhỏ (< 2 tuổi) thiếu máu mạn, biếng ăn, tiền cǎn đẻ non hay chế độ ăn không hợp lý.
- b. Trẻ lớn: thiếu máu mạn biếng ăn hay đau bụng hoặc tiêu phân đen.

4. Chẩn đoán phân biệt

- Thiếu máu do viêm hay nhiễm trùng kéo dài: thiếu máu, sắt huyết thanh giảm nhưng Ferritin cao.
- Thiếu máu do bệnh Thalassemia thê trait: thiếu máu mức độ nhẹ, hồng cầu nhỏ nhược sắc, định lượng sắt huyết thanh và Ferritin bình thường, điện di Hb có HbF và Hb A2 cao.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị thiếu sắt

- Cho uống viên sắt:** 3mg sắt cơ bản/kg/ngày đối với thiếu máu trung bình và nhẹ. Thiếu máu nặng 4 - 6 mg sắt cơ bản/kg/ngày, chia 3 lần.
 - Thời gian: trong 3 tháng hay ít nhất 1 tháng sau khi Hb về bình thường.
 - Theo dõi: HC thay đổi màu và sau 3 - 10 ngày, reticulocyte tăng 5 - 10 ngày sau điều trị.
- Cho tăng cường chế độ ăn giàu sắt:** bổ sung thêm nhiều thực phẩm chứa sắt. Tránh các thức ăn giảm hấp thu sắt: sữa, ngũ cốc, trà, cà phê, trứng.

Bảng: tỷ lệ sắt cơ bản trong viên sắt

Muối sắt	Lượng sắt cơ bản (% của muối sắt)	Lượng sắt tương đương khi tính luôn muối (mg của muối sắt)
Ferrous fumarate	33	197
Ferrous gluconate	11,5	560
Ferrous sulfate	20	324
Ferrous sulfate exsiccate	30	217

c. Sắt tiêm bắp: (ít sử dụng)

- Chỉ định: trẻ thiếu máu nặng, khó uống thuốc, nôn, không đáp ứng sắt uống.
- Cách tính tổng liều sắt bị thiếu: (mL) = 0,0476 x cân nặng x (Hb cần đạt - Hb bệnh nhân) + 1 ml/5kg.
- Chế phẩm Imferon 50 mg sắt/ml (lọ 10 ml), Dexferrum.
- Cách tiêm: TB ¼ trên ngoài đùi, tiêm sâu.
 - Test 10 mg TB trước khi cho liều đầu tiên và theo dõi sắt 30 phút sau đó.
 - Liều đầu tiên là 0,5 ml/24 giờ ở trẻ lớn, 0,25 ml/24 giờ ở trẻ nhỏ, sau đó sẽ tăng lên đạt liều theo nhu cầu.
- Tổng liều tối đa hàng ngày:
 - Trẻ nhỏ < 5 kg: 25 mg.
 - Trẻ 5 - 10 kg: 50 mg.
 - Trẻ > 10 kg: 100 mg.



d. Sắt truyền tĩnh mạch: (ít sử dụng)

- Chỉ định: trẻ thiếu máu nặng, khó uống thuốc, nôn, không đáp ứng sắt uống.
- Cách tính tổng liều sắt bị thiếu:

$$(\text{mg}) = \text{cân nặng (kg)} \times (\text{Hb cần đạt} - \text{Hb bệnh nhân})(\text{g/l}) \times 0,24 + \text{sắt dự trữ.}$$
- Cách tính Hb cần đạt là 130 g/l, sắt dự trữ là 15 mg/kg.
- Chế phẩm hiện có tại TP.HCM là Venofer: 20 mg sắt/ml (lọ 5 ml).
- Cách dùng: pha 1 ml Venofer với 20 ml NaCl 0,9%, lắc đều thuốc. Test thuốc trước khi dùng liều đầu tiên: 20 mg (1 ml Venofer) pha với 20 ml NaCl 0,9% TTM trong 15 phút. Nếu không có phản ứng phụ thì cho truyền tiếp lượng thuốc đã pha theo quy định.
- Liều truyền tối đa là 0,15 ml/kg/lần Venofer (3 mg/kg) truyền tĩnh mạch, một đến ba lần trong tuần. Thời gian truyền nhanh nhất cho phép:

Lượng Venofer 20 mg (1 ml)/NaCl 0,9% 20 ml	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg	500 mg
Thời gian nhanh nhất cho phép	15 phút	30 phút	1 giờ $\frac{1}{2}$	2 giờ $\frac{1}{2}$	3 giờ $\frac{1}{2}$

Chú ý: bệnh nhân có thể bị sốc phản vệ và tử vong, phản ứng muộn như đổ mồ hôi, mè đay, đau nhức cơ có thể xuất hiện muộn sau 24 - 48 giờ. Không dùng cho trẻ < 4 tháng tuổi.

Chú ý: không cho bù sắt nếu bệnh nhân đang bị nhiễm trùng nặng hay đang bị suy dinh dưỡng nặng.

e. Truyền hồng cầu lỏng

- Chỉ định khi Hb < 4 g/dL hay trẻ thiếu máu nặng kèm theo rối loạn tri giác, nhịp thở, mạch ngoại biên yếu, suy tim.
- Cách cho hồng cầu lỏng 3 - 5 ml/kg/lần truyền tĩnh mạch chậm trong 3 giờ. Sau truyền cho uống sắt.

2. Điều trị nguyên nhân gây thiếu sắt

- a. Tăng cường dinh dưỡng: đối với trẻ dưới 5 tuổi có thiếu máu đánh giá chế độ ăn và hướng dẫn cách cho ăn phù hợp theo lứa tuổi.
- b. Sỗi giun: đối với trẻ trên 24 tháng, chưa sỗi giun trước đó 6 tháng. Mebendazol 0,100 g/viên: 1 viên x 2 lần/ngày, trong ba ngày liên tiếp.
- c. Vệ sinh thân thể: không đi chân đất.

3. Điều trị hỗ trợ

- Vitamin C.
- Tránh các thức ăn giảm hấp thu sắt.

IV. TÁI KHÁM

1. Thời gian tái khám: sau 2 tuần, về sau mỗi tháng trong 3 tháng liên tiếp.
2. Nội dung tái khám: màu da, dạng huyết cầu, hồng cầu lưới, ferritin.

Vấn đề	Mức độ chứng cớ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Chỉ định truyền hồng cầu lỏng trong thiếu máu thiếu sắt khi Hb < 4g/dl hay trẻ thiếu máu nặng kèm theo rối loạn trí giác, nhịp thở, suy tim.	III	Khuyến cáo	Guideline from the AABB 2012



THIẾU MÁU TÁN HUYẾT CẤP

I. ĐỊNH NGHĨA

Thiếu máu tán huyết là thiếu máu do giảm đồi sóng của hồng cầu lưu hành trong máu ngoại vi.

Thiếu máu tán huyết cấp là thiếu máu tán huyết xảy ra nhanh và cấp tính gây giảm đột ngột lượng hemoglobin và các triệu chứng mệt bù của một tình trạng thiếu máu nặng.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi

- Thời gian, mức độ, diễn tiến của các triệu chứng:
 - Thiếu máu: mệt, nhức đầu, chóng mặt, khó thở, đau ngực, ngất.
 - Tán huyết cấp: vàng da, vàng mắt, sốt lạnh run, tiêu sậm màu, đau lưng, đau bụng.
- Hoàn cảnh khởi phát:
 - Sau sử dụng thuốc có tính oxy hóa: sulfonamides, thuốc kháng sốt rét, nalidixic acid, nitrofurantoin, phenazopyridin, phenylhydrazin.
 - Sau nhiễm trùng, nhiễm siêu vi (viêm hô hấp trên, viêm phổi do Mycoplasma, sởi, quai bị, thủy đậu, nhiễm EBV).
 - Sau lui tới vùng dịch sốt rét trong vòng 6 tháng trước đó.
 - Sau truyền máu.
 - Sau phẫu thuật sửa chữa van tim hoặc các lỗ thông.
- Tiền căn gia đình: có người bị thiếu men G6PD, thalassemia, sốt rét, bệnh tự miễn.

b. Khám lâm sàng

- Sinh hiệu: tri giác, mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ, nước tiểu.
- Tìm dấu hiệu thiếu máu:
 - Da xanh, niêm nhạt, lòng bàn tay, bàn chân nhợt nhạt.
 - Thở nhanh, khó thở, tim nhanh, âm thổi thiếu máu, thiếu oxy não (ngủ gà, lơ mơ hoặc vật vã, bứt rứt).
- Tìm dấu hiệu tán huyết:

- Vàng da, vàng mắt, gan to, lách to.
- Dấu hiệu của đợt tán huyết cấp: tiểu sậm màu, tiểu màu xá xị.
- Dấu hiệu của bệnh lý tán huyết mạn đi kèm: biến dạng xương, da sạm, chàm lớn.
- Tìm các dấu hiệu biến chứng: tụt huyết áp, suy tim, suy thận cấp, thuyên tắc mạch (não, vành, phổi, chi).
- Các dấu hiệu khác:
 - Chấm xuất huyết hoặc vết bầm ngoài da do tiểu cầu giảm hoặc do tiêu thụ yếu tố đông máu.
 - Sốt: do tán huyết cấp, nhiễm trùng, nhiễm siêu vi hoặc sốt rét.

c. Đề nghị cận lâm sàng

- Xét nghiệm để chẩn đoán:
 - CTM bằng máy đếm tự động:
 - + Hb và Hct giảm. Trên bệnh nhân không có tiền sử thiếu máu từ trước, Hb có thể giảm nặng < 9 g/dl. MCV, MCH bình thường hoặc tăng. RDW thường tăng. Trường hợp đợt thiếu máu tán huyết cấp trên bệnh nhân thalassemia hoặc bệnh hemoglobin có thể thấy MCV bình thường hoặc thấp. Số lượng bạch cầu, bạch cầu hạt có thể tăng do phản ứng tủy xương. Số lượng tiểu cầu thay đổi, có thể bình thường; nếu giảm có thể do tán huyết nặng, tiêu thụ tiểu cầu, hội chứng tán huyết urê huyết cao, hội chứng Evans hoặc đợt tán huyết cấp trên bệnh nhân Thalassemia có cường lách.
 - Phết máu ngoại biên: thường có nhiều hồng cầu đa sắc +++, kích thước hình dạng thay đổi ++ do tăng đáp ứng của tủy xương, có thể có hồng cầu nhân.
 - + Mảnh vỡ hồng cầu: bệnh nhân sau mổ sửa các tật ở van tim hoặc các lỗ thông, thiếu máu tán huyết vì mạch do DIC hoặc hội chứng thiếu máu tán huyết urê huyết cao.
 - + Hồng cầu hình cầu: thiếu máu tán huyết miễn dịch, bệnh hồng cầu hình cầu.
 - + Hồng cầu hình ellip: bệnh hồng cầu hình ellip di truyền.
 - + Hồng cầu bia: thalassemia hoặc bệnh hemoglobin.
 - Hồng cầu lười: thường tăng cao > 1,5%. Số lượng hồng cầu lười tuyệt đối tăng (trị số bình thường từ 25.000 - 75.000/mm³). Cần tính số lượng hồng cầu lười tuyệt đối xem tủy xương có đáp ứng tăng tạo hồng cầu phù hợp với mức độ thiếu máu hay không.
 - Chức năng gan: Bilirubin toàn phần và bilirubin gián tiếp tăng chiếm ưu thế.
 - LDH thường tăng.
 - Chức năng thận, ion đồ để đánh giá biến chứng suy thận, tăng kali máu.
 - Khí máu động mạch khi khó thở hoặc có biểu hiện suy thận.
 - Tổng phân tích nước tiểu: Urobilinogen nước tiểu tăng. Nếu có tiểu huyết sắc tố, TPTNT sẽ có kết quả tiểu máu dương tính giả do không phân biệt được giữa tiểu máu và tiểu huyết sắc tố bằng máy TPTNT.
 - Hemoglobin niệu dương tính nếu có tiểu huyết sắc tố.



- Nhóm máu: trường hợp thiếu máu tán huyết miễn dịch, định nhóm máu có thể rất khó do hồng cầu tự ngừng kết và dễ cho kết quả nhầm là nhóm máu AB.
- Xét nghiệm để tìm nguyên nhân:
 - Ký sinh trùng sốt rét, cây máu nếu nghi ngờ nhiễm trùng huyết.
 - Coombs' test: trực tiếp (+) trong thiếu máu tán huyết miễn dịch.
 - Chức năng thận để chẩn đoán hội chứng tán huyết urê huyết cao.
 - Định lượng men G6PD: giảm trong thiếu men G6PD thê nặng nhưng có thể bình thường trong các trường hợp thê nhẹ.
 - Sức bền hồng cầu: tăng trong bệnh hồng cầu hình cầu.
 - Siêu âm tim nếu tán huyết cấp xảy ra sau mổ tim.

2. Chẩn đoán xác định

Triệu chứng thiếu máu cấp xảy ra nhanh và đột ngột, vàng da, vàng mắt, lách hoặc gan to, Hb và Hct giảm, hồng cầu lưới tăng, bilirubin toàn phần và gián tiếp tăng, nước tiểu sậm màu hoặc màu xá xị, urobilinogen nước tiểu tăng và/hoặc hemoglobin niệu (+).

3. Chẩn đoán phân biệt

- Tiểu máu do viêm cầu thận cấp: phù, cao huyết áp, ít khi thiếu máu, không vàng da, nước tiểu có hồng cầu, hemoglobin niệu âm tính.
- Tiểu myoglobin: bệnh cảnh của hội chứng vùi lấp.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Duy trì thể tích tuần hoàn.
- Điều trị triệu chứng.
- Điều trị nguyên nhân.

2. Duy trì thể tích tuần hoàn

Truyền dịch Dextrose Saline hoặc Dextrose 5% trong 0,45% Saline (Dextrose 10% 250 ml + NaCl 0,9% 250 ml) để làm tăng lưu lượng nước tiểu càng sớm càng tốt. Có thể làm kiềm hóa nước tiểu để cho pH nước tiểu > 6,5 bằng cách pha thêm 50 ml Natri bicarbonate 4,2% cho mỗi 500 ml dịch truyền nhất là khi có kèm tiểu myoglobin để ngừa tắc nghẽn ống thận gây suy thận cấp. Không nên truyền Natri bicarbonate nếu pH máu > 7,5, hạ calci máu nặng hoặc bicarbonate máu > 30 mEq/L.

Tốc độ truyền tùy thuộc vào tình trạng huyết động học, thông thường từ 3 - 5 ml/kg/giờ cho đến khi bệnh nhân tiểu khá và nước không còn sậm màu nhiều. Truyền quá nhanh có thể gây phù phổi trên bệnh nhân thiếu máu. Trường hợp có suy thận cấp tại thận, dịch truyền cần tính theo lượng nước mất và nhu cầu của bệnh nhân (xem bài Suy thận cấp).

3. Điều trị triệu chứng

- Thở oxy.
- Truyền hồng cầu lỏng nếu có dấu hiệu thiếu máu mệt bù ảnh hưởng trên tim mạch, thần kinh, hô hấp. Thiếu máu tán huyết cấp trên bệnh nhân không có tiền sử thiếu máu từ trước, chỉ định truyền máu khi Hb < 9 g/dl.
- Chú ý đối với thiếu máu tán huyết miễn dịch, chỉ định truyền máu khi có thiếu máu nặng với Hct < 15 - 20% hoặc đe dọa tính mạng, vì nguy cơ bệnh có thể nặng hơn nếu truyền không phù hợp nhóm máu. Cần chọn đơn vị máu phù hợp nhất với nhóm máu của bệnh nhân (xem bài Thiếu máu tán huyết miễn dịch).

4. Điều trị nguyên nhân

Một số nguyên nhân được trình bày trong các bài riêng như sốt rét, thiếu máu tán huyết miễn dịch, nhiễm trùng huyết, ong đốt, ngộ độc, truyền làm nhầm nhóm máu, bất đồng nhóm máu ABO ở trẻ sơ sinh.

- Thiếu men G6PD: phòng ngừa tái phát bằng tránh các tác nhân oxy hóa.
- Sau mổ tim: hội chẩn với bác sĩ tim mạch và bác sĩ phẫu thuật tim.
- Hội chứng thiếu máu tán huyết urê huyết cao: truyền huyết tương, thay huyết tương, lọc máu nếu có suy thận cấp...

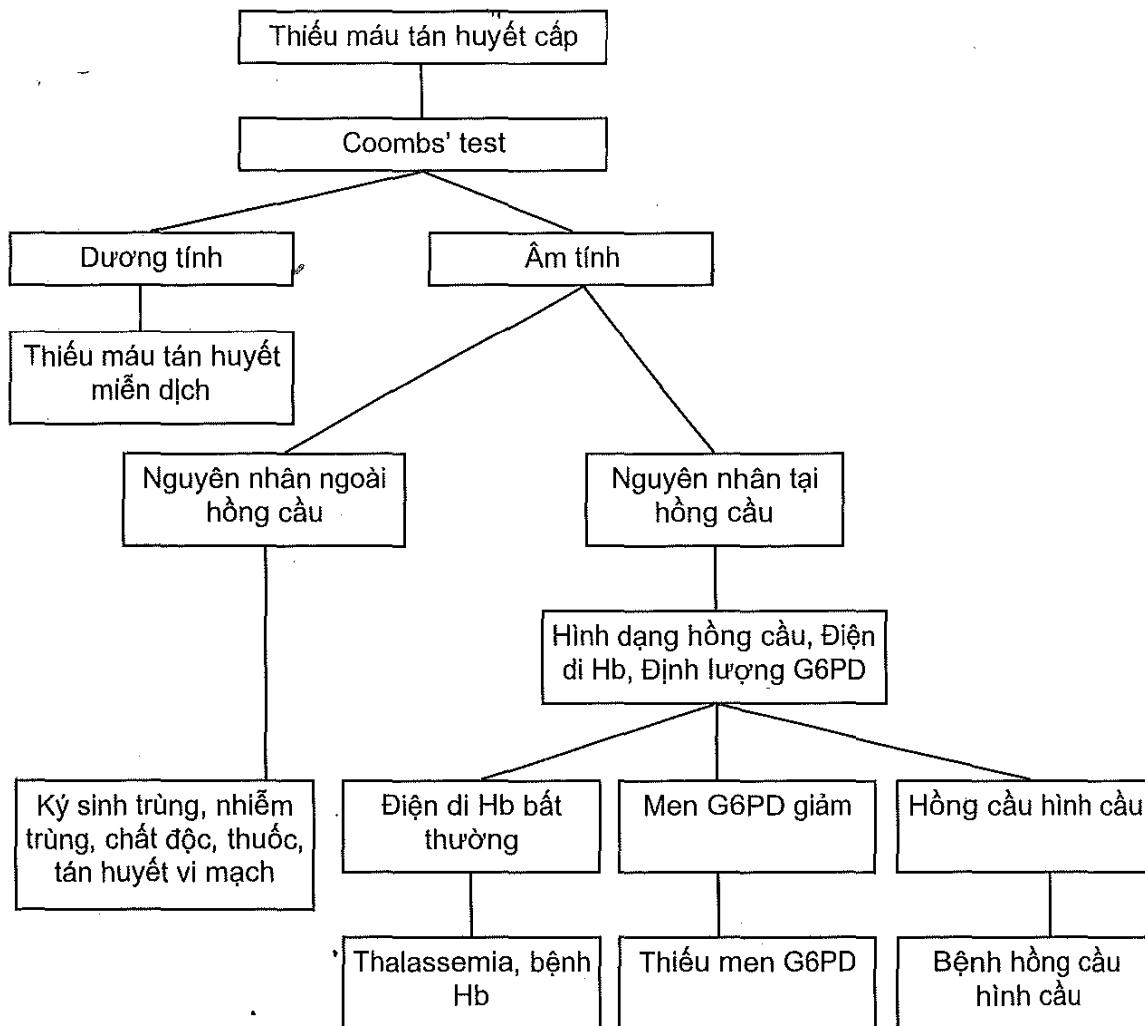
IV. THEO DÕI

- Tri giác, mạch, huyết áp, nhịp thở, nước tiểu, monitoring nhịp tim, SaO₂ mỗi 2 - 4 giờ.
- Hct mỗi 4 - 6 giờ và sau truyền máu, ion đồ, chức năng gan thận, khí máu động mạch, TPTNT mỗi 12 - 24 giờ tùy theo mức độ nặng trên lâm sàng.
- Định lượng G6PD sau 1 tháng nếu ngờ thiếu G6PD mức độ nhẹ.

Vấn đề	Mức độ chứng có	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Duy trì thể tích tuần hoàn bằng truyền dịch để làm tăng lưu lượng nước tiểu ngừa hoại tử ống thận cấp tránh tắc nghẽn ống thận do hemoglobin, myoglobin.	III	Khuyến cáo	National Guideline Clearing House 2007



LƯU ĐÒ CHẨN ĐOÁN THIẾU MÁU TÁN HUYẾT



Vấn đề	Mức độ chứng cứ
Duy trì thể tích tuần hoàn bằng truyền dịch để làm tăng lưu lượng nước tiểu ngừa hoại tử ống thận cấp tránh tắc nghẽn ống thận do hemoglobin, myoglobin	II National Guideline Clearing House 2007
Kiềm hóa nước tiểu có tác dụng ngừa hoại tử ống thận cấp do tắc nghẽn ống thận bởi myoglobin hơn là do hemoglobin	IV Medicine 2005

THIẾU MÁU TÁN HUYẾT MIỄN DỊCH

I. ĐỊNH NGHĨA

Thiếu máu tán huyết miễn dịch (TMTHMD) là bệnh lý được đặc trưng bởi sự hiện diện các kháng thể bám trên bề mặt hồng cầu do chính cơ thể bệnh nhân sản xuất ra, làm cho các hồng cầu này bị phá hủy sớm hơn bình thường. Chẩn đoán xác định dựa trên Coombs' test trực tiếp dương tính. Nguyên nhân của bệnh đa số thường hợp là tiên phát. Các nguyên nhân thứ phát có thể gặp là lupus đỏ, suy giảm miễn dịch mắc phải, rối loạn tăng sinh của dòng tế bào lympho, sau nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*, EBV, sởi, quai bị, thủy đậu, viêm hô hấp trên, chích ngừa hoặc sử dụng thuốc.

Trường hợp TMTHMD tiên phát kèm giảm tiểu cầu được gọi là hội chứng Evans.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Thời gian, mức độ, diễn tiến của các triệu chứng:
 - Thiếu máu: mệt, chóng mặt, khó thở, chán ăn.
 - Tán huyết: vàng da, tiểu sậm màu, đau lưng, đau bụng.
- Triệu chứng đi kèm: sốt, xuất huyết, buồn nôn, nôn ói, hiện tượng Raynauld
- Trong vòng 3 tuần qua có:
 - Viêm hô hấp trên, viêm phổi (do *Mycoplasma*), sởi, quai bị, thủy đậu, chích ngừa.
 - Sử dụng thuốc: Penicillin hay Cephalothin liều cao, Quinin, Quinidin, α methyldopa.
- Trong vòng vài phút hoặc vài giờ trước khi khởi phát bệnh: có tiếp xúc với lạnh (nhúng tay, chân vô nước lạnh; tắm nước lạnh).
- Tiền căn cá nhân hoặc gia đình có bệnh tự miễn như lupus đỏ.

b. Khám lâm sàng

- Sinh hiệu: tri giác, mạch, huyết áp, nhiệt độ, nhịp thở, nước tiểu.
- Tìm dấu hiệu thiếu máu:
 - Da xanh, niêm nhạt, lòng bàn tay, bàn chân nhợt nhạt.
 - Thở nhanh, khó thở, tim nhanh, có âm thổi thiếu máu, thiếu oxy não (ngủ gà, lơ mơ, bán mê).

- Tìm dấu hiệu tán huyết:
 - Vàng da, vàng mắt, tiêu sậm màu, tiêu màu xá xị.
 - Gan to, lách to.
- Các dấu hiệu khác: xuất huyết da niêm, hiện tượng Raynauld, dấu chứng của mắc sởi, thủy đậu trước đó.

c. Đè nghi cận lâm sàng

- Xét nghiệm để chẩn đoán:
 - Công thức máu, tiêu cầu đếm hay Data cell: mCV bình thường hoặc tăng.
 - Dạng huyết cầu - Ký sinh trùng sốt rét: thường có hồng cầu đa sắc, hồng cầu nhân, có thể có mảnh vỡ hồng cầu.
 - Hồng cầu lưới: thường tăng.
 - Nhóm máu.
 - Chức năng gan, thận: bilirubin toàn phần và ưu thế là bilirubin gián tiếp thường tăng.
 - Tổng phân tích nước tiểu.
 - Hemoglobin niệu nếu nghi tiêu huyết sắc tố.
 - Coombs' test.
- Xét nghiệm để tìm nguyên nhân:
 - Kháng thể bất thường:
 - + Nếu kháng thể bất thường là IgG: làm ANA, LE cells để tầm soát lupus; test nhanh chẩn đoán HIV (nếu ngờ suy giảm miễn dịch mắc phải).
 - + Nếu kháng thể bất thường là IgM: làm X quang phổi, huyết thanh chẩn đoán *Mycoplasma*, EBV.
 - Nếu kèm theo tiêu cầu giảm hoặc nghi bệnh lý ác tính: tủy đồ.

2. Chẩn đoán xác định

Triệu chứng thiếu máu, vàng da, vàng mắt, lách hoặc gan to, có thể kèm theo tiêu sậm màu và xét nghiệm Coombs' test trực tiếp dương tính.

3. Chẩn đoán có thể

Có triệu chứng thiếu máu tán huyết nhưng xét nghiệm Coombs' test trực tiếp âm tính mà không phải do sốt rét, Thalassemia, bệnh hemoglobin, thiếu G6PD, không đáp ứng với điều trị truyền máu, thuốc kháng sốt rét, chỉ cải thiện sau khi được điều trị với steroids.

4. Chẩn đoán phân biệt

- Sốt rét: vùng dịch tě sốt rét hoặc lui tới vùng dịch tě sốt rét trong vòng 6 tháng trước đó, KSTSR trong máu (+).
- Nhiễm trùng huyết: tổng trạng kém, vẻ mặt nhiễm trùng, sốt thường kéo dài, CRP thường tăng rất cao, Bilirubin toàn phần, trực tiếp, gián tiếp đều tăng, SGOT, SGPT thường tăng, X quang phổi, cấy máu hoặc cấy nước tiểu cho gợi ý vị trí nhiễm trùng.
- Thalassemia, bệnh hemoglobin: bệnh di truyền, biến dạng xương, da sạm, hồng cầu nhỏ nhược sắc, điện di hemoglobin cho chẩn đoán xác định.

- Thiếu men G6PD: giới nam, di truyền, sau sử dụng thuốc có tính oxy hóa; thiếu máu tán huyết cấp có thể tiểu huyết sắc tố, tự giới hạn, định lượng men G6PD cho chẩn đoán xác định.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị triệu chứng.
- Điều trị đặc hiệu.

2. Xác định kiểu khởi phát và mức độ nặng của bệnh

a. Khởi phát

- Cấp tính: xuất hiện đột ngột và từ lúc có triệu chứng đến khi nhập viện ≤ 2 tuần.
- Tùy từ: xuất hiện từ từ và từ lúc có triệu chứng đến khi nhập viện > 2 tuần.

b. Mức độ nặng

- Nặng: Hct $< 15\%$ hoặc Hb $< 5 \text{ g/dl}$ và/hoặc có biểu hiện sốc, suy tim, suy thận, tiểu huyết sắc tố, thiếu oxy não.
- Trung bình: Hct 15 - 25% hoặc Hb 5 - 8 g/dl và không có các biểu hiện nặng nói trên.
- Nhẹ: Hct $> 25\%$ và/hoặc Hb $> 8 \text{ g/dl}$ và không có các biểu hiện nặng nói trên.

3. Điều trị triệu chứng

a. Truyền dịch

- Chỉ định trong trường hợp TMTHMD cấp tính.
- Loại dịch: Dextrose Salin, tốc độ 3 - 5 ml/kg/giờ trong 24 - 48 giờ đầu.
- Theo dõi tình trạng tim mạch trong khi truyền.

b. Truyền máu

- Chỉ định:
 - Trường hợp mới nhập viện mà thiếu máu nặng Hct $< 15 - 20\%$: hồng cầu lắc 10 ml/kg và chỉ cần nâng Hct bệnh nhân lên trên 15 - 20%. Sau khi có kết quả Coombs' test dương tính, bệnh nhân sẽ được điều trị đặc hiệu và nếu còn cần truyền máu sẽ dùng hồng cầu lắc phù hợp miễn dịch.
 - Trường hợp đã xác định chẩn đoán nhưng kém đáp ứng với điều trị Methyl-prednisolon, Hct vẫn $< 20\%$: hồng cầu lắc phù hợp ba giai đoạn 5 - 10 ml/kg và chỉ cần nâng Hct bệnh nhân lên trên 20%.
- Tốc độ truyền: truyền chậm 2 - 3 ml/kg/giờ.
- Nếu do kháng thể lạnh IgM cần làm ấm bịch máu trước khi truyền.



4. Điều trị đặc hiệu

a. Steroids

- Bệnh khởi phát cấp tính và nặng: methyl-prednisolon 10 mg/kg/ngày đường tĩnh mạch x 3 ngày hoặc 2 mg/kg x 4 lần/ngày trong 3 ngày, sau đó chuyển sang Prednison 2 mg/kg/ngày đường uống x 3 - 4 tuần rồi giảm liều dần.
- Bệnh khởi phát từ từ, nhẹ - trung bình: Prednison 1 - 2 mg/kg/ngày x 3 - 4 tuần rồi giảm liều dần.
- Giảm liều steroids: sau khi đã dùng đủ 3 - 4 tuần, Prednison sẽ được giảm liều dần trong vòng 8 - 12 tuần cho đến liều 0,25 - 0,5 mg/kg/ngày.
 - Sau đó nếu bệnh ổn có thể ngừng thuốc. Nếu bệnh đã tái phát nhiều lần thì cần duy trì ở liều này trong 1 tháng rồi chuyển sang cách ngày và giảm liều dần mỗi tháng 0,15 mg/kg cho đến liều tối thiểu là 0,15 mg/kg/cách ngày. Liều tối thiểu này có thể giữ trong nhiều tháng trước khi ngừng hẳn thuốc.
 - Nếu có tái phát trong khi giảm liều thì lấy lại liều ngay trước khi bị tái phát đó và duy trì trong nhiều tuần trước khi bắt đầu thử tiếp tục giảm liều trở lại.
- Trường hợp thiếu máu tán huyết nặng nghi có thể do miễn dịch mà Coombs' test âm tính thì cũng được điều trị với steroids như trên.

b. Gamma globulin: không phải là thuốc hàng đầu trong điều trị TMTHMD.

c. Lọc huyết tương và thay máu: ít dùng, là biện pháp xâm lấn đối với bệnh nhi.

d. Cắt lách: chưa được khuyến khích ở trẻ em trong điều trị TMTHMD.

IV. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

1. Tái khám

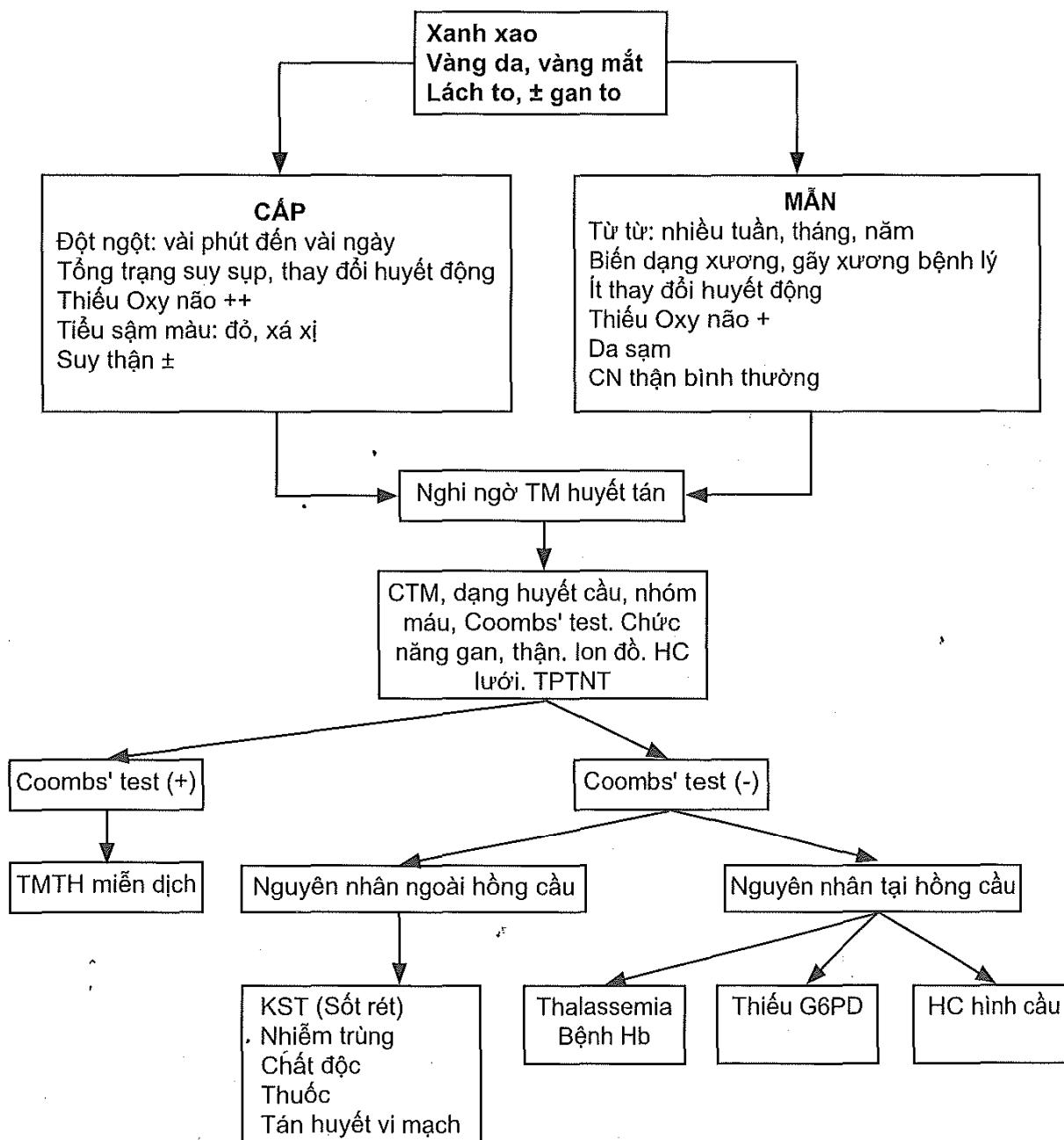
Mỗi 2 - 4 tuần tùy lâm sàng, Hct, tiểu cầu (nếu là hội chứng Evans).

2. Nội dung theo dõi

- Cân nặng, huyết áp, dấu hiệu thiếu máu tán huyết, tác dụng phụ của steroids, Hct, hồng cầu lười, tiểu cầu đếm.
- Kiểm tra Coombs' test:
 - Mỗi 8 - 12 tuần.
 - Hoặc trước khi ngừng steroids.
 - Hoặc khi có dấu hiệu thiếu máu tái phát sau khi ngừng steroids.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Corticosteroids được chấp nhận sử dụng rộng rãi trong điều trị TMTHMD. nhất là ở bệnh nhân có kháng thể tự miễn thuộc loại IgG	II	Khuyến cáo	Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. Blood Transfus. 2017 May; 15(3):259- 267. doi: 10.2450/2016.0072-16

LƯU ĐỒ CHẨN ĐOÁN THIẾU MÁU TÁN HUYẾT MIỄN DỊCH



TIẾP CẬN SUY GIẢM MIỄN DỊCH TIÊN PHÁT Ở TRẺ EM

I. ĐỊNH NGHĨA

Bệnh suy giảm miễn dịch tiên phát (SGMDTP) là bệnh di truyền do đột biến gen của hệ miễn dịch cơ thể. Hiện nay có trên 300 gen liên quan SGMDTP đã được phát hiện. Bệnh SGMDTP có thể có nhiều biểu hiện lâm sàng, phổ biến nhất là nhiễm trùng nặng hoặc mạn tính ảnh hưởng tới tính mạng nếu không được phát hiện và can thiệp kịp thời. Ngoài ra, SGMDTP có thể đi kèm bệnh tự miễn, dị ứng hoặc bệnh ác tính dẫn đến tổn thương nội tạng.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. **Hỏi bệnh:** chú ý tình trạng nhiễm trùng tái diễn, các bệnh lý không phù hợp lứa tuổi hoặc các bệnh lý chuyên khoa không đáp ứng điều trị thông thường
Tuổi khởi phát, giới.

- Tiền sử cá nhân:
 - Nhiễm trùng sơ sinh, nhẹ cân hoặc chậm rụng rốn > 30 ngày.
 - Có một trong 10 dấu hiệu cảnh báo theo Jeffrey Modell Foundation:
 - + Bị nhiễm trùng ở tai ≥ 4 lần trong vòng 1 năm.
 - + Bị viêm xoang nặng ≥ 2 lần trong vòng 1 năm.
 - + ≥ 2 tháng dùng kháng sinh mà hiệu quả kém.
 - + Bị viêm phổi ≥ 2 lần trong vòng 1 năm.
 - + Đứng cân hoặc chậm tăng trưởng.
 - + Bị áp-xe cơ quan hoặc mô dưới da tái phát nhiều lần.
 - + Nấm miệng hoặc nấm da kéo dài.
 - + Cần sử dụng kháng sinh đường TM để điều trị nhiễm trùng nhẹ.
 - + Có ≥ 2 lần nhiễm trùng nặng, nhiễm trùng huyết trong năm.
 - + Tiền sử gia đình bị suy giảm miễn dịch tiên phát: có người bị bệnh nhiễm trùng tái phát, bệnh tự miễn, tử vong không rõ nguyên nhân (dưới 30 tuổi) hoặc cha mẹ hôn nhân đồng huyết thống.
 - Hỏi có các dấu hiệu hoặc tiền sử sau đây:
 - Nhiễm trùng nặng sau tiêm ngừa vaccine sống như BCG, rotavirus, polio.
 - Sốt tái phát hoặc sốt kéo dài không rõ nguyên nhân.
 - Bệnh tự miễn ở trẻ nhũ nhi.



- Bệnh lymphoma ở trẻ nhũ nhi.
- Bệnh da mạn tính lan tỏa, tái phát.
- Tiền sử được chẩn đoán nhiễm lao, não mô cầu, EBV, viêm não *Herpes simplex* tái phát.
- Thuốc đã và đang sử dụng: steroids, IVIG, rituximab, cyclosporin...
- Tuổi khi khởi phát:
 - Sơ sinh đến 6 tháng: nghĩ tới giảm bạch cầu hạt bẩm sinh nặng, bạch cầu giảm kết dính (leukocyte adhesion deficiency, LAD), suy giảm miễn dịch kết hợp nặng (severe combined immunodeficiency, SCID), hội chứng DiGeorge, TLR3 deficiency).
 - Từ 6 tháng đến 2 tuổi: suy giảm miễn dịch nhóm giảm ưu thế kháng thể, suy giảm miễn dịch kết hợp (Combined Immunodeficiencies (CID)).
 - Từ 2 tuổi đến 6 tuổi: giảm IgA chọn lọc, suy giảm miễn dịch phổi biến thay đổi, CID, Ataxia telangiectasia, Cartilage hair hypoplasia.
 - Từ 6 tuổi đến 18 tuổi: Suy giảm miễn dịch phổi biến thay đổi (common variable immunodeficiency, (CVID)), khiếm khuyết hệ bồ thể.
- Giới: nam có thể bị thể SGMDTP liên kết giới tính như bệnh không gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X (X-linked agammaglobulinemia (XLA)) hay hội chứng Wiskott-Aldrich

b. Khám lâm sàng

- Đánh giá phát triển và dị tật bẩm sinh: cân nặng, chiều cao, phát triển thể chất, vận động và tâm thần. Bất thường đầu, mặt, chi.
- Khám các cơ quan:
 - Da: viêm mao mạch, giãn mao mạch, apxe da, cơ, xuất huyết, ban, chàm da, giảm sắc tố da, u hạt, vết thương không khép miệng.
 - Niêm mạc: mắt, mũi, họng, nấm miệng.
 - Khớp: đau, sưng, vị trí khớp, thời gian.
 - Dị tật tim, bất thường đầu mặt cổ.
 - Tổn thương phổi.
 - Thiếu máu, gan, lách, hạch bất thường, amydale có hay không.
 - Tìm các dị dạng hệ xương.
 - Tóc bất thường: tóc bạc, tóc rẽ tre...
 - Tìm sẹo chích ngừa lao.

c. Đề nghị xét nghiệm: tùy tình trạng lâm sàng làm xét nghiệm tương ứng phù hợp

- Xét nghiệm sàng lọc:
 - Huyết đồ.
 - Điện di protein.
 - Đo nồng độ kháng thể gammaglobulin (Ig) IgG, IgM, IgA, IgE.
 - Định nhóm máu ABO bằng phương pháp Gelcard.
 - Phản ứng mẫn cảm muộn:
 - + Chỉ định: khảo sát chức năng miễn dịch tế bào T.

- + Phương pháp: Phản ứng tuberculin (IDR)
 - 5 U hay 0,1 ml tiêm trong da, đọc kết quả sau 48-72 g, đo khối u dưới da nơi tiêm.
 - Kết quả: phản ứng dương khi > 5 mm (trẻ em > 2 mm) cho biết miễn dịch lympho T bình thường. Phản ứng âm: thường ở trẻ < 1 tuổi, sau nhiễm trùng, siêu vi trùng, đã hay đang dùng thuốc (steroid, cyclosporin, mycophenolic acid). Khi phản ứng âm cần làm xét nghiệm đếm tế bào dòng chảy lympho bào.
- Khảo sát dấu ấn miễn dịch tế bào bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy: xác định số lượng tuyệt đối và tỷ lệ của các lympho T, B và NK
 - + Chỉ định:
 - Lympho bào giảm ($< 1,5 \times 10^9/L$ ở trẻ trên 5 tuổi hay $< 2,5 \times 10^9/L$ ở trẻ dưới 5 tuổi). Cần loại trừ các nguyên nhân gây giảm lympho như nhiễm siêu vi, lao, nấm, sốt rét, thuốc, bệnh tự miễn.
 - Nồng độ Ig giảm theo tuổi (IgG, IgM, IgA) VÀ/HOẶC
 - Giảm ba dòng nghỉ HCTBM tiên phát.
 - Giảm tiểu cầu nghỉ hội chứng Wiskott-Aldrich.
 - Giảm bạch cầu hạt (neutrophils $< 0,5 \times 10^9/L$).
 - Có biểu hiện của các hội chứng liên quan đến SGMDTP.
- Xét nghiệm chuyên sâu:
 - Khảo sát chức năng kháng thể đối với kháng nguyên protein và polysaccharide
 - + Chỉ định: các SGMDTP có liên quan đến kháng thể như CID, CVID, giảm gamma globulin thoảng qua ở nhũ nhi, hội chứng tăng IgM, hội chứng tăng IgE, giảm IgA chọn lọc.
 - + Khảo sát đáp ứng với vaccine polysaccharide: khảo sát chức năng lympho B:
Đối với trẻ > 2 tuổi dùng vaccine phế cầu loại không kết hợp (unconjugated pneumococcal polysaccharide vaccine 23, PPV23). Kết quả dương khi IgG $\geq 1,3 \mu\text{g/mL}$. Nếu kết quả thấp sẽ tiêm ngừa PPV23 và đo lại IgG sau 4-8 tuần.
 - + Khảo sát đáp ứng với vaccine protein (bạch hầu, uốn ván): khảo sát chức năng lympho T và B:
Đối với trẻ > 6 tháng tuổi và tiêm đủ ba liều vaccine uốn ván và bạch hầu. Kết quả dương khi nồng độ kháng thể $> 0,1 \text{ IU/mL}$. Khi $< 0,1 \text{ IU/mL}$ cần tiêm tăng cường và kiểm tra lại.
 - Khảo sát phân nhóm IgG
 - + Chỉ định: khi bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng xoang phổi tái phát nhiều lần mà nồng độ IgG trong người bình thường và tất cả xét nghiệm về miễn dịch bình thường. Thực hiện ở trẻ > 2 tuổi. Cần kiểm tra lần hai khi người bệnh không bị nhiễm trùng.
 - Khảo sát bổ thể (complement activity):
 - + Chỉ định: có bất kỳ tiêu chuẩn sau (1) Bệnh nhân bị nhiễm trùng sinh mủ tái phát không giải thích được, số bạch cầu máu và kháng thể miễn dịch bình thường (2) Nhiễm não mô cầu tái phát ở mọi tuổi (3) Tiền sử



gia đình có người thân bị nhiễm não mô cầu. Bệnh nhân bị lupus đở hệ thống và hoặc thân nhân bị lupus đở hệ thống.

- + Xét nghiệm CH50: khảo sát hoạt động bỗ thê đường cổ điển, từ C1 đến C9. CH50 giảm hay mất khi bất cứ yếu tố não bị giảm hay mất.
- + Xét nghiệm AH50: chỉ định khi (1) nhiễm não mô cầu nặng (2) CH50 bình thường và nghi bệnh bỗ thê.
- Khảo sát hoạt động thực bào bằng xét nghiệm Dihydrodamine (DHR) bằng tế bào dòng chảy hay xét nghiệm Nitro Blue Tetrazolium (NBT):
 - + Chỉ định: nghi bệnh u hạt mạn tính khi bệnh nhân bị apxe da, viêm phổi nặng, viêm cốt tủy xương, u hạt gây tắc nghẽn. Nhiễm Staphylococcus, Aspergillus, Burkholderia. Xét nghiệm đo Ig, đếm tế bào dòng chảy lympho miễn dịch và neutrophil bình thường.
- Khảo sát CD18 và CD11 bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy:
 - + Chỉ định khi bệnh nhân nhiễm trùng da, nhiễm trùng phổi tái phát nhiều. Tiền sử chậm rụng rốn. Số lượng bạch cầu hạt luôn cao. Xét nghiệm đo Ig, đếm tế bào dòng chảy lympho, DHR hay NBT đều bình thường.
- TREC (T cell receptor excision circles) phân tích vòng cắt từ thụ thể T. Dùng sàng lọc SCID ở trẻ sơ sinh hay chức năng tuyến ức
- Đáp ứng mitogen: khảo sát chức năng lympho T.
 - + Chỉ định: chẩn đoán SCID không điển hình.
- Xét nghiệm hoạt tính gây độc của tế bào NK hay T gây độc trong hội chứng thực bào máu.

2. Chẩn đoán phân biệt

SGMD thứ phát do:

- a. Nhiễm HIV, sởi, rối loạn hoạt động hệ nội tiết, chuyển hóa, suy dinh dưỡng.
- b. Mất đậm như hội chứng thận hư, viêm ruột mạn, chấn thương, bỗng.
- c. Cơ địa: vô lách, cắt lách.
- d. Thuốc, tia xạ.

3. Chẩn đoán xác định: khi có kết quả đột biến gen tương ứng với từng bệnh.

III. ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH

1. Nguyên tắc

- a. Điều trị và phòng ngừa nhiễm trùng
- b. Điều trị thay thế immunoglobulin
- c. Điều trị đặc hiệu
- d. Điều trị hỗ trợ

2. Điều trị và phòng ngừa nhiễm trùng

- a. Phòng ngừa nhiễm trùng:
 - Sàng lọc nhiễm siêu vi: EBV, CMV, Varicella zoster, Adenovirus khi có biểu hiện sốt, phát ban, bệnh tự miễn hay ác tính xuất hiện.

- Tiêm ngừa:
 - Nên hạn chế tiêm ngừa vaccine sống giảm độc lực như cúm, MMR, bại liệt uống, *Rotavirus*, *Varicella*, *Herpes zoster*, *Adenovirus*, *Smallpox*, thương hàn và BCG ở các bệnh nhân bị SGMDTP.
 - Nên tiêm các vaccine bất hoạt như DTaP, HBV, cúm, não mô cầu, phế cầu, bại liệt (TB), viêm não Nhật Bản, thương hàn, đại cho bệnh nhân bị SGMDTP, ngoại trừ một số thể nặng như SCID, CID, giảm kháng thể.

b. Điều trị nhiễm trùng cấp: tùy thuộc tác nhân gây bệnh và tình huống lâm sàng, thời gian điều trị thường kéo dài gấp 2 - 3 lần so với điều trị cho bệnh nhân không bị SGMDTP.

c. Kháng sinh phòng bệnh:

- Công thức thông thường
 - Amoxicillin: 10 - 20 mg/kg/lần x 1 hoặc 2 lần/ngày, liều tối đa 40 mg/kg/ngày.
 - Trimethoprim-sulfamethoxazole: 5 mg/kg/ngày tính theo trimethoprim, chia 1 - 2 lần/ngày.
 - Azithromycin: 10 mg/kg/lần x 1 lần mỗi tuần hay 5 mg/kg/lần, cách ngày.
- Công thức chọn lựa thay thế khi bệnh nhân không đáp ứng:
 - Clarithromycin: 7,5 mg/kg/lần x1 hoặc 2 lần/ngày. Cần loại trừ nhiễm *Mycobacter non-tuberculosis* ở phổi trước khi bắt đầu dùng clarithromycin lâu dài.
 - Amoxicillin-clavunate: 20 mg/kg/ngày, chia 1 - 2 lần/ngày.
 - Doxycyclin (trẻ > 7 tuổi): 25 - 50 mg/lần x 1 hoặc 2 lần uống/ngày.
- Kháng sinh dạng hít:
 - Gentamycin (> 6 tuổi): 80 mg hai lần mỗi ngày, 28 ngày dùng, 28 ngày ngưng HQAC 7 ngày dùng, 7 ngày ngưng.
 - Tobramycin (> 6 tuổi): 300 mg hai lần mỗi ngày, 28 ngày dùng, 28 ngày ngưng.

d. Kháng nấm

- Itraconazole: 5 mg/kg ngày uống 1 lần/ngày (tối đa 200 mg), chỉ định phòng ngừa *Aspergillus* ở bệnh nhân u hạt viêm mạn tính, giảm BCĐNTT bẩm sinh, thiếu hụt STAT3...

3. Điều trị thay thế Immunoglobulin

a. Chỉ định:

- Giảm lympho B: XLA, CVID.
- CID phổi hợp hay hội chứng đặc trưng liên quan tới SGMDTP.
- SCID.
- Rối loạn miễn dịch do thiếu CD27.

b. Ưu điểm Immunoglobulin điều trị:

- Phòng ngừa nhiễm trùng cấp và mạn: các viêm xoang, viêm phổi tái phát.

- Phòng ngừa nhiễm siêu vi gây tổn thương hô hấp, giảm kháng sinh điều trị và nhập viện.
- Giới hạn: khó ngăn được tiến triển của bệnh ác tính hay bệnh tự miễn.

c. Xét nghiệm tầm soát trước dùng immunoglobulin

- Kiểm tra các nhiễm trùng qua đường máu như HIV, HBV, HCV.
- Huyết đồ đầy đủ, Coombs' test chỉ thực hiện ở bệnh nhân biểu hiện bệnh tự miễn hay CVID, tăng IgM.
- Urea, creatinine nước tiểu.

d. Liều dùng khởi đầu cho bệnh nhân bị SGMDTP:

- Dạng IVIG: 0,4-0,6g/kg/lần mỗi 3 - 4 tuần. Liều truyền và khoảng cách truyền các lần sau sẽ điều chỉnh tùy vào tình trạng nhiễm trùng có tái phát giữa các đợt, để duy trì nồng độ immunoglobulin cho bệnh nhân trên 500-600 mg/dL.
- Dạng dưới da:
 - Chỉ định:
 - Có phản ứng phụ nghiêm trọng khi dùng đường tĩnh mạch: viêm màng não vô trùng, co giật, huyết khối, suy thận, rối loạn nhịp tim nặng, tổn thương phổi cấp liên quan truyền máu (TRALI).
 - Nhiễm trùng nặng (nhiễm trùng huyết, viêm màng não, viêm phổi nặng, áp-xe sâu) vẫn xảy ra kèm nồng độ IgG hoặc gamma globulin giảm so với tuổi khi đang dùng immunoglobulin truyền tĩnh mạch.
 - Liều dùng: tương đương của đường tĩnh mạch và chia làm 2 cách mỗi 2 tuần hoặc chia làm 4 cách mỗi 1 tuần, tức 0,2-0,3 g/kg/lần/mỗi 2 tuần hoặc 0,1-0,15 g/kg/lần mỗi 1 tuần.

4. Điều trị đặc hiệu

Hiện tại và trong tương lai, một số trung tâm lớn có thể thực hiện điều trị SGMDTP bằng:

- Ghép tế bào gốc tạo máu
- Ghép tuyến ức
- Ghép gen

5. Điều trị hỗ trợ

- Truyền máu: các bệnh nhân SCID, CID, WAS, XLA, hội chứng tăng IgM, hội chứng DiGeorge nên chọn chế phẩm máu lọc bỏ lympho bào và CMV âm tính.
- Sinh hoạt thể lực và tinh thần: khuyến khích sinh hoạt bên ngoài, nhưng hạn chế khu vực đông người. Giáo dục về an toàn vệ sinh thực phẩm và vệ sinh cơ thể cho bệnh nhân và người chăm sóc.

PHỤ LỤC

PHÂN LOẠI SGMDTP theo IUIS 2017

I. SUY GIẢM MIỄN DỊCH KẾT HỢP NĂNG (SCID): xem bài Bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp nặng.

II. SUY GIẢM MIỄN DỊCH KẾT HỢP (CID) KÈM VỚI CÁC HỘI CHỨNG

CID với các đặc điểm lâm sàng đặc trưng hay hội chứng chuyên biệt như hội chứng DiGeorge, Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia...

III. GIẢM ƯU THẾ KHÁNG THỂ

- Giảm toàn bộ các kháng thể: IgG < 400 mg/dL và IgA↓, và/hoặc IgM↓ có kèm theo giảm lympho B như XLA.
- Giảm IgA chọn lọc khi IgA < 7mg/dL (trẻ trên 4 tuổi).
- Giảm IgA một phần khi IgA > 7mg/dL và thấp hơn tuổi quy định ± độ lệch chuẩn.
- Hội chứng tăng IgM khi IgM bình thường hay tăng trong khi IgG↓ và IgA↓.

IV. BỆNH DO RỐI LOẠN ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH

- Hội chứng thực bào máu thể gia đình do giảm hoặc mất chức năng gây độc tế bào của NK hay CLT.
- Giảm sắc tố da do NK và CLT giảm hoạt lực như hội chứng Chediak-Higashi, hội chứng Griscelli.
- Nhiễm EBV và tăng sinh lympho bào (hội chứng thực bào máu liên quan nhiễm EBV).
- Các hội chứng liên kết với bệnh tự miễn:
 - Hội chứng tăng sinh lympho bào tự miễn (ALPS: 'Autoimmune lymphoproliferative syndrome')
 - Bệnh đa tuyến nội tiết kèm nhiễm candida và loạn dưỡng ngoại bì (APECED: Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy)
 - Hội chứng rối loạn điều hòa miễn dịch, bệnh đa tuyến nội tiết, ruột liên quan NST giới tính X (IPEX: Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome)

V. KHIẾM KHUYẾT BẤM SINH BẠCH CẦU HẠT VỀ SỐ LƯỢNG, CHỨC NĂNG HOẶC CẢ HAI

- Giảm bạch cầu hạt bẩm sinh
- U hạt mạn tính
- Bệnh bạch cầu giảm kết dính

VI. KHIẾM KHUYẾT HỆ MIỄN DỊCH TỰ NHIÊN VÀ NỘI TẠI

- Các bệnh di truyền quy luật Mendel dễ bị mắc mycobacteria (MSMD: mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases): trẻ bị nhiễm mycobacteria không do lao lan tỏa hay tái phát hoặc bị nhiễm trùng BCG lan tỏa sau tiêm chủng.
- Dễ bị nhiễm virus:
 - Viêm não do *Herpes simplex*: khoảng từ 3 tháng đến 6 tuổi bệnh nhân dễ bị viêm não do *Herpes simplex*. Kết quả xét nghiệm sàng lọc, xét nghiệm trung gian, DHR đều bình thường. Chẩn đoán xác định: tLR3 functional assay hoặc có đột biến gen TLR3 hoặc UNC93B1.
 - Loạn sản ngoại bì dạng hạt cơm do nhiễm HPV.

VII. BỆNH TỰ VIÊM: xem bài Bệnh tự viêm.

VIII. KHIẾM KHUYẾT HỆ BỔ THỂ

- Hội chứng giống lupus.
- Thiếu hụt C3.
- Thiếu hụt C5, C6, C7, C8 hoặc C9 với nhiễm trùng do *Neisseria*.
- Phù mạch di truyền.

IX. CÁC SAO HÌNH CỦA SUY GIẢM MIỄN DỊCH TIỀN PHÁT

- Nhiễm nấm candida ở da và niêm mạc mạn tính.
- U tuyến ức với giảm gammaglobulin.
- Hội chứng tán huyết urê huyết cao không điển hình.

Vấn đề	Mức độ chứng có	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Không chủng ngừa thủy đậu ở các bệnh nhân bị SCIMD nặng.	III	Khuyến cáo	2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host



HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU

I. ĐỊNH NGHĨA

Hội chứng thực bào máu (HCTBM, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) là một bệnh lý xuất hiện do các đại thực bào hoạt động quá mức đưa đến hậu quả là các tế bào hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và các tế bào tiền thân huyết học bị thực bào cho nên bệnh có tên gọi là thực bào máu. Đây là một bệnh lý kịch phát và có khả năng đe doạ tính mạng.

HCTBM được xem là một bệnh lý để chỉ các thể bệnh như Hội chứng thực bào máu tiên phát (Bệnh thực bào máu có tính gia đình) và hội chứng thực bào máu thứ phát bao gồm HCTBM phối hợp nhiễm siêu vi (viral-associated hemophagocytic syndrome) hoặc HCTBM xuất hiện từ bệnh tự miễn hay bệnh ác tính...

Hội chứng thực bào máu tiên phát hay còn gọi là bệnh thực bào máu di truyền (genetic or primary hemophagocytic lymphohistiocytosis) là một bệnh di truyền theo nhiễm sắc thể lặn. Bệnh do sự đột biến gen sẽ làm khiếm khuyết chức năng hoạt động của tế bào bạch cầu có liên quan. Các thể bệnh HCTBMDT đã được xác định: FHL 1: đã xác định vị trí bị đột biến 9q21.3-22, chưa xác định gen bị đột biến; FHL 2: Perforin (PRF1); FHL 3: Munc13 - 4 (UNC13D); FHL 4: Syntaxin 11 (STX11); FHL 5: Munc19-2 (STXBP2). Ngoài ra, HCTBM kết hợp một số bệnh di truyền khác: X-linked lymphoproliferative type 1 (XLP1), SAP, gen trách nhiệm T cell receptor. HCTBMDT có thể tự xuất hiện hoặc khởi phát sau khi nhiễm trùng.

Hội chứng thực bào máu thứ phát (secondary hemophagocytic syndrome): các tác nhân nhiễm trùng hoặc miễn dịch có thể tác động lên hệ thực bào gây hoạt tác quá mức của hệ thực bào tạo nên hội chứng thực bào máu.

- Nhiễm khuẩn: các tác nhân nhiễm khuẩn thường gặp là EBV, CMV, Parvovirus, Herpes simplex, Varicella Zoster, sởi, HIV. Ngoài ra, HCTBM có thể xuất hiện cùng lúc với nhiễm lao, nhiễm trùng gram âm hoặc ký sinh trùng, vi nấm.
- Bệnh lý miễn dịch: lupus hệ thống, viêm đa khớp, bệnh Still, viêm động mạch nút. Ngoài ra một số trường hợp ghi nhận bệnh suy giảm miễn dịch tiên phát như: bệnh tăng lympho bào có liên quan nhiễm sắc thể giới tính X (X-linked lymphoproliferation disease).
- Bệnh ác tính: bệnh bạch cầu cấp, lymphoma.
- Bệnh ít phổ biến: Kawasaki, sau ghép thận, gan...

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Thời gian sốt, dấu hiệu thiếu máu (xanh xao, mệt mỏi, kém ăn), dấu hiệu xuất huyết, thuốc đã điều trị.
- Tiền sử: HCTBM ở trẻ nhỏ thường không phát hiện bệnh lý đặc biệt trước đây.

b. Khám lâm sàng

- Đánh giá các dấu hiệu sinh tồn: tri giác, nhiệt độ, mạch, huyết áp, nhịp thở.
- Sốt: là dấu hiệu xuất hiện sớm nhất, có đặc điểm sốt cao kéo dài không đáp ứng với kháng sinh hoặc thuốc hạ nóng. Sốt có thể kèm dấu hiệu viêm hô hấp trên hoặc nhiễm trùng tiêu hóa.
- Gan to: là dấu hiệu thường gặp, gan to thường phối hợp với thay đổi men gan, tăng bilirubin máu.
- Lách to: là một trong những dấu hiệu phổ biến để chẩn đoán. Mức độ lách to có thể từ mấp mé (độ I) đến to quá rốn (độ IV), thường tùy vào bệnh nền của HCTBM.
- Dấu hiệu thần kinh: thường đa dạng, có thể chỉ là dấu hiệu co giật, giảm tiếp xúc, dấu hiệu thần não, mất điều hòa hoặc liệt dây thần kinh ngoại biên và hôn mê... Bệnh nhân có dấu hiệu thần kinh có tiên lượng xấu.
- Các dấu hiệu khá phổ biến khác:
 - Hồng ban: có đặc điểm là dạng dát sần, xuất hiện ở mắt, thân, chi. Hồng ban có thể xuất hiện trong suốt giai đoạn nhập viện, sau đó sạm đi và bay dần, vị trí mọc và hướng lan không điển hình, không theo thứ tự.
 - Vàng da: vàng da kèm theo gan to lúc nhập viện là biểu hiện của tổn thương gan.
 - Phù: thường phù chi, kèm ứ dịch màng bụng và màng phổi, thường do hiện tượng viêm.
 - Thiếu máu: da niêm nhợt nhạt, nhịp tim nhanh, suy tim.
 - Xuất huyết da, niêm, mũi họng, tiêu hóa.
- Tìm các dấu hiệu nhiễm trùng: nhiễm trùng da, phổi, nhiễm trùng huyết.

c. Xét nghiệm đề nghị

- Các xét nghiệm sàng lọc chẩn đoán:
 - Huyết đồ: khảo sát đủ các thông số về hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu.
 - Chức năng gan thận, men gan, bilirubin, albumin, LDH, creatinin và điện giải đồ.
 - Đong máu toàn bộ: aPTT, PT, fibrinogen, D-dimers.
 - Ferritin và triglycerid.
 - Điện di đạm.
 - Chọc dò tủy sống: nên thực hiện trước khi điều trị để phân biệt viêm màng não do tác nhân nhiễm khuẩn và phản ứng màng não trong HCTBM. Khi có tăng tế bào đơn nhân và tăng protein trong dịch não tủy sẽ hỗ trợ chẩn đoán.



- Tủy đồ: khảo sát số lượng tế bào tủy, đánh giá sự phát triển của tế bào và xác định có sự hiện diện của các đại thực bào đang hoạt động.
- Sinh thiết hạch: xác định có đại thực bào đang hoạt động.
- Xét nghiệm hình ảnh: chụp X quang phổi (tìm hình ảnh thâm nhiễm phổi); siêu âm bụng hay CT scanner bụng để xác định kích thước gan, lách các bất thường khác. MRI não được khuyến cáo bắt buộc cho các trường hợp có dấu hiệu thần kinh, khi HCTBM không đáp ứng điều trị vì xuất độ của tổn thương thần kinh trung ương cao.
- Các xét nghiệm tầm soát bệnh phối hợp:
 - Xét nghiệm tầm soát bệnh nhiễm trùng: cấy máu, cấy dịch não tủy, cấy phết tủy... Lưu ý tác nhân như sốt rét, thương hàn, lao và tầm soát bệnh lý nhiễm siêu vi phổ biến như EBV, CMV, HIV, Herpes simplex virus (HSV), HBV, sốt xuất huyết dengue. Nên làm real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) các tác nhân siêu vi. Khi sốt kéo dài không đáp ứng kháng sinh phổ rộng điều trị cần lưu ý cho cấy máu, cấy dịch tím nấm.
 - Xét nghiệm tầm soát bệnh lý miễn dịch: định lượng nồng độ kháng thể máu (IgG, IgM, IgE, IgA), ANA, anti dsDNA, C3, C4.
 - Xét nghiệm tầm soát bệnh lý huyết học ác tính: dựa vào khảo sát tủy đồ và sinh thiết hạch.
 - Xét nghiệm định lượng CD25 hòa tan.
 - Xét nghiệm khảo sát cytokines và hoạt động của tế bào diệt tự nhiên (phòng xét nghiệm chuyên khoa cao cấp).
 - Xét nghiệm bệnh lý di truyền:
 - Chỉ định: đối với những bệnh nhân HCTBM có một trong các tiêu chuẩn sau:
 - + Dưới 1 tuổi.
 - + HCTBM tái phát.
 - Xét nghiệm:
 - Khuyến cáo theo từng bước như sau:
 - + Đánh giá biểu hiện perforin và dấu ấn miễn dịch CD56 xem có giảm perforin.
 - + Đột biến gen perforin, nếu có giảm perforin.
 - + Đột biến gen Munc 13 - 4 (UNC13D), nếu đột biến gen perforin âm tính
 - + Đột biến gen STX11, đột biến gen STXBP2 nếu đột biến gen perforin và Munc 13 - 4 âm tính.
 - Khảo sát HLA cho bệnh nhân và gia đình nên thực hiện sớm vì chuẩn bị cho bước điều trị ghép tủy về sau (nếu có thể).

2. Chẩn đoán xác định

- a. **Chẩn đoán xác định:** chẩn đoán HCTBM được xác định nếu bệnh nhân có đủ 1 hay 2 nhóm tiêu chuẩn sau:
- Nhóm tiêu chuẩn 1: chẩn đoán phân tử xác định về HCTBM DT.
 - Nhóm tiêu chuẩn 2: bệnh nhân có đủ 5 trên 8 tiêu chuẩn sau:
 - Tiêu chuẩn lâm sàng:

1. Sốt: sốt cao liên tục $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ hơn 7 ngày.
2. Lách to > 3 cm dưới bờ sườn trái.
3. Giảm tế bào máu: giảm 2 trong 3 dòng tế bào máu ngoại biên; Hemoglobin $< 90 \text{ g/L}$, tiểu cầu $< 100 \times 10^9/\text{L}$, bạch cầu đa nhân $< 1 \times 10^9/\text{L}$. Trẻ sơ sinh (< 4 tuần): Hemoglobin $< 10 \text{ g/L}$.
4. Tăng triglycerid ($\geq 3 \text{ mmol/l}$), giảm fibrinogen ($\leq 1,5 \text{ g/L}$).
5. Dấu hiệu thực bào máu hoạt động trong tủy xương, lách hay hạch. Không thấy tế bào ác tính.
6. Hoạt lực của tế bào diệt tự nhiên giảm hoặc mất.
7. Ferritin $\geq 500 \text{ microgram/L}$.
8. CD25 hòa tan (như thụ thể của IL-2 hòa tan) $\geq 2.400 \text{ U/ml}$.

b. Chẩn đoán phân biệt

- Giảm ba dòng ngoại biên cùng với gan lách hạch to khi vào viện cần phân biệt với bệnh lý bạch cầu cấp ở trẻ em qua kết quả tủy đồ.
- Sang thương da, tổn thương xương, kết quả sinh thiết hạch và da sẽ giúp phân biệt với thể tổn thương đa cơ quan của bệnh lý mô bào Langerhans cell histiocytosis (LCH).
- Sốt cao liên tục, hạch phì đại và gan lách to cần phân biệt với lymphoma thể tế bào lớn không biệt hóa (large-cell anaplastic lymphoma).
- HCTBM giai đoạn khởi phát cần phân biệt với các tình huống sốt nhiễm trùng vì bệnh nhân vẫn còn tổng trạng tốt. Tuy nhiên khi sốt vẫn tiếp tục cao và đặc biệt khi phát hiện thêm dấu hiệu gan lách to, lúc này cần khảo sát ngay huyết đồ, chức năng gan, kiểm tra lại tiền sử cha mẹ cùng huyết thống hay gia đình có trẻ nhỏ mất sớm.
- HCTBM giai đoạn khởi phát chưa có đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán cần theo dõi sát diễn tiến, lâm sàng và xét nghiệm. Đôi khi khảo sát tủy đồ 1 đến vài lần hoặc cần sinh thiết hạch hay gan. Phân biệt nhiễm trùng thông thường với HCTBM qua sự tăng sản xuất cytokin bằng theo dõi ferritin, triglyceride, fibrinogen. Lưu ý một số dấu hiệu có thể hỗ trợ chẩn đoán như hạch to, vàng da, hồng ban, dấu hiệu màng não, tăng men gan, giảm đạm máu, giảm natri máu, VLDL↑, HDL↓.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc chung

- a. Bệnh nhân HCTBM cần được phát hiện sớm ở các tuyến địa phương và nên được chuyển về điều trị tại các trung tâm nhi khoa hoặc chuyên khoa huyết học ung bướu nhi là nơi có đủ phương tiện chuyên môn và điều kiện vô trùng, dụng cụ chăm sóc, dinh dưỡng và phương tiện theo dõi phát hiện kịp thời các biến chứng do thuốc.
- b. Khoa điều trị nên có chương trình quản lý bệnh, để theo dõi chặt chẽ diễn tiến từng bệnh nhân và có thể hội chẩn với các trung tâm điều trị về HCTBM trong khu vực.



- c. Phác đồ điều trị HCTBM (HLH-2004) được hội thực bào thể giới nghiên cứu nhằm áp dụng cho HCTBM di truyền. Phác đồ HLH-2004 gồm hóa trị liệu, miễn dịch và ghép tủy (là biện pháp điều trị tận gốc). HCTBM thứ phát giai đoạn đầu nếu nặng và không tìm ra chứng cứ bệnh phổi hợp hoặc đã xác định bệnh phổi hợp và đã điều trị bệnh phổi hợp nhưng tình trạng thực bào nặng sẽ được áp dụng phác đồ HLH-2004.

2. Tiến trình điều trị

a. Giai đoạn tấn công: thời gian 8 tuần.

- **Chỉ định:** dành cho HCTBM di truyền hoặc HCTBM thứ phát nặng không đáp ứng với điều trị bệnh nền hoặc HCTBM nặng (trẻ < 2 tuổi, lị bì suy kiệt, sốt liên tục kéo dài, vàng da, hồng ban toàn thân, xuất huyết tiêu hóa, bạch cầu hạt < 1.000/mm³, TC < 20.000/mm³, PCR-EBV (+)) chưa thể xác định được nguyên nhân di truyền hay thứ phát.
- **Điều trị ức chế miễn dịch:** phổi hợp các thuốc như sau:
 - Etoposide: 150 mg/m²/tiêm mạch. 2 tuần đầu mỗi 2 lần trong tuần, tuần thứ 3 đến tuần 8 mỗi tuần 1 lần. Chú ý: không dùng etoposide nếu bệnh nhân có bạch cầu hạt < 0,5 x10⁹/L và khi tủy nghèo tế bào.
 - Dexamethasone: 0,3 mg/kg/ngày/TM trong 2 tuần, sau đó giảm liều 50% sau mỗi 2 tuần. Khi bệnh nhân uống được thì chuyển sang uống, nên hỗ trợ thuốc bằng dạ dày. Tới tuần 8 thì giảm liều Dexamethasone và ngưng tùy vào hiệu quả điều trị.
 - Cyclosporin A: khởi đầu là 6 mg/kg/uống, ngày chia 2 lần, sử dụng sau tuần thứ 8 hoặc khi bệnh nhân không đáp ứng. Cần kiểm tra nồng độ cyclosporine-trong máu và giữ 200 microgram/L, theo dõi chức năng thận.
 - Điều trị tổn thương hệ thần kinh trung ương: theo dõi dấu hiệu thần kinh và dịch não tủy sau 2 tuần đầu. Nếu bệnh nhân vẫn còn dấu hiệu tổn thương hệ thần kinh tiến triển hay dịch não tủy bất thường (số tế bào và protein), sẽ dùng methotrexate và prednisone. Liều dùng Methotrexate: < 3 tháng tuổi: 3 mg/lần; 4-12 tháng: 6 mg/lần; 1 - 2 tuổi: 8 mg/lần; 2 - 3 tuổi: 10 mg/lần; > 3 tuổi: 12 mg/lần. Dùng đường tiêm kẽm tủy. Theo dõi CTM và chức năng gan.
 - Rituximab được chỉ định:
 - + Nếu hội chứng thực bào máu do nhiễm EBV (> 10.000 copies/ml) và ferritin > 10.000 µg/l lúc chẩn đoán và lâm sàng nguy kịch hoặc
 - + Bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị sau 1 - 2 tuần (với biểu hiện tiếp tục sốt kéo dài, tốc độ ferritin giảm < 1.500 microgram/L/ngày, tải lượng EBV tiếp tục tăng).
 - + Liều Rituximab: 375 mg/m² tĩnh mạch mỗi tuần trong 4 tuần liên tiếp. Theo dõi CTM, ferritin, tải lượng EBV sau mỗi tuần.
- **Điều trị kháng sinh:** trong giai đoạn khởi phát, khi bệnh nhân có dấu hiệu sốt cao kéo dài, có biểu hiện bạch cầu hạt giảm thấp và bệnh nhân chưa xác định tác nhân nhiễm trùng thì vẫn có chỉ định kháng sinh phổ rộng, ưu tiên kháng sinh chống nhiễm khuẩn gram âm, phổi hợp tương tự như sử dụng



Kháng sinh trong các trường hợp nhiễm trùng huyết nặng có giảm bạch cầu hạt hay bệnh nhân huyết học có giảm bạch cầu hạt nặng. Kháng sinh sẽ tăng bậc trong thời gian ngắn nếu dấu hiệu lâm sàng không cải thiện.

- Mới nhập viện chưa dùng kháng sinh trước: Cefotaxim/Ceftriaxon ± Amikacin hoặc Ceftazidim/Ciprofloxacin/Pefloxacin ± Amikacin.
- Nếu nghi ngờ nhiễm tụ cầu: cefotaxim + Oxacillin ± Amikacin.
- Hoặc có sốc nhiễm trùng: thêm Vancomycin.
- Nếu diễn tiến không cải thiện sau 2 - 3 ngày và chưa có kết quả kháng sinh đồ thì chuyển sang Cefepim hoặc Imipenem + Cilastatin hoặc Meropenem.

Phòng ngừa nhiễm trùng khi bệnh nhân ổn định: cotrimoxazol (với trimetroprim) là 5 mg/kg, 2 - 3 lần trong tuần.

Sử dụng kháng nấm: Fluconazol hoặc Amphotericin B. Khi lâm sàng có dấu hiệu hoặc cấy bệnh phẩm có nấm dương tính, hoặc khi diễn tiến của tình trạng sốt do nhiễm trùng không đáp ứng với kháng sinh phổi hợp phổi rộng.

Xem xét dùng kháng virus khi bệnh nhân tiếp tục nhiễm siêu vi.

• Điều trị hỗ trợ

- Truyền Human Globulin: 0,5 g/Kg/truyền tĩnh mạch cho mỗi 4 tuần.
- Truyền huyết tương tươi, tiểu cầu, hồng cầu lắc...khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng xuất huyết trầm trọng, rối loạn đông máu nặng, thiếu máu..

b. Giai đoạn duy trì: thời gian từ tuần 9 đến tuần 40.

- Chỉ định: dành cho bệnh nhân thuộc nhóm HCTBM di truyền, HCTBM thứ phát chỉ dùng khi bệnh tái hoạt động.
- Điều trị ức chế miễn dịch: phổi hợp các thuốc như sau:
 - Etoposide: 150 mg/m²/truyền tĩnh mạch, mỗi 2 tuần.
 - Dexamethasone: 10 mg/m² mỗi 3 ngày trong 2 tuần.
 - Cyclosporin A: duy trì nồng độ 200 microgram/L, theo dõi creatinin máu.

c. Giai đoạn củng cố: chỉ định: dành cho bệnh nhân thuộc nhóm HCTBM di truyền, khi không tìm được nguồn ghép tủy.

- Ghép tủy:
 - Chỉ định ghép tủy: HCTBM di truyền và HCTBM không di truyền nhưng bệnh kéo dài hay tái hoạt động.
 - Nguyên tắc: ưu tiên chọn ghép tủy cùng huyết thống, nếu không có sẽ chọn ghép không cùng huyết thống hoặc ghép máu cuồng rốn. Sử dụng sớm trong 4 tuần đầu.

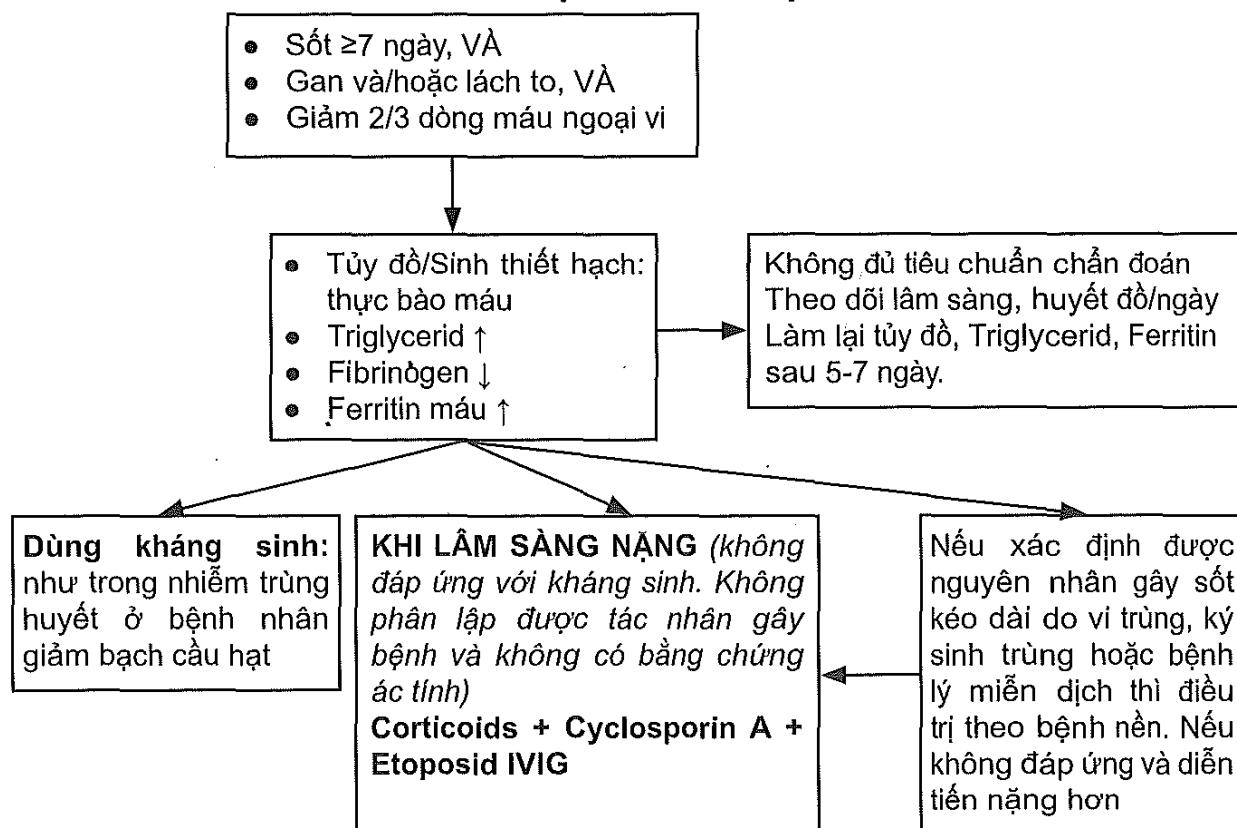
IV. THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ

- Trong 8 tuần đầu, khi diễn tiến có đáp ứng thì mỗi tuần kiểm tra: Huyết đồ, Ferritin, TG, CRP, LDH, AST, ALT, Bilirubin gián tiếp, Bilirubin trực tiếp, albumin, creatinin, Na.
- Định lượng Cyclosporin sau mỗi 2 tuần.

- Khi diễn tiến không thuận lợi, tùy tình huống lâm sàng sẽ bổ sung các xét nghiệm bất cứ khi nào thấy cần thiết cho công tác điều trị.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Glucocorticoids (dexamethasone) được chỉ định trong điều trị HCTBM nhằm làm giảm tình trạng tăng phản ứng viêm quá mức của hệ miễn dịch.	III	Khuyên cáo	- HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis - Histioocyte Society 2004 - Chemolimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. Blood, 2011;118(17):4577-4584

LƯU ĐÒ XỬ TRÍ HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU



TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN BỆNH LÝ ÁC TÍNH TRẺ EM

I. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh lý ác tính hay bệnh ung thư là bệnh lý hiếm gặp ở trẻ em, tuy nhiên bệnh có tỷ lệ tử vong cao so với các tác nhân gây bệnh khác.

Bệnh ác tính khó phát hiện giai đoạn khởi phát vì dấu hiệu ban đầu mơ hồ, không điển hình. Thời gian từ khi xuất hiện đến khi xác định có thể từ vài tuần đến vài tháng tùy nguồn gốc bệnh.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. **Hỏi bệnh:** tìm các dấu hiệu cảnh báo của bệnh ác tính lưu ý tam chứng: sốt, sụt cân và ra mồ hôi; ngoài ra còn một số dấu hiệu cảnh báo khác như:

- Mệt mỏi, biếng ăn xuất hiện thường xuyên.
- Sốt: sốt liên tục, kéo dài và không hạ khi dùng thuốc hạ sốt hay kháng sinh.
- Nhức đầu: nhức đầu khởi phát đột ngột, diễn tiến dai dẳng và cường độ nhức ngày càng tăng lên.
- Đau nhức khớp hay tay chân: thường đau liên tục và tăng dần theo thời gian bệnh. Cơn đau xuất hiện khi căng thẳng, ban đêm và đau khi sờ vào xương hay khớp.
- Triệu chứng hô hấp: ho kéo dài, khó thở, khan tiếng, khò khè kéo dài (u trung thất).
- Triệu chứng tiêu hóa: ói dữ dội liên tục; đau bụng, táo bón, bụng chướng, tắc ruột... có thể sờ được u ở bụng, cổ (thường được người nhà phát hiện).
- Có xuất hiện đốm trắng trong đồng tử: u võng mạc.
- Sụt cân: sụt 1 - 2 kg trong vòng 1 - 2 tháng.
- Tiền sử cá nhân: mắc các bệnh di truyền hay miễn dịch như: hội chứng Down, Turner, Klinefelter, tam nhiễm sắc thể XIII, bệnh Fanconi, Neurofibromatosis hoặc đã bị bệnh ung thư và đã điều trị như ung thư võng mạc (retinoblastoma).
- Tiền sử gia đình: có cha, mẹ, anh, chị, em, cậu, dì chú bác có bị bệnh lý di truyền, dị tật bẩm sinh. Hồi nguyễn nhân tử vong thường gặp của người thân trong gia đình.

b. Khám lâm sàng

- Tri giác: lù đù khó tiếp xúc.

- Khám đánh giá vị trí và mức độ nhức đầu. Thường đau đầu ở vùng chẩm hay toàn thể vùng đầu. Mức độ nặng dần như làm cho bệnh nhân không sinh hoạt được phải xin nghỉ học hay không thể ngủ được. Nhức đầu kèm theo ói, thay đổi thị lực, tiếp xúc khó khăn lú lẫn.
- Khám xác định độ to của gan, lách, sờ tìm u bụng và khảo sát hạch ngoại biên:
 - **U bụng:** trẻ nhỏ u bụng đa số là bướu Wilm hay bướu nguyên bào thần kinh. Trẻ lớn hơn khi có gan, lách, hạch sau phúc mạc to thường là bạch cầu cấp. Cần chú ý khám hệ tiết niệu sinh dục vì u bụng trẻ em đa số từ thận. Chú ý nên khám trực tràng, quan sát âm đạo và khung chậu ở trẻ nữ vị thành niên dù cho công thức máu bình thường.
 - **Hạch to:** khi khám có hạch cần liên hệ tới tuổi và vị trí hạch để tìm nguyên nhân.
 - + Trẻ dưới 6 tuổi bị hạch vùng đầu cổ: bạch cầu cấp, u thần kinh, ung thư hạch Hodgkin hay không Hodgkin hoặc rhabdomyosarcoma.
 - + Trẻ 7 - 13 tuổi thường bị ung thư hạch (lymphoma Hodgkin và non-Hodgkin).
 - + Trẻ trên 13 tuổi hay bị ung thư hạch Hodgkin.
 - + Lưu ý các triệu chứng phổi hợp hạch ác tính là: sốt, sụt cân và ra mồ hôi. Vị trí hạch ác tính hạch thượng đòn trái hướng tới u trung thất, hạch thượng đòn phải hướng tới lymphoma bụng.
- Sưng khớp: khớp sưng, đau, giới hạn cử động. Dấu hiệu sưng khớp thường kín đáo hơn so với mức độ đau nhức dữ dội ở khớp. Dấu hiệu này dễ đưa đến chẩn đoán làm đau do thấp khớp. Cần nghỉ đến bệnh lý ác tính trên bệnh nhân bị đau khớp khi có các dấu hiệu sau:
 - Đau về đêm khiến phải thức dậy.
 - Cần dùng thuốc phiện để giảm đau.
 - Đau không tương xứng với mức độ nặng của viêm khớp.
 - Triệu chứng toàn thể rầm rộ hơn so với độ nặng của viêm khớp.
- Dấu hiệu thiếu máu: xuất hiện đột ngột hoặc từ từ.
- Dấu hiệu xuất huyết: xem hình thức xuất huyết (dạng chấm điểm hay mảng hay cơ khớp giảm để tìm bệnh lý tiểu cầu, đông máu hay thể phổi hợp DIC), đánh giá độ nặng của xuất huyết (da, niêm mạc hay nội tạng...), vị trí xuất huyết một nơi hay toàn thể có kèm theo thiếu máu hay tri giác bất thường và diễn tiến của xuất huyết (xuất hiện đột ngột vài giờ, vài ngày hay kéo dài nhiều ngày..) để tìm nguyên nhân từ các bệnh lý miễn dịch, ác tính hay thứ phát sau nhiễm trùng hoặc do thuốc.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Xét nghiệm sàng lọc ban đầu:
 - Công thức máu.
 - Phết máu: tìm tế bào ác tính, tế bào non. Bệnh bạch cầu cấp khi xuất hiện tế bào bạch cầu non $> 5\%$, số lượng bạch cầu $> 100 \times 10^9/L$.
 - Hồng cầu lười (khi có xuất huyết và hoặc thiếu máu nặng).
 - Siêu âm não: ở trẻ nhỏ khi nghi ngờ u não. Siêu âm bụng, ngực: nghi ngờ u trung thất, u bụng.

- X quang ngực: khảo sát u trung thất hay hạch to.
- X quang xương chỉ định khi bệnh nhân có đau nhức xương. Kết quả X quang có hình ảnh vỏ củ hành “onion skin” cho thấy u phát triển vượt qua ngoài vỏ xương, thường gặp trong Ewing's sarcoma hay bệnh máu ác tính. Khi X quang cho thấy có loãng xương, tiêu xương, băng vùng metaphyseal, tạo xương mới vùng quanh vỏ, tổn thương xơ cứng coi chừng bạch cầu cấp.
- Xét nghiệm định hướng chẩn đoán
 - **Xét nghiệm tủy đồ:** cần hội chẩn bác sĩ huyết học xét nghiệm thực hiện tủy đồ cho các trường hợp sau:
 - + Khảo sát các trường hợp thiếu máu không rõ nguyên nhân, sau khi đã thực hiện huyết đồ và hồng cầu lười có bất thường.
 - + Khảo sát các trường hợp giảm bạch cầu hạt nặng theo tuổi hay giảm tiểu cầu không rõ nguyên nhân, sau khi đã có huyết đồ và không xác định được nguyên nhân bất thường ngoài tủy.
 - + Khảo sát các trường hợp giảm hai đến ba dòng máu ngoại biên và không xác định được nguyên nhân bất thường ngoài tủy.
 - + Chẩn đoán và phân độ các trường hợp bệnh lý ung thư hạch hay ung thư mô đặc.
 - + Đánh giá trường hợp tăng hồng cầu, tăng bạch cầu hay tăng tiểu cầu và không xác định được nguyên nhân bất thường ngoài tủy.
 - + Đánh giá bệnh lý nghi bạch cầu cấp.
 - + Đánh giá bệnh lý rối loạn chuyển hóa.
 - + Sốt kéo dài không rõ nguyên nhân, nghi nấm, mycobacter, u hạt, ký sinh trùng.
 - + Lách to không rõ nguyên nhân.
 - Chẩn đoán hình ảnh: hội chẩn bác sĩ nội thần kinh và chuyên gia xét nghiệm hình ảnh chẩn đoán các trường hợp:
 - + **Xét nghiệm CT scanner sọ não:**
 - Dấu hiệu nhức đầu thường vào buổi sáng hay nhức đầu phải thức dậy khi đang ngủ và xuất hiện dấu hiệu thần kinh bất thường hoặc kèm ói vọt và số lần tăng trong ngày.
 - Nhũ nhi có vòng đầu tăng, lùn.
 - Dấu hiệu dậy thì sớm, đái tháo nhạt.
 - + **Xét nghiệm MRI sọ:** khi CT scanner sọ không kết luận chẩn đoán và không phát hiện u trong não. MRI có giá trị trong đánh giá màng não, khoang dưới nhện, hố sau và sự phân phôi mạch máu bất thường.
 - + **Xét nghiệm CT scanner ngực:** khi bệnh nhân có dấu hiệu ho kéo dài, khó thở, khan tiếng kéo dài, không tìm nguyên nhân nhiễm trùng.
 - + **Xét nghiệm CT scanner bụng:** khi bệnh nhân có dấu hiệu đau bụng đột ngột, về đêm, kéo dài kèm theo phù, u bụng hoặc giới hạn cử động.
 - + **Xét nghiệm MRI xương:** đau xương khớp ở mức độ nặng, cần phân biệt với bệnh lý viêm xương khớp do nhiễm trùng hoặc nguyên nhân khác.



- Xét nghiệm chẩn đoán xác định sinh thiết mô:
 - **Xét nghiệm sinh thiết hạch:** nên hội chẩn bác sĩ ngoại ung bướu và bác sĩ giải phẫu bệnh khi bệnh nhân có các dấu hiệu sau:
 - + Huyết đồ bất thường có xuất hiện tế bào lạ và X quang ngực nghi có u trung thất hay hạch to.
 - + Xuất hiện dấu hiệu ác tính: sụt cân, hạch tăng sinh nhanh.
 - + Kích thước hạch tăng sinh nhanh sau 4 tuần dùng kháng sinh.
 - + Hạch to trên 2,5 cm không có triệu chứng.
 - + Hạch không to thêm nhưng không giảm kích thước sau 6 tuần xuất hiện hoặc không trở về bình thường sau 12 tuần.
 - + Hạch không to thêm nhưng có thêm dấu hiệu sốt không rõ nguyên nhân, sụt cân hoặc gan lách to.
 - + Hạch thường đòn có chỉ định sinh thiết ngay lập tức.

Cần chọn vị trí sinh thiết thích hợp dựa vào hội chẩn giữa bác sĩ cơ sở với chuyên gia ung bướu nhi, nhà ngoại khoa và bác sĩ giải phẫu bệnh lý về chọn mô sinh thiết: vị trí, khối lượng mô cần lấy, thời gian thích hợp và xử lý mô an toàn ngay sau khi sinh thiết.

2. Chẩn đoán xác định

Khi có các dấu hiệu lâm sàng cảnh báo, các xét nghiệm sàng lọc nghi ngờ VÀ kết quả giải phẫu bệnh lý xác định.

3. Chẩn đoán có thể

- Khi chỉ có dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm sàng lọc gợi ý.
- Kết quả giải phẫu bệnh không phù hợp có thể sẽ lặp lại vài lần sau.

Bảng 1. Các thể bệnh ác tính thường gặp ở trẻ em theo tuổi

Bệnh	< 1 tuổi	1-4 tuổi	5 - 9 tuổi	10 - 14 tuổi	15-19 tuổi
Tỷ lệ% của tất cả ung thư		Tỷ lệ% của tất cả ung thư			
Bach cầu cấp	18	43	36	23	13
Bướu não	13	19	28	21	9
Ung thư hạch	1	3	12	18	23
U nguyên bào thần kinh	24	9	3	0	0
Bướu Wilms	6	9	4	0	0
U tế bào mầm	0	0	0	6	14
Ung thư tuyến giáp	0	0	0	4	8

Nguồn: Linabery, AM, Ross JA. Trend in childhood cancer incidence in the U.S. Cancer 2008;112 - 416.

Bảng 2. Các triệu chứng và các dấu hiệu bất thường cần cảnh báo làm xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh và tham vấn y khoa ngay

Triệu chứng và dấu hiệu	Xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh	Các bệnh lý u bướu thường gặp
Cao huyết áp	X quang ngực, siêu âm bụng	Bướu thận, bướu thượng thận, u nguyên bào thận kinh
Sụt cân đột ngột	Siêu âm bụng	Bướu ác
Xuất huyết da	Huyết đồ	Bạch cầu cấp, u nguyên bào thận kinh
Hạch to không đáp ứng kháng sinh trị liệu	Tham vấn ngoại khoa X quang ngực, huyết đồ	Bạch cầu cấp, u nguyên bào thận kinh
Bất thường nội tiết Không tăng trưởng Rối loạn dien giải Giới tính bất thường Rối chứng Cushing	Khảo sát nội tiết tố CT vùng hạ đồi CT bụng Tham vấn nội tiết	U tuyến tùng U tuyến hạ đồi U sinh dục U tuyến thượng thận
Não Đau đầu, ố sáng sớm Liệt mặt, thất điểu Giãn đồng tử, phủ gai thị Co giật không sốt Áo giác, ohung quên ngôn ngữ Yếu 1 bên, liệt	Khám thần kinh, khảo sát hình ảnh	U não
Mắt Điom trắng, sụp mí, mủ Mắt lạy trong Xuất huyết nội nhãn	Khám chuyên khoa mắt	Ung thư vũng miéc Rhabdomyosarcoma di căn U nguyên bào thận kinh
Tai Uống tai ngoài Sưng đau vùng chùm	Huyết đồ, chẩn đoán hình ảnh	Langerhans cell histiocytosis Rhabdomyosarcoma
Phù mặt và cổ	Huyết đồ, chẩn đoán hình ảnh	U trung thất
Ngực Đo, Khó thở mà không sốt hay Không bị suyễn, Đi ứng	Huyết đồ, chẩn đoán hình ảnh	Sarcoma mô mềm U trung thất U di căn
Tổng/Khung chậu U	Huyết đồ, chẩn đoán hình ảnh Chức năng gan, thận và điện giải	Bướu Wilms, sercoma mô mềm, u nguyên bào thận kinh, u nguyên bào gan, u biểu mô di căn



CHƯƠNG 6: HUYẾT HỌC

Máu để đánh giá và dấu hiệu	Xét nghiệm để xác định	Các bệnh lý tình trạng gặp
Có biến đổi máu sinh lý	Xét nghiệm máu	
U nang xương tuy và/hoặc kém hồng hay mờ hóa	Đoạn xương sống, marrow, huyết tử, siêu âm bụng và khung chậu	U nang mề đay Reticulum cell sarcoma U thymus thận
Hệ cơ xương		
U mô mềm	Huyết đồ, chụp doan hình ảnh	U ác xơ, Ewing's sarcoma,
Đau nhức cơ xương		U nguyên bào tủy kinh, sarcoma mô mềm, bạch cầu cấp

(Nguồn: Sx cancer requiring evaluation. Up to date, 2011)

Vấn đề	Mức độ chứng cớ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Xét nghiệm tuy đồ được chỉ định trong trường hợp thiếu máu không rõ nguyên nhân, sau khi đã thực hiện huyết đồ và hồng cầu lười có bất thường.	III	Khuyến cáo	ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports - International Council for Standardization in Hematology General As- semblies 2008

TĂNG BẠCH CẦU NGUY KỊCH

I. ĐẠI CƯƠNG

Tăng bạch cầu nguy kịch (hyperleukocytosis) khi số lượng bạch cầu trong máu ngoại biên $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Tăng bạch cầu gây tăng độ quánh máu lắng đọng bạch cầu trong vi tuần hoàn gây giảm tưới máu mô, có thể ảnh hưởng lên các cơ quan, đặc biệt là hệ thần kinh trung ương, phổi và thận niệu.

Tăng bạch cầu nguy kịch có triệu chứng (symptomatic hyperleukocytosis = leukostasis) là một cấp cứu nội khoa với nguy cơ xảy ra tắc mạch, thường gặp nhất ở những bệnh nhân bệnh bạch cầu cấp (3% bạch cầu cấp dòng lympho, 12 - 18% trẻ em bạch cầu cấp dòng tủy), bạch cầu mạn chuyển cấp và non-hodgkin lymphoma.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Bệnh sử: có xuất huyết, da xanh, sốt cao kéo dài, sụt cân, nổi nhiều hạch.
- Tiền sử: bị bệnh huyết học ác tính, chẩn đoán là gì, có điều trị hóa trị, truyền máu.

b. Khám lâm sàng

- Kiểm tra tri giác, mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ, nước tiểu có bất thường
- Tìm dấu hiệu bệnh lý ác tính và mức độ xâm lấn: thiếu máu, xuất huyết, gan lách to, hạch to (kích thước, vị trí), sụt cân, gầy mòn.
- Tìm dấu hiệu tăng bạch cầu bất thường có biến chứng
 - Dấu hiệu thần kinh: nhìn mờ, chóng mặt, ù tai, nhức đầu, lú lẫn, ngủ gà, mê sảng, co giật, yếu liệt chi.
 - Dấu hiệu hô hấp: ho, khó thở, sốt cao, đau ngực, ho ra máu, ngất.
 - Dấu hiệu tiêu hóa: nôn ói, tiêu chảy, đau bụng, xuất huyết tiêu hóa.
 - Tìm dấu hiệu tổn thương thận: phù, tiểu máu, tetany, co cứng cơ.
 - Soi đáy mắt: tìm dấu hiệu xuất huyết võng mạc.
 - Kiểm tra điện tim, SaO_2 tại giường bệnh.

c. Xét nghiệm

- Làm thường quy tất cả xét nghiệm sau:
 - Tổng phân tích tế bào máu/huyết đồ, đông máu toàn bộ.
 - Urea, creatinine, AST, ALT, CRP, LDH.

- Đường huyết, ion đồ (Na, K, Phospho, Ca, Mg), axit uric.
- Tổng phân tích nước tiểu.
- X quang ngực (thẳng, nghiêng).
- Siêu âm bụng, ngực.
- Khí máu.
- Xét nghiệm bổ sung: tủy đồ (cần hội chẩn khoa Huyết Học/Xét nghiệm khi bệnh nhân không chuyển viện được).

2. Chẩn đoán

a. Chẩn đoán xác định tăng bạch cầu nguy kịch có triệu chứng: bệnh nhân bị bệnh máu ác tính kèm theo bạch cầu máu trên $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ và có biểu hiện thiếu oxy mô như rối loạn hô hấp và thần kinh hay tim mạch.

Phân độ nặng lâm sàng của tăng bạch cầu nguy kịch trong bệnh lý ác tính

Phân độ	Khả năng tăng bạch cầu có biến chứng	Độ nặng của dấu hiệu LS	Triệu chứng hô hấp	Triệu chứng thần kinh	Các triệu chứng khác
0	Không	Không	Không	Không	Không
1	Có thể	Mức độ nhẹ	Dấu hiệu hô hấp thoáng qua trong khi hoạt động,	Ù tai Nhức đầu Chóng mặt	Mệt mỏi nhẹ
2	Nhiều khả năng	Mức độ vừa	Dấu hiệu hô hấp xuất hiện khi hoạt động nhẹ, chỉ ổn định khi nghỉ ngơi	Rối loạn thị giác nhẹ, ù tai tối, nhức đầu, chóng mặt	Mệt nhọc
3	Rất có thể	Mức độ nặng	Khó thở khi nghỉ ngơi, Cần hỗ trợ hô hấp	Rối loạn thị giác rõ (không thể đọc được ở trẻ lớn) Lú lẫn Nôn gà Má sưng	Nhồi máu cơ tim Cương dương Hoại tử Thiếu máu cục bộ

(Nguồn: Bệnh viện St Juse)

b. Chẩn đoán hội chứng ly giải khối u (HCLGKU: tumor lysis syndrome)

- Hội chứng ly giải khối u khi có ≥ 2 trong 4 tiêu chuẩn cận lâm sàng:
 - Axit uric > 476 $\mu\text{mol/L}$ hoặc tăng > 25% giá trị bình thường.
 - Kali > 6 mmol/L hoặc tăng > 25% giá trị bình thường.
 - Phospho > 2,1 mmol/L hoặc tăng > 25% giá trị bình thường.
 - Calcium < 1,75 mmol/L hoặc giảm > 25% giá trị bình thường.
- Hội chứng ly giải khối u nặng khi có hội chứng ly giải khối u và ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:
 - Creatinin ≥ 1,5 lần giới hạn trên theo tuổi *
 - Có rối loạn nhịp hoặc đột tử.
 - Co giật.

- Tiêu chuẩn creatinin theo tuổi/giới của giới hạn trên quy định sau:
 - >1 tuổi đến < 12 tuổi, cả nam và nữ là 61,6 µmol/L.
 - ≥ 12 tuổi đến < 16 tuổi, cả nam và nữ là 88 µmol/L.
 - ≥ 16 tuổi, nữ: 105,6 µmol/L, nam: 114,4 µmol/L.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc

- Chuyển viện nếu tăng bạch cầu nguy kịch không có triệu chứng.
- Nếu tăng bạch cầu nguy kịch có triệu chứng hoặc không chuyển viện ngay được:
 - Giảm nhanh số lượng bạch cầu.
 - Kiểm soát hội chứng ly giải khỏi u.
 - Điều trị nâng đỡ.
 - Bắt đầu hóa trị liệu sớm.



2. Xử trí cấp cứu ban đầu

a. Đề phòng hội chứng ly giải khỏi u bằng truyền dịch - kiềm hóa máu

- Nâng phòng hồi sức cấp cứu hay phòng bệnh nặng có đủ phương tiện theo dõi.
- Ngưng các biện pháp điều trị u ác (nếu có).
- Bù nước:
 - Chỉ định: tất cả bệnh nhân có nguy cơ.
 - Chống chỉ định: khi có biểu hiện suy thận hay tiểu ít.
 - Phương cách bù:
 - + Khối lượng dịch bù: 2 - 3 L/m²/ngày (hoặc 200 ml/kg/ngày ở trẻ ≤ 10 kg, khối lượng bù tùy theo tuổi, tình trạng tim mạch và nước tiểu của trẻ), truyền TM liên tục.
 - + Loại dịch: ¼ normal saline + dextrose 5%. Cụ thể pha 1 Dextrose saline + 3 Dextrose 5%.
 - + Kết hợp kiềm hóa nước tiểu bằng pha thêm NaHCO₃ theo tỷ lệ 50 - 100 mEq/L dịch truyền.
 - + Theo dõi sát:
 - Lượng nước tiểu 80 - 100 mL/m²/ngày hoặc 4 - 6 mL/kg/giờ nếu trẻ ≤ 10 kg.
 - Tỷ trọng nước tiểu < 1,010, pH nước tiểu: 6,5 - 7,5
 - Thời gian bù: tùy thuộc vào nhóm nguy cơ, ý kiến hội chẩn chuyên khoa huyết học
- Điều trị tăng acid uric:
 - Allopurinol:
 - + Chỉ định: axit uric > 476 µmol/L hoặc tăng > 25% giá trị bình thường.
 - + Allopurinol: 10 mg/kg/ngày uống, tối đa 800 mg/ngày.
 - + Theo dõi axit uric: điều trị liên tục 3 đến 7 ngày cho đến khi axit uric < 416 µmol/L hoặc BC < 20 k/µL.

- Điều trị tăng phosphate máu: tăng phosphate máu mà chưa có triệu chứng
 - Tăng phosphate máu trung bình ($\geq 2,1 \text{ mmol/L}$ hay $6,5 \text{ mg/dL}$):
 - + Giảm cung cấp phosphate qua thức ăn.
 - + Calcium carbonate: $30 - 40 \text{ mg/kg}$ trong cũ ăn (không dùng khi bị tăng calci máu). Hoặc khi có tăng calci máu thì dùng Aluminum hydroxide: $50 - 150 \text{ mg/kg}$, chia 4 - 6 lần/ngày uống cùng các cũ ăn. Không dùng Aluminum hydroxide khi bị suy thận.
 - Tăng phosphate máu cao: lọc máu.
- Điều trị tăng kali máu: Xem thêm điều trị tăng Kali máu trong suy thận cấp.
- Điều trị giảm calci máu: Xem thêm bài rối loạn nước điện giải.
 - Chỉ định: calcium toàn phần $\leq 1,75 \text{ mmol/L}$ (7 mg/dL) hay Calci ion $\leq 0,8 \text{ mmol/L}$ ($3,2 \text{ mg/dL}$) VÀ có triệu chứng lâm sàng. Lưu ý khi có hạ Calci kèm theo tăng phosphate thì không được bù Calci cho tới khi chỉnh hạ được phosphate máu (ngoại trừ có cơn tetany hay loạn nhịp tim do giảm calci).
 - Cách bù: calcium gluconate: $50 - 100 \text{ mg/kg/tiêm TM chậm trong tĩnh mạch lớn}$. Có thể lặp lại sau 5 đến 10 phút nếu còn triệu chứng lâm sàng hay ECG bất thường.

b. Điều trị hỗ trợ

- Hạ sốt: acetaminophen $10 - 15 \text{ mg/kg/lần uống}$, cách 4 - 6 giờ.
- Kháng sinh: khi có biểu hiện nhiễm trùng.
- Truyền chế phẩm máu:
 - Hồng cầu lỏng: chỉ định khi thiếu máu nặng, cần truyền tốc độ thật chậm, cùng với bù nước để tránh nguy cơ lắc động, tắc nghẽn, duy trì Hb $7-8 \text{ g/dL}$ hoặc Hct $20 - 25\%$.
 - Tiểu cầu đậm đặc: khi số lượng tiểu cầu $< 20 \times 10^3/\mu\text{L}$ kèm xuất huyết lâm sàng. Mục tiêu: duy trì TC $> 20 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - Kiểm soát rối loạn đông máu: truyền huyết tương tươi đông lạnh, kết tủa lạnh cùng với tiểu cầu để ổn định rối loạn đông máu. Theo dõi lâm sàng và xét nghiệm đông máu.

3. Điều trị đặc hiệu làm giảm bạch cầu máu: sau khi hội chẩn bệnh viện Huyết học - Ung bướu

a. Hóa trị liệu

- Hướng dòng túy:
 - Hydroxyurea: chỉ định khi bạch cầu cao nhưng không triệu chứng lâm sàng và không thể áp dụng phác đồ tấn công. Liều $50 - 100 \text{ mg/kg/ngày}$ uống mỗi 4 - 6 giờ. Hydroxyurea làm giảm bạch cầu từ $50 - 80\%$ trong vòng $24 - 48$ giờ, ngưng khi BC $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.
 - Tác dụng phụ của hydroxyurea hiếm có và xuất hiện sau dùng thời gian kéo dài. Biến chứng hiếm gặp là sốt và rối loạn chức năng gan. Lưu ý Hydroxyurea cũng gây tăng lắc acid uric và kích hoạt hội chứng ly giải khói u, nên cần chú ý bù nước và theo dõi biến chứng ly giải khói u.

- Hướng dòng lympho:
 - Prednisone 60 mg/m²/ngày chia 2 - 3 lần hoặc Methylprednisolone liều tương đương (4 mg methylprednisolone = 5 mg prednisone)

b. Chiết tách bạch cầu (leukopheresis):

- Chỉ định: có triệu chứng lảng đọng BC và số lượng bạch cầu như sau:
 - Bạch cầu cấp dòng lympho có số bạch cầu ≥ 400 x10³/μL
 - Bạch cầu cấp dòng tủy có số bạch cầu ≥ 100 x10³/μL
 - Bạch cầu mãn dòng tủy có số bạch cầu ≥ 200 x10³/μL
- Chống chỉ định:
 - Bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào.
 - Xuất huyết não diện lớn.

IV. THEO DÕI

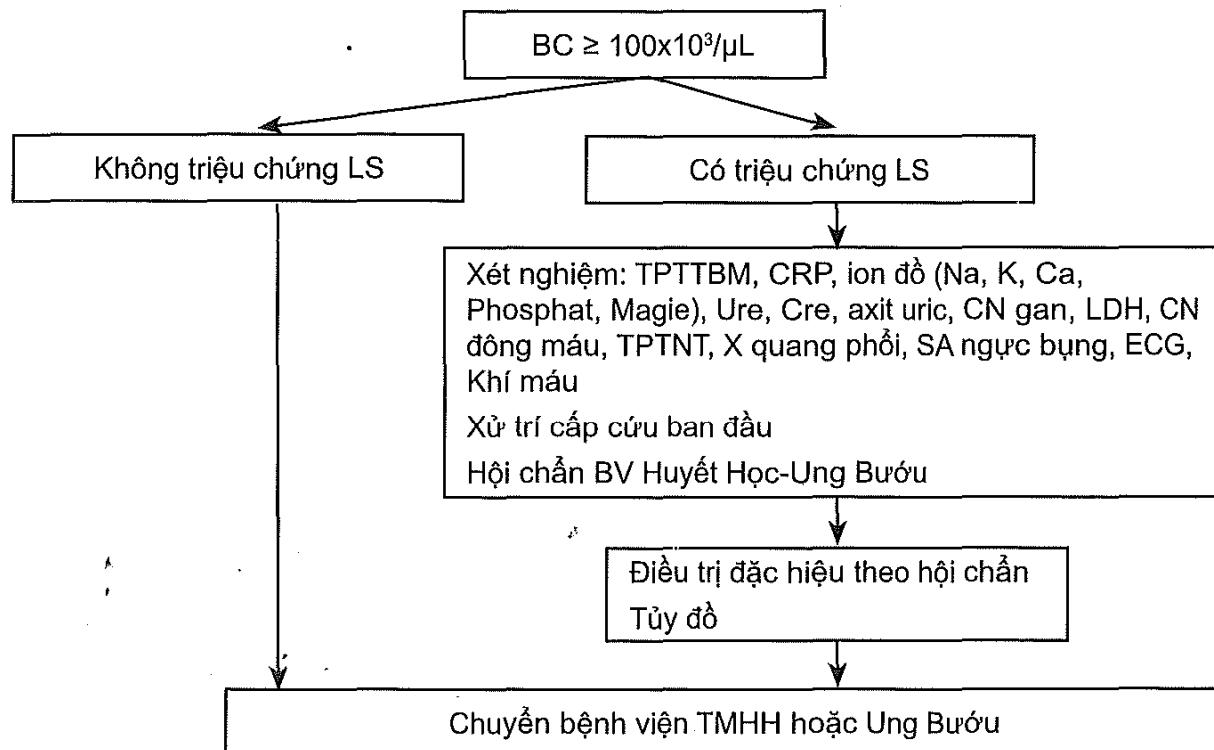
1. Lâm sàng

- Tri giác, sinh hiệu.
- Xuất nhập/24 giờ.

2. Cận lâm sàng

- Ion đồ máu (K, phospho, Calci), axit uric, urea, creatinine mỗi 6 giờ.
- Tổng phân tích tế bào máu mỗi 6 giờ.
- Tổng phân tích nước tiểu, tỷ trọng, pH nước tiểu mỗi ngày.
- ECG khi có tăng kali hay hạ Caci máu.

LƯU ĐỒ XỬ TRÍ



BỆNH KHÔNG GAMMA GLOBULIN MÁU LIÊN KẾT NHIỄM SẮC THỂ X

I. ĐỊNH NGHĨA

Bệnh không gamma globulin liên kết nhiễm sắc thể X (X-linked agammaglobulinia (XLA)) là một bệnh suy giảm miễn dịch tiên phát di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính X. Bệnh do khiếm khuyết phân tử dẫn truyền tín hiệu Burton tyrosine kinase (Btk) làm lympho B không phát triển và không sản xuất được kháng thể miễn dịch (immunoglobulin). Bệnh xuất hiện ở trẻ nam trong khoảng tuổi từ 3 - 18 tháng.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Hỏi bệnh

- Tuổi phát bệnh: thường xuất hiện sớm trong giai đoạn nhũ nhi.
- Tiền sử cá nhân:
 - Nhiễm trùng nặng, nhiễm trùng tái phát ở đường hô hấp, tiêu hóa, da.
 - Bệnh tự miễn.
 - Dị ứng.
 - Bệnh ác tính.
- Tiền sử gia đình có thể có người thân bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh.

2. Khám lâm sàng

- Khám toàn thân đánh giá phát triển thể chất (chiều cao, cân nặng), tìm các dấu hiệu nhiễm trùng.
- Các hạch ngoại biên hay amydan thường không to hoặc không có.
- Nhiễm trùng do vi khuẩn:
Bệnh nhân XLA dễ bị nhiễm các loại vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* và *Pseudomonas*.
 - Nhiễm trùng huyết, viêm xương tủy, viêm khớp nhiễm trùng, viêm màng não.
 - Nhiễm trùng đường hô hấp như viêm phổi, viêm tai giữa, viêm xoang.
 - Nhiễm trùng đường tiêu hóa.
 - Nhiễm trùng da và niêm mạc dưới dạng chốc lở, viêm mô tế bào, áp-xe và viêm da, loét niêm mạc.
- Nhiễm virus, nấm, ký sinh trùng.
- Bệnh tự miễn và tự viêm.

- Bệnh ác tính như bạch cầu cấp, ung thư hạch, ung thư đường tiêu hóa...

3. Cận lâm sàng

- Tổng phân tích tế bào máu.
- Định nhóm máu ABO bằng phương pháp Gelcard: không định được nhóm máu hoặc dương tính yếu.
- Điện di đậm đạm đánh giá nồng độ gamma globulin.
- Định lượng IgG, IgM, IgA: nồng độ kháng thể trong máu ngoại vi giảm dưới -2SD so với trẻ cùng lứa tuổi.
- Khảo sát dấu ấn miễn dịch quần thể tế bào lympho: số lượng tế bào lympho B CD19+ < 2%.
- Đột biến gen BTK.



4. Chẩn đoán xác định

- Bệnh nhân nam có nhiễm trùng tái diễn và số lượng tế bào lympho B CD19+ < 2%, số lượng lympho T bình thường.
- Nồng độ IgG, IgM và IgA ≤ - 2SD so với trẻ cùng lứa tuổi.
- Tìm thấy đột biến trên gen BTK.

5. Chẩn đoán có thể

- Bệnh nhân nam bị giảm hoặc không có gamma globulin có số lượng tế bào lympho B CD19+ < 2% và ít nhất một tiêu chuẩn sau:
 - Xuất hiện các đợt nhiễm trùng tái diễn trước 5 tuổi hoặc có tiền căn gia đình nam giới bên mẹ có số lượng tế bào lympho B CD19+ < 2%.
 - Nồng độ IgG, IgM và IgA ≤ - 2SD so với trẻ cùng lứa tuổi.
 - Định nhóm máu ABO bằng phương pháp Gelcard: không định được nhóm máu hoặc dương tính yếu.
 - Loại trừ các nguyên nhân khác gây giảm gamma globulin.

6. Chẩn đoán phân biệt

- Giảm gamma globulin thoảng qua ở nhũ nhi: xảy ra ở trẻ nhũ nhi, giảm gamma globulin và các kháng thể IgG, IgA và IgM trở về bình thường lúc 24 tháng tuổi. Đáp ứng kháng thể với chủng ngừa bình thường.
- Suy giảm miễn dịch thay đổi phô biến: IgG giảm, có thể kèm theo hoặc không giảm IgA và/hoặc IgM. Số lượng lympho B CD19+ thường bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ.
- Suy giảm miễn dịch phối hợp lympho B và T với giảm gamma globulin: giảm gamma globulin kèm theo giảm số lượng lympho B CD19+ và lympho T.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Thay thế globulin miễn dịch.
- Kiểm soát nhiễm trùng.
- Điều trị các bệnh lý đi kèm.

2. Thay thế globulin miễn dịch

- Đợt cấp nhiễm trùng:

Immunoglobulin 0,4 - 0,6 g/kg truyền tĩnh mạch/lần. Định lượng nồng độ IgG sau 24 giờ, nếu còn thấp có thể lặp lại lần 2.

- Điều trị duy trì: tuổi bắt đầu sử dụng là 12 tuần.

Nồng độ IgG cần đạt được là duy trì khoảng 500 - 800 mg/dL.

- Immunoglobulin 0,4 - 0,6 g/kg truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần.
- Các trường hợp sau đây cần xem xét chuyển sang dùng đường truyền dưới da với liều tương đương của đường tĩnh mạch và chia làm 2 cách mỗi 2 tuần hoặc chia làm 4 cách mỗi 1 tuần:
 - + Có phản ứng phụ nghiêm trọng khi dùng đường tĩnh mạch: viêm màng não vô trùng, co giật, huyết khối, suy thận, rối loạn nhịp tim nặng, tổn thương phổi cấp liên quan truyền máu (TRALI).
 - + Nhiễm trùng nặng (nhiễm trùng huyết, viêm màng não, viêm phổi nặng, áp-xe sâu) vẫn xảy ra kèm nồng độ IgG hoặc gamma globulin giảm so với tuổi khi đang dùng immunoglobulin truyền tĩnh mạch.

3. Điều trị nhiễm trùng

Chỉ định kháng sinh tùy thuộc vào từng nhiễm trùng cụ thể.

4. Điều trị các bệnh tự miễn/tự viêm và các bệnh ác tính

Điều trị tương ứng cụ thể các bệnh lý đi kèm này.

5. Điều trị hỗ trợ:

- Đảm bảo vệ sinh, phòng ngừa nhiễm trùng cho trẻ.
- Đồ ăn, thức uống phải đảm bảo sạch, hợp vệ sinh.
- Chống ngừa cho người thân trong gia đình chăm sóc trẻ để tránh mắc bệnh và lây cho trẻ bệnh.

IV. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

-
- Tái khám hàng tháng để điều trị thay thế immunoglobulin.
 - Đánh giá vị trí, tần suất, mức độ nặng, kéo dài của các đợt nhiễm trùng (nếu có) sau khi trẻ được điều trị thay thế định kỳ bằng immunoglobulin.
 - Đánh giá sự phát triển về chỉ số cơ thể: chiều cao, cân nặng, tình trạng sức khỏe chung.
 - Tiêu lượng tốt đối với bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị sớm với immunoglobulin định kỳ.

BỆNH KHÔNG GAMMA GLOBULIN MÁU LIÊN KẾT NHIỄM SÁC THỂ X

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Intravenous IgG được chỉ định điều trị thay thế do thiếu hụt kháng thể trong bệnh XI-A giúp giảm tỷ lệ mắc nhiễm trùng toàn thân nặng.	III	Khuyên cáo	<ul style="list-style-type: none"> - Prioritization of Evidence-Based Indications for Intravenous Immunoglobulin. J Clin Immunol (2013) 33:1033–1036 - Clinical, Immunological, and Molecular Analysis in a Large Cohort of Patients with X-Linked Agammaglobulinemia: An Italian Multicenter Study. Clin Immunol. 2002 Sep;104(3):221–30



BỆNH SUY GIẢM MIỄN DỊCH THAY ĐỔI PHỔ BIẾN

I. ĐẠI CƯƠNG

Suy giảm miễn dịch thay đổi phổ biến (*Common Variable Immunodeficiency - CVID*) là một rối loạn miễn dịch tiên phát gây ra do khiếm khuyết trong quá trình biệt hóa của lympho B dẫn đến giảm sản xuất các kháng thể.

Gọi là “phổ biến” do có thể gặp ở cả trẻ em lẫn người lớn. Gọi là “thay đổi” do có biểu hiện lâm sàng đa dạng tùy vào mức độ và loại kháng thể thiếu hụt khác nhau bao gồm nhiễm trùng tái diễn, bệnh phổi mạn, bệnh tự miễn, bệnh lý đường tiêu hóa và tăng nguy cơ mắc các bệnh ác tính.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. **Hỏi bệnh:** tìm các dấu hiệu cảnh báo của bệnh (Xem bài Tiếp cận bệnh lý suy giảm miễn dịch tiên phát ở trẻ em).

- Tuổi phát bệnh: thường sau 6 tuổi.
- Tiền sử cá nhân:
 - Tiền sử viêm xoang mạn, viêm tai giữa tái phát, viêm phổi tái phát, giãn phế quản, tiêu chảy kéo dài.
 - Tiền sử mắc các bệnh tự miễn, dị ứng như suyễn, dị ứng thức ăn, mề đay.
 - Tiền sử gia đình: có thể có hoặc không người mắc bệnh cảnh tương tự.

b. Khám lâm sàng

- Chậm phát triển thể chất.
- Các dấu hiệu nhiễm trùng đường hô hấp, bệnh phổi tắc nghẽn đường thở, ngón tay dùi trống.
- Các dấu hiệu nhiễm trùng tiêu hóa, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng.
- Các dấu hiệu dị ứng như mề đay, chàm, suyễn.
- Các biểu hiện bệnh tự miễn: viêm khớp dạng thấp thiểu niêm, lupus, viêm mạch máu, bạch biến, thiểu máu tán huyết miến dịch, xuất huyết giảm tiểu cầu miến dịch.
- Các biểu hiện của bệnh ác tính.

c. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm sàng lọc ban đầu:
 - Tổng phân tích tế bào máu: đánh giá các dòng tế bào máu.
 - Điện di protein.

- Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm trùng.
- Xét nghiệm chẩn đoán các thể bệnh lâm sàng như bệnh tự miễn, ác tính: tùy biểu hiện của từng thể bệnh mà chỉ định CLS phù hợp.
- Xét nghiệm chuyên sâu:
 - Định lượng IgG, IgM, IgA: IgG giảm, có thể kèm theo hoặc không giảm IgA và/hoặc IgM.
 - Khảo sát dấu ấn miễn dịch quần thể tế bào lympho nếu số lượng giảm: lympho B thường bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ.
 - Định lượng nồng độ kháng thể đối với vacxin protein (bạch hầu, uốn ván) và vacxin polysaccharide (phế cầu).

Nên làm đánh giá đáp ứng với cả hai loại chích ngừa vacxin protein và vacxin polysaccharide.

 - + Không có đáp ứng với vacxin protein và cả vacxin polysaccharide: bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng.
 - + Không có đáp ứng chỉ với vacxin polysaccharide: bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch không nặng nhiều.
- Xét nghiệm di truyền: Không bắt buộc phải có để chẩn đoán vì các biến thể khác nhau về di truyền chưa được xác định. Một số bệnh nhân có thể mang đột biến gen TAC1, BAFFR, NFKB2 hoặc ICOS.

2. Chẩn đoán xác định CVID: khi thỏa đủ các tiêu chuẩn sau:

- Giảm gamma globulin.
- Giảm IgG, có thể kèm theo hoặc không giảm IgA và/hoặc IgM.
- Còn hiện diện tế bào lympho B.
- Không hoặc giảm đáp ứng kháng thể với chủng ngừa 1 trong các vacxin bạch hầu, uốn ván hoặc phế cầu.
- Loại trừ tất cả trường hợp giảm gamma globulin khác.

3. Chẩn đoán có thể CVID

- Giảm gamma globulin.
- Loại trừ tất cả trường hợp giảm gamma globulin khác.

4. Chẩn đoán phân biệt

- a. Không có gamma globulin liên quan nhiễm sắc thể giới tính X: khởi phát sớm sau 6 tháng tuổi, giảm nặng gamma globulin và giảm tất cả các loại kháng thể, số lượng lympho B trong máu giảm nặng còn < 2%.
- b. Giảm gamma globulin thoáng qua ở nhũ nhi: xảy ra ở trẻ nhũ nhi, giảm gamma globulin và các kháng thể IgG, IgA và IgM, trở về bình thường lúc 24 tháng tuổi. Đáp ứng kháng thể với chủng ngừa bình thường.
- c. Giảm gamma globulin mắc phải:
 - Điều trị corticoid, rituximab, thuốc chống động kinh.
 - Các trường hợp mắt đạm do bỗng, bệnh lý đường tiêu hóa, giãn mạch bạch huyết ruột, hội chứng thận hư...



III. ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị

- Thay thế globulin miễn dịch.
- Điều trị nhiễm trùng.
- Điều trị các bệnh lý đi kèm.

1. Thay thế globulin miễn dịch

- Đợt cấp nhiễm trùng:

Immunoglobulin 0,4 - 0,6 g/kg truyền tĩnh mạch/lần. Định lượng nồng độ IgG sau 24 giờ, nếu còn thấp có thể lặp lại lần 2.

- Điều trị duy trì:

- Immunoglobulin truyền tĩnh mạch 0,4 - 0,6 g/mỗi 4 tuần.
- Immunoglobulin truyền dưới da:
 - + Chỉ định: xem bài Bệnh không gamma globulin máu liên kết nhiễm sắc thể X.
 - + Liều lượng: tương đương của đường tĩnh mạch và chia làm 2 cách mỗi 2 tuần hoặc chia làm 4 cách mỗi 1 tuần.

2. Điều trị nhiễm trùng

Lựa chọn kháng sinh tùy theo vị trí nhiễm trùng và kết quả xét nghiệm vi trùng học.

3. Điều trị các bệnh lý đi kèm

- Bệnh tự miễn: điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, thiếu máu tán huyết tự miễn, lupus đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp thiểu niên (xem phác đồ điều trị tương ứng).
- Bệnh dị ứng: điều trị mề đay, chàm, suyễn nếu có (xem phác đồ điều trị tương ứng).

IV. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

- Tái khám định kỳ mỗi 1-4 tuần để điều trị thay thế globulin miễn dịch.
- Theo dõi phát triển thể chất, các biểu hiện nhiễm trùng, chức năng hô hấp và phát hiện sớm các bệnh tự miễn, ác tính để điều trị.

Vấn đề	Mức độ chứng cớ	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Không chứng nếu là thủy đậu ở các bệnh nhân bị (SCMD) nặng,	III	Khuyến cáo	2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

HỘI CHỨNG WISKOTT- ALDRICH

I. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng Wiskott-Aldrich (Wiskott-Aldrich syndrome(WAS)) là một rối loạn di truyền trên nhiễm sắc thể X gây ra bởi đột biến gen mã hóa cho protein WAS (WASp). Biểu hiện của bệnh tùy thuộc vào vị trí đột biến gen, thường gồm 3 thể bệnh:

- Thể cổ điển (Classic WAS): thường đặc trưng bởi tam chứng: giảm tiểu cầu, viêm da cơ địa và nhiễm trùng tái diễn với biểu hiện nặng như nhiễm trùng do virus hoặc vi khuẩn, giảm tiểu cầu với kích thước nhỏ, chàm da nặng và/hoặc diễn tiến đến ác tính.
- Thể giảm tiểu cầu liên quan nhiễm sắc thể giới tính X (X-linked thrombocytopenia (XLT)): thường nhẹ hơn chỉ biểu hiện giảm tiểu cầu, chàm da và nhiễm trùng nhẹ.
- Thể giảm bạch cầu hạt liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính X (X-linked neutropenia (XLN)).

WAS là một hội chứng hiếm gặp chiếm tỷ lệ khoảng 1:100.000 trẻ sinh sống. Khoảng 50% bệnh nhân đột biến gen WAS có biểu hiện bệnh thể cổ điển, còn lại biểu hiện dạng XLT, rất ít có thể bệnh XLN.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Hỏi bệnh

- Tuổi phát bệnh: thường xuất hiện sớm trong giai đoạn nhũ nhi nhưng cũng tùy vào mức độ nặng của bệnh.
- Tiền sử cá nhân:
 - Nhiễm trùng nặng, nhiễm trùng tái phát ở đường hô hấp, tiêu hóa, da.
 - Viêm da cơ địa.
 - Xuất huyết da niêm.
 - Bệnh tự miễn.
 - Dị ứng.
 - Bệnh ác tính.
- Tiền sử gia đình: các anh em trai hoặc cậu có người mắc bệnh tương tự hoặc mất sớm không rõ nguyên nhân.

2. Khám lâm sàng

- Tìm dấu hiệu xuất huyết: xuất huyết dưới da đa hình thái, đa lứa tuổi, có thể kèm thêm xuất huyết niêm mạc (chảy máu mũi, chảy máu chân răng...) và

- xuất huyết nội tạng (tiểu máu, tiêu máu, xuất huyết não).
- Nhiễm trùng tái phát: thời điểm khởi phát, mức độ nặng, tần suất thay đổi tùy thuộc vào vị trí đột biến.
- Viêm da cơ địa (chàm da): thường biểu hiện nặng trong năm đầu tiên sau sinh.
- Giai đoạn muộn bệnh nhân có thể mắc các bệnh:
 - Bệnh tự miễn: gặp khoảng 26 - 70%, bao gồm: thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu hạt, viêm mạch máu nhỏ và lớn, viêm ruột, bệnh lý thận.
 - Bệnh ác tính: thường ở trẻ lớn với WAS cổ điển như lymphoma tế bào B (thường liên quan đến EBV), bạch cầu cấp.
- Phân độ nặng hội chứng WAS theo thang điểm Ochs:

Bệnh	XLN	iXLT	XLT		WAS cổ điển		
Điểm	0	< 1	1	2	3	4	5
Giảm tiểu cầu	-	-/+	+	+	+	+	-
Tiểu cầu nhỏ	-	+	+	+	+	+	-
Viêm da cơ địa	-	-	-	(+)	+	++	(+)/++
Suy giảm miễn dịch	-	-	-/+	(+)	+	+	(+)/+
Nhiễm trùng	-	-	-	(+)	+	++/++	(+)/++
Bệnh tự miễn và/hoặc ác tính	-	-	-	-	-	-	+
Giảm bạch cầu bẩm sinh	+	-	-	-	-	-	-

iXLT: giảm tiểu cầu từng đợt liên quan nhiễm sắc thể giới tính X (intermittent X-linked thrombocytopenia)

-: không có hoặc rất nhẹ

(+): mức độ nhẹ

+: mức độ trung bình

++: mức độ nặng

3. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm sàng lọc ban đầu:
 - Tổng phân tích tế bào máu: số lượng tiểu cầu giảm, kích thước nhỏ hơn bình thường. MPV nhỏ khoảng 3,8 - 5 fL, thay vì bình thường 7,1 - 10,5 fL.
 - Điện di protein.
 - Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm trùng.
- Xét nghiệm chẩn đoán các thể bệnh lâm sàng như bệnh tự miễn, ác tính, tình trạng dị ứng: tùy biểu hiện của từng thể bệnh mà chỉ định CLS phù hợp.
- Xét nghiệm chuyên sâu:
 - Định lượng IgA, IgG, IgM, IgE: IgG và IgM thấp hoặc bình thường, thường tăng IgA và IgE.

- Đánh giá đáp ứng kháng thể với một số vacxin (bạch hầu, uốn ván, phế cầu) có thể giảm.
- Khảo sát dấu ấn miễn dịch quần thể tế bào lympho: Số lượng các lympho dưới nhóm CD3, CD4, CD8, CD19, CD56: CD8 thường thấp, các lympho dưới nhóm khác có thể bình thường.
- Xét nghiệm di truyền: tìm đột biến gen WAS trên NST X, đây là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán hội chứng WAS, đồng thời là giúp tham vấn di truyền.

4. Chẩn đoán xác định WAS cổ điển

Trẻ nam, tiểu cầu < 70.000/mm³, kích thước nhỏ (< 7,5 fL) và có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

1. Đột biến vùng chứa gen WAS
2. Thiếu RNA thông tin WAS (mRNA) bằng kỹ thuật Northern blot
3. Thiếu protein WAS trong lympho bào
4. Các anh em trai hoặc cậu có tiểu cầu nhỏ và giảm tiểu cầu.

5. Chẩn đoán rất có thể WAS cổ điển

Trẻ nam, tiểu cầu < 70.000/mm³, tiểu cầu nhỏ (< 7,5fL) hay bệnh nam đã cắt lách vì giảm tiểu cầu và có kèm ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau

1. Chàm da
2. Kháng thể đáp ứng kém với kháng nguyên polysaccharide.
3. Nhiễm trùng tái phát nhiều lần
4. Bệnh tự miễn
5. Bệnh lymphoma, bạch cầu cấp hay bệnh ác tính khác

6. Chẩn đoán phân biệt

- Xuất huyết giảm tiểu cầu tiên phát (ITP): thường không xuất hiện sớm sau sinh và không có tính chất gia đình, xét nghiệm thấy số lượng tiểu cầu giảm nhưng kích thước tiểu cầu bình thường hoặc tăng. Bệnh nhân thường ít gặp các bệnh nhiễm trùng hoặc bệnh tự miễn.
- Các thể suy giảm miễn dịch tiên phát khác: hội chứng Omenn (chàm da, tăng eosinophil, tăng IgE, suy giảm miễn dịch kết hợp nặng), hội chứng IPEX (rối loạn điều hòa miễn dịch, bệnh đa tuyến nội tiết liên quan NST giới tính X (Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome))...
- Viêm da cơ địa: chàm da.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị triệu chứng: xuất huyết, viêm da cơ địa, nhiễm trùng.
- Liệu pháp miễn dịch.
- Điều trị dự phòng.
- Điều trị đặc hiệu: ghép tế bào gốc tạo máu hoặc liệu pháp gen.



2. Điều trị cụ thể

- Điều trị triệu chứng:
 - Điều trị nhiễm trùng: kháng sinh kết hợp phô rộng (xem bài Nhiễm trùng huyết).
 - Xuất huyết:
 - + Truyền tiểu cầu khi xuất huyết nặng (xuất huyết não và xuất huyết tiêu hóa).
 - + Truyền khối hồng cầu nếu mất máu nặng. Cắt lách nếu tình trạng chảy máu không đáp ứng với các điều trị thông thường.
 - Chàm da: Xem bài Viêm da cơ địa.
- Liệu pháp miễn dịch: truyền immunoglobulin
 - Chỉ định: bệnh nhân có giảm kháng thể hoặc đang trong tình trạng nhiễm trùng nặng.
 - Liều dùng:
 - + Đợt cấp: Immunoglobulin 0,4 - 0,6 g/kg truyền tĩnh mạch.
 - + Điều trị duy trì:
 - Immunoglobulin truyền tĩnh mạch 0,4 - 0,6 g/mỗi 4 tuần.
 - Immunoglobulin truyền dưới da: xem chỉ định trong bài Bệnh không gamma globulin máu liên kết nhiễm sắc thể X.
 - Liều dùng: tương đương của đường tĩnh mạch và chia làm 2 cách mỗi 2 tuần hoặc chia làm 4 cách mỗi 1 tuần.
- Điều trị dự phòng:
 - Dự phòng nhiễm trùng:
 - + Kháng sinh: trimethoprim-sulfamethoxazole ở trẻ nhỏ hơn 4 tuổi thay WAS cổ điển.
 - Liều dùng: 5 mg/kg/ngày dựa theo Trimethoprim.
 - + Kháng virus: Acyclovir đường uống.
 - Liều dùng: 60 - 80 mg/kg/ngày chia 2 - 3 lần/ngày ở trẻ < 40 kg.
 - + Các chế phẩm máu nên được tia xạ trước khi truyền cho bệnh nhân chuẩn bị ghép tế bào gốc tạo máu.
 - + Tiêm phòng vaccine phế cầu cho trẻ dưới 2 tuổi.
 - + Theo dõi phát hiện sớm các biến chứng bệnh tự miễn hoặc bệnh lý ác tính.
- Điều trị đặc hiệu:
 - Ghép tế bào gốc tạo máu: là biện pháp điều trị đặc hiệu cho bệnh nhân WAS. Ghép tế bào gốc càng sớm càng tốt nếu có người cho phù hợp.
 - Liệu pháp gen: hiện nay còn đang nghiên cứu.

Vấn đề	Mức độ chứng cớ	Mức độ Khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Ghép tủy bao gốc tạo máu: là biện pháp điều trị đặc hiệu cho bệnh nhân WAS.	III	Khuyên cáo	- Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. <i>Blood</i> . 2008 Jan 1;111(1):439-45



GIẢM BẠCH CẦU HẠT TRUNG TÍNH BẨM SINH

I. ĐẠI CƯƠNG

- Giảm bạch cầu hạt trung tính (BCHTT) là sự suy giảm số lượng tuyệt đối bạch cầu hạt trung tính ở máu ngoại vi.
- Giảm Bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh là giảm bạch cầu hạt trung tính nặng xuất hiện sớm từ mới sinh nguyên nhân do di truyền như: hội chứng Kostmann (đột biến HAX1), hội chứng Shwachman - Diamond (SDS), giảm bạch cầu hạt trung tính chu kỳ (mỗi 3 tuần, kéo dài 3 - 6 ngày)...

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Tuổi phát bệnh: thường xuất hiện sớm từ sau sinh.
- Tiền sử cá nhân: nhiễm trùng rốn cấp tính nặng, nhiễm khuẩn nặng, viêm vùng hầu họng, đau răng, viêm tai giữa, nhiễm trùng hô hấp, viêm mô tế bào, nhiễm trùng da, đa số do *Staphylococci* và *Streptococci*. Loét miệng và viêm nướu hầu hết biểu hiện trong 2 năm đầu tiên.
- Tiền sử gia đình có người cùng mắc bệnh hoặc có vấn đề tương tự, gia đình kết hôn cận huyết.

b. Khám lâm sàng: khám toàn thân để đánh giá phát triển thể chất, các biểu hiện nhiễm trùng.

- Các dấu hiệu nhiễm trùng ở họng, viêm tai giữa, nhiễm trùng hô hấp, viêm mô tế bào, nhiễm trùng da, nhiễm trùng huyết.
- Các dấu hiệu đặc biệt gợi ý giảm BCHTT bẩm sinh của các thể bệnh khác nhau:
 - Chậm phát triển thể chất, cơ thể không cân xứng.
 - Lùn, chi ngắn.
 - Tóc ít, thưa, thiếu sần.
 - Bạch tạng ở da và mắt.
 - Dấu hiệu của bệnh lý thần kinh ngoại biên.
 - Giảm trương lực cơ kèm đầu nhỏ, mắt khả năng hoạt động về nhận thức.
 - Gan, lách to.
 - Dị tật bẩm sinh tim, cơ quan tiết niệu sinh dục và rối loạn thần kinh.
 - Bệnh cơ xương, bệnh cơ tim giãn nở.

c. Cận lâm sàng

Tổng phân tích tế bào máu

- Bạch cầu hạt trung tính giảm so với tuổi.

Tiêu chuẩn xác định giảm số lượng bạch cầu hạt trung tính: thay đổi tùy theo lứa tuổi:

Sơ sinh	: $< 2,5 \times 10^9/L$
2 tháng đến 1 tuổi	: $< 2,0 \times 10^9/L$
Trên 1 tuổi	: $< 1,5 \times 10^9/L$

Phân loại mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính:

Nặng	: $< 0,5 \times 10^9/L$
Trung bình	: $0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$
Nhẹ	: $1,0 - 1,5 \times 10^9/L$

- Cần xem lại kết quả đã có trước đó của bệnh nhân để xem thời điểm giảm bạch cầu trung tính. Nhóm bệnh nhân giảm BCHTT nặng do đột biến gen: ELANE, HAX1 hoặc G6PC3 trước khi điều trị G-CSF thường ít khi BCHTT $> 0,5 \times 10^9/L$ kể cả khi đang bị nhiễm trùng.
- Số lượng tế bào lympho bình thường hoặc thậm chí tăng, số lượng bạch cầu đơn nhân tăng.
- Công thức máu cần được kiểm tra 1 - 2 lần/tuần trong 2 - 3 tuần ở những trẻ có giảm bạch cầu hạt trung tính kéo dài để chẩn đoán chính xác (phát hiện các trường hợp giảm bạch cầu hạt chu kỳ, loại trừ các trường hợp giảm bạch cầu hạt trong giai đoạn nhiễm trùng).
- Khi bệnh nhân có biểu hiện giảm BCHTT trong bệnh cảnh suy đa tạng, tiêu chảy, hội chứng kém hấp thu, chậm phát triển... cần xét nghiệm lại tổng phân tích tế bào máu sau khi trẻ đã thuyên giảm.

d. tuy đồ

- Chỉ định:
 - Giảm 1 - 2 dòng tế bào máu còn lại.
 - Giảm đơn thuần BCHTT kèm loại trừ tất cả các nguyên nhân khác (bệnh lý tự miễn, nhiễm trùng, thuốc...)
- Mục đích làm tuy đồ: chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý về huyết học gây giảm BCHTT: bạch cầu cấp, loạn sản tủy, suy tủy.

Kết quả phân tích tủy xương cho thấy dòng tế bào bạch cầu hạt ngừng tăng trưởng.

e. Phân tích gen

Có hơn 20 gen liên quan giảm BCHTT bẩm sinh trong đó thường gấp nhất là gen ELANE, HAX1, WAS, SBDS, G6PC3...

25% số ca giảm BCHTT bẩm sinh không tìm thấy đột biến gen.

Chỉ định: tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán giảm BC hạt trung tính bẩm sinh đều được xem xét chỉ định xét nghiệm gen.

- Mục đích:
 - Đánh hướng điều trị (ghép tế bào gốc tạo máu, tiêm lượng).
 - Tham vấn di truyền.



- Các đột biến gen thường gặp và kiểu hình tương ứng:
 - Đột biến gene ELANE: khi bệnh nhân không có các bất thường bẩm sinh hoặc các dấu hiệu lâm sàng khác đi kèm ngoài tình trạng nhiễm trùng do giảm BCHTT. Đột biến thường gây giảm BCHTT bẩm sinh hoặc giảm bạch cầu trung tính chu kỳ.
 - Đột biến HAX1: gây ra hội chứng Kostmann, thường gặp ở trẻ là con của cha mẹ kết hôn cận huyết.
 - Đột biến SBDS: gây ra hội chứng Shwachman - Diamond, thường xuất hiện từ giai đoạn sơ sinh có giảm bạch cầu trung tính và triệu chứng ở đường tiêu hóa, bất thường hệ xương, chậm phát triển tâm thần.
 - Đột biến gen TAZ: gây ra hội chứng Barth, trẻ thường có giảm bạch cầu trung tính kèm theo khó thở và các triệu chứng suy tim.
 - Đột biến G6PC3: trẻ có giảm bạch cầu trung tính nặng kèm theo dị tật niệu sinh dục hoặc tim mạch.
 - Đột biến WAS: giảm bạch cầu hạt liên quan nhiễm sắc thể giới tính X.

2. Chẩn đoán xác định

- Bệnh sử gợi ý.
- Giảm BCHTT ở máu ngoại vi.
- Tuỷ đồ ngừng tăng trưởng dòng bạch cầu hạt.
- Có đột biến gen gây bệnh (tùy điều kiện thực tế).

3. Chẩn đoán phân biệt

- Giảm BCHTT mặc phải (thuốc, nhiễm trùng, nhiễm độc, bệnh tự miễn, bệnh ác tính).
- Hội chứng WHIM (mụn cóc, giảm gammaglobulin máu, nhiễm trùng, giảm huy động bạch cầu (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis)).
- Hội chứng Chediak Higashi (bạch tạng mắt da, bệnh lý thận kinh ngoại biên tiến triển, giảm BCHTT, thường tiến triển thành hội chứng thực bào máu).

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Cách ly - kiểm soát nhiễm trùng.
- Điều trị biến chứng nhiễm trùng.
- Kích thích nâng số lượng bạch cầu hạt (khi có chỉ định).
- Điều trị nguyên nhân.
- Điều trị dự phòng.

2. Điều trị cụ thể

2.1. Cách ly - kiểm soát nhiễm trùng

Nằm phòng cách ly khi đang nhiễm trùng nặng, hạn chế thăm bệnh.

2.2. Điều trị biến chứng nhiễm trùng:tùy vào vị trí nhiễm trùng và tác nhân (xem các phác đồ tương ứng).

2.3. Kích thích nâng số lượng bạch cầu hạt

G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor): yếu tố kích thích tạo dòng hạt, là một glycoproteine thuộc nhóm huyết thanh và globulin miễn dịch, có tác dụng điều hòa sự sản xuất và phóng thích các bạch cầu đa nhân trung tính có chức năng từ tủy xương.

- Chỉ định: bệnh nhân đã được xác định rõ là giảm BCHTT nặng bẩm sinh hoặc giảm BCHTT chu kỳ.
- Chống chỉ định:
 - Bệnh nhân dị ứng với sản phẩm và thành phần của thuốc.
 - Thận trọng trong các bệnh lý ác tính liên quan dòng tủy (loạn sinh tủy, bạch cầu cấp dòng tủy, bạch cầu mạn dòng tủy).
- Mục tiêu điều trị: duy trì BCHTT trong máu $> 1,0 \times 10^9/L$.
- Liều dùng:
 - Liều khởi đầu và dò liều: tiêm dưới da bắt đầu với liều $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ mỗi ngày, kiểm tra BCHTT mỗi 3 - 5 ngày, nếu chưa đạt mục tiêu thì tăng thêm $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ mỗi lần, tối đa tổng liều là $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$.
 - Sau khi dò ra liều phù hợp duy trì BCHTT $> 1,0 \times 10^9/L$ thì dùng duy trì liều đó hằng ngày và kiểm tra xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu 2 - 3 tháng/lần để theo dõi số lượng BCHTT và điều chỉnh liều khi cần thiết.
- Bệnh nhân được coi là "kém đáp ứng" nếu liều lượng G-CSF $> 25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ và BCHTT $< 0,5 \times 10^9/L$ và "không đáp ứng" nếu liều G-CSF $> 50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$. Những bệnh nhân này ít nhất phải được xem xét ghép tế bào gốc tạo máu.
- Tác dụng phụ và hướng xử trí:
 - Tăng sinh tế bào ác tính (in vitro) nên cần thận trọng khi dùng ở bệnh ác tính liên quan dòng tủy.
 - Loãng xương: theo dõi mật độ xương khi dùng G-CSF kéo dài trên 6 tháng.
 - Đau xương, cơ bắp hoặc đau khớp: có thể kiểm soát bằng thuốc giảm đau thông thường.
 - Giảm huyết áp thoáng qua không cần điều trị
 - Tăng LDH, ALP, acid uric mức độ nhẹ cho đến trung bình và thường tự hồi phục.

2.4. Điều trị nguyên nhân

Điều trị

Ghép tế bào gốc

- Chỉ định:
 - Nên thực hiện sớm ở bệnh nhân đột biến gen GCSFR hoặc đột biến Gly185Arg trên gen ELANE vì nguy cơ nhiễm trùng huyết và tiến triển ung thư máu cao.
 - Bệnh nhân không đáp ứng với điều trị G-CSF.
 - Bệnh nhân giai đoạn tiến triển bạch cầu cấp (AML) hoặc rối loạn sinh tủy (MDS).

2.5. Điều trị dự phòng

- Điều trị dự phòng tránh nguy cơ loãng xương khi dùng G-CSF trên 6 tháng.
- Kháng sinh dự phòng: trimethoprim-sulfamethoxazole.



IV. THEO DÕI

- Bệnh nhân giảm BCHTT nặng cần phải chăm sóc vệ sinh, cách ly nguồn lây các bệnh truyền nhiễm.
- Chăm sóc nha khoa đặc biệt quan trọng để ngăn ngừa sự xâm nhập của vi khuẩn bên dưới đường viền răng, tránh viêm quanh răng dai dẳng.
- Dinh dưỡng tốt có thể giúp giảm nguy cơ nhiễm trùng.
- Theo dõi dài hạn quan trọng nhất là phát hiện các biến chứng huyết học dài hạn như nguy cơ phát triển bạch cầu cấp, rối loạn sinh tửy.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
G-CSF là phương pháp điều trị lựa chọn đầu tiên ở bệnh nhân bị giảm BCHTT bẩm sinh nặng hoặc giảm bạch cầu hạt chu kỳ	II	Khuyến cáo	A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia (1993), Blood, 81: 2496– 2502

BỆNH TỰ VIÊM

I. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh tự viêm là nhóm đa dạng về kiểu gen nhưng có chung kiểu hình lâm sàng điển hình gồm những đợt sốt tái đi tái sốt, phát ban, viêm thanh mạc, hạch to và triệu chứng liên quan hệ cơ xương khớp. Cơ chế bệnh sinh chính liên quan đến hệ miễn dịch tự nhiên là do rối loạn điều hòa inflammasome và sản xuất IL1 quá mức dẫn đến biểu hiện viêm toàn thân tái đi tái lại. Trong bệnh tự viêm không có hiện tượng tự hoạt hóa lympho T và không sinh bệnh qua cơ chế kháng nguyên kháng thể.

Bệnh tự viêm chia làm hai nhóm: đơn gen như (thường gặp nhất là sốt Địa Trung Hải (FMF: familial Mediterranean fever), hội chứng tăng IgD (HIDS: hyperimmunoglobulin D syndrome), hội chứng chu kỳ liên quan thụ thể yếu tố hoại tử u (TRAPS: tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome), hội chứng chu kỳ liên quan cryopyrin (CAPS: cryopyrin - associated periodic syndrome)... và đa gen như gout, hội chứng Schnitzler, Behcet, viêm khớp tự phát thiếu niên thể toàn thân...).

II. CHẨN ĐOÁN

Chủ yếu tập trung về nhóm bệnh tự viêm đơn gen.

1. Công việc chẩn đoán

a. **Hỏi bệnh:** tuổi khởi phát các đợt viêm, thời gian kéo dài đợt viêm, các triệu chứng liên quan (viêm thanh mạc, hạch, đau cơ, đau khớp, viêm khớp, đau bụng, đau ngực, đau đầu, triệu chứng ở mắt, hệ thần kinh trung ương, phát ban), thành viên trong gia đình có triệu chứng tương tự.

b. Khám lâm sàng

- Theo dõi nhiệt độ trong ngày, tuần, tháng để tìm ra tính chất chu kỳ.
- Cần loại trừ các triệu chứng của nhiễm trùng đặc biệt là lao, bệnh máu ác tính.
- Khám mắt: tìm dấu hiệu phù gai thị, phù nhăn cầu.
- Đo thính lực.

- Hạch và lách có thể to.
- Tìm dấu hiệu thoái hóa bột thứ phát ở gan, thận, tim, đường tiêu hóa, lách...

c. **Cận lâm sàng**

- Tổng phân tích tế bào máu.
- Phản ứng viêm: CRP, tốc độ lắng máu, Amyloid A huyết thanh (SAA) tăng trong giai đoạn sốt và về bình thường khi hết sốt.
- Xét nghiệm nhiễm trùng: cấy máu, cấy dịch viêm, huyết thanh chẩn đoán tác nhân nhiễm trùng. Lưu ý bệnh: lao, HIV, EBV...
- Tổng phân tích nước tiểu, lưu ý khi protein niệu dương tính cho biết hội chứng thận hư do thoái hóa bột.
- Chọc dò tủy sống: chỉ định khi sốt kéo dài hoặc có biểu hiện thần kinh.
- Chẩn đoán hình ảnh tùy theo lâm sàng:
 - X quang xương khi có bất thường xương, khớp.
 - Siêu âm ngực, bụng, khớp khi nghi viêm thanh mạc.
 - Cộng hưởng từ khi có bất thường thần kinh, da.
- Chỉ định sinh thiết thận khi có protein niệu dương tính và cholesterol máu tăng.
- Sinh thiết da khi có sang thương da mạn tính, tái phát.
- Đo nồng độ mevalonic acid nước tiểu (nếu thực hiện được) ở bệnh nhân nghi ngờ HIDS.
- Xét nghiệm gen: chỉ thực hiện ở một số bệnh tự viêm phổi biến (xem bảng phân nhóm bên dưới).

2. Chẩn đoán xác định bệnh tự viêm thường gặp nhất ở bệnh nhân sốt chu kỳ: Sốt Địa Trung Hải (FMF) theo tiêu chuẩn Tel Hashomer:

a. **Tiêu chuẩn chính**

- Sốt tái diễn kèm theo viêm thanh mạc (viêm phúc mạc, viêm bao hoạt dịch, viêm màng phổi).
- Thoái hóa bột thể amyloid A mà không kèm bệnh lý trước đó.
- Đáp ứng tốt với colchicine.

b. **Tiêu chuẩn phụ**

- Sốt tái diễn không kèm theo viêm thanh mạc.
- Hồng ban dạng sẩn.
- Bổ mề hoặc anh chị em ruột được chẩn đoán FMF.

Chẩn đoán xác định: khi có 2 tiêu chuẩn chính hoặc 1 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ.

Chẩn đoán có thể: khi có 1 tiêu chuẩn chính và 1 tiêu chuẩn phụ → cần chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm gen.

3. Phân loại các bệnh tự viêm đơn gen thường gặp

Hội chứng	Lâm sàng	Thời gian đợt viêm	Kiểu di truyền	Gene	Điều trị	Nguy cơ thoái hóa bột
FMF	Viêm thanh mạc Viêm khớp Ban da	< 72 giờ	Di truyền lặn	MEFV	Colchicine Ức chế IL1	+++
HIDS	Viêm hạch Ban Viêm khớp Đau đầu Khởi phát sau chích ngừa	3 - 5 ngày	Di truyền lặn	MVK	Prednisone Etanercept Ức chế IL1 Kháng IL6	-
TRAPS	Đau cơ Viêm thanh mạc Phù nhan cầu Hồng ban di chuyển	7 - 10 ngày	Di truyền trội	TNFRSF1A	Prednisone Etanercept Ức chế IL1 Kháng IL6	++
CAPS						
FCAS	Mề đay, đau khớp	< 24 giờ	Di truyền trội	NLRP3	Tránh lạnh	-
MWS	Mề đay Viêm khớp Đau đầu Mất thính lực	5-7 ngày	Di truyền trội	NLRP3	Ức chế IL1	++
NOMID	Mề đay Viêm khớp Đau đầu Giảm thính lực Phù gai thị Thay đổi về xương	Liên tục	Di truyền trội	NLRP3	Ức chế IL1	+

FCAS = familial cold autoinflammatory syndrome (Hội chứng tự viêm liên quan nhiệt độ lạnh thể gia đình)

MWS = Muckle-Wells syndrome (Hội chứng Muckle-Wells)

NOMID = neonatal-onset multisystemic inflammatory disorder (Hội chứng viêm đa cơ quan khởi phát ở sơ sinh)

4. Chẩn đoán phân biệt

- Một số bệnh tự viêm đơn gen khác hiếm gặp hơn và triệu chứng sốt không nổi bật: DIRA (Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist-thiếu chất đối kháng thụ thể IL1 gồm mụn mủ, cốt tủy viêm đa ổ khởi phát sớm), hội chứng PAPA (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne - viêm khớp, viêm da hoại tử, mụn trứng cá chu kỳ), hội chứng Majeed (sốt, cốt tủy viêm đa ổ kéo dài, thiếu máu, bóng nước mặt, cổ, lưng gây đau), hội chứng Blau (u hạt, viêm khớp, viêm màng bồ đào), hội chứng PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis - sốt, loét miệng, viêm họng và hạch chu kỳ), hội chứng CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature- viêm da tăng bạch cầu đa nhân trung tính không điển hình, loạn dưỡng lipid và tăng thân nhiệt).
- Hội chứng Schnitzler: hội chứng tự viêm mắc phải gồm mề đay mạn tính, tăng đơn dòng IgM, triệu chứng kèm theo gồm đau xương, tăng sinh hệ xương, đau khớp, hạch to và sốt tái đi tái lại.
- Viêm khớp tự phát thiều niên thể toàn thân.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

Kháng viêm trong giai đoạn cấp tính.

Ngừa biến chứng thoái hóa bột.

2. Điều trị thuốc

- *Colchicine:*
 - Chỉ định: sốt Địa Trung Hải.
 - Cách dùng: bắt đầu sớm ngay khi chẩn đoán FMF và uống suốt đời nếu có đáp ứng điều trị thử.
 - < 5 tuổi: ≤ 0,5 mg/ngày.
 - 5 - 10 tuổi: 0,5 - 1 mg/ngày.
 - > 10 tuổi: 1- 1,5 mg/ngày.
 - Giảm liều khi có tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, gan, thận.
 - Các dạng bệnh tự viêm khác tham khảo bảng phân loại.
- *Kháng viêm corticosteroid:*
 - Chỉ định: trong HIDS và TRAPS.
 - Cách dùng: methylprednisolone 10 - 30 mg/kg (tối đa 1g) TMC chia 2 lần/ngày trong 1 - 3 ngày (trong giai đoạn nặng, cấp tính) rồi chuyển qua đường uống prednisolone 2 mg/kg chia 2 lần/ngày, giảm liều dần mỗi 5-7 ngày, ngưng thuốc khi hết tất các triệu chứng.

- Chất sinh học:

- Chất ức chế IL1 (anakinra).

Chỉ định:

- + FMF không đáp ứng colchicine.
- + HIDS, TRAPS không đáp ứng corticosteroid, Etanercept.
- + MWS, NOMID.

Cách dùng: 1 - 2 mg/kg (tối đa 100 mg) tiêm dưới da 1 lần/ngày ngay khi khởi phát triệu chứng, ngưng khi hết tất cả các triệu chứng.

- Chất ức chế TNF (etanercept).

Chỉ định: HIDS, TRAPS không đáp ứng corticosteroid.

Cách dùng: 0,4 mg/kg tiêm dưới da 2 lần/tuần hoặc 0,8 mg/kg tiêm dưới da 1 lần/tuần, ngưng khi hết tất cả các triệu chứng.



IV. THEO DÕI

- Tác dụng phụ của thuốc:

- Colcichine: tiêu chảy, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, chức năng gan thận.
- Corticosteroid: suy tuyến thượng thận, loãng xương, teo cơ, phù, tăng huyết áp, tiểu đường...
- Anakinra: nhiễm trùng, phản ứng tại chỗ chích, đau, nguy cơ chuyển ác tính (rất thấp).
- Etanercept: nhiễm trùng, phản ứng chỗ chích, rối loạn hủy myelin, ANA dương tính, nguy cơ chuyển ác tính (rất thấp).

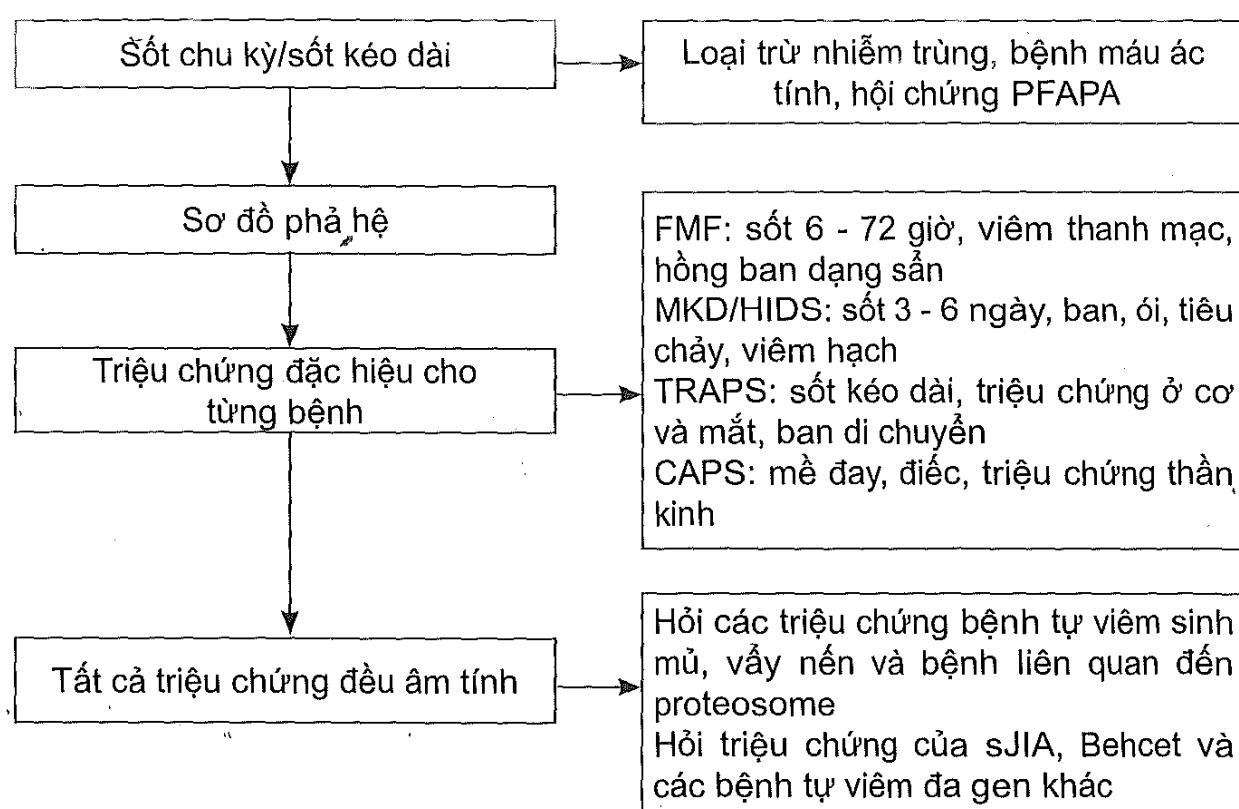
- Tái khám:

- Mỗi 2 - 4 tuần với FMF tùy tình trạng đáp ứng thuốc.
- Mỗi tuần với HIDS, TRAPS, MWS, NOMID trong giai đoạn cấp tính để chỉnh liều thuốc và đánh giá đáp ứng điều trị, mỗi 4 tuần ngoài giai đoạn cấp tính (đã ngưng thuốc) để tầm soát biến chứng.

- Theo dõi:

- Theo dõi hiệu quả điều trị dựa trên phản ứng viêm CRP, tốc độ lắng máu, SAA.
- Tầm soát thoái hóa bột ở gan, thận, tim, đường tiêu hóa, lách, trong đó tiểu đạm là dấu hiệu sớm của thoái hóa bột ở thận.

V. LƯU ĐỘ TIẾP CÂN BỆNH TỰ VIÊM



Vấn đề	Mức độ chứng cớ	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Colchicine có hiệu quả trong hầu hết các bệnh tự viêm như FMF, TRAPS, HIDS, PAPA, Behcet, gout, viêm khớp tự phát, thiếu niêm thể toàn thân.	I	Mạnh	EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016 Apr;75(4):644-51

BỆNH SUY GIẢM MIỄN DỊCH KẾT HỢP NẶNG

I. ĐỊNH NGHĨA

Suy giảm miễn dịch kết hợp nặng (Severe combined immunodeficiency (SCID)) là bệnh lý di truyền gây rối loạn phát triển chức năng tế bào lympho T và/hoặc kết hợp lympho B và/hoặc tế bào diệt tự nhiên (natural killer, NK).

SCID biểu hiện bệnh rất sớm từ 2 - 4 tháng tuổi, bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng, có thể kèm bệnh tự miễn, bệnh tự viêm, tăng sinh hạch và tử vong cao trong hai năm đầu đời nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi: tìm các dấu hiệu cảnh báo của bệnh

- Tuổi phát bệnh: xuất hiện sớm từ 2 - 4 tháng tuổi.
- Tiền sử cá nhân:
 - Nhiễm trùng nặng sau tiêm ngừa BCG hay tiêm chủng các vaccine sống khác như rotavirus, bại liệt.
 - Tiêu chảy kéo dài.
 - Viêm phổi tái phát hay viêm phổi do *Pneumocystis*.
- Tiền sử gia đình: có người bị bệnh nhiễm trùng nặng và tử vong sớm dưới hai tuổi. Cha mẹ kết hôn cận huyết.

b. Khám lâm sàng

- Tổng trạng suy kiệt, sụt cân.
- Nấm miệng kéo dài.
- Nhiễm trùng nặng và lan tỏa như viêm phổi nặng, nhiễm trùng huyết mà không thấy tăng sinh hạch lympho.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Xét nghiệm sàng lọc ban đầu: xem thêm bài Tiếp cận suy giảm miễn dịch tiên phát. Lưu ý giảm tế bào lympho:
 - Sơ sinh: < 2.200/ μ L
 - Trẻ < 5 tuổi: < 2.500/ μ L
 - Trẻ > 5 tuổi: < 1.500/ μ L
- + Xét nghiệm tìm tác nhân nhiễm trùng: siêu vi (HIV, CMV, EBV, *Herpes simplex*), lao, *Salmonella*, nấm (*Pneumocystis jirovecii*, *Candida*, *Aspergillus*....)

- + X quang lồng ngực: Lưu ý khi tồn thương phổi dạng mô kẽ (nhiễm *Pneumocystis jirovecii*) và không thấy bóng tuyến úc.
- Xét nghiệm miễn dịch
 - Định lượng IgG, IgM, IgA, IgE: nồng độ các kháng thể giảm thấp (ngoại trừ IgG không giảm trong giai đoạn < 4 tháng tuổi).
 - Phân tích dấu ấn miễn dịch bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy (flow cytometry) quần thể tế bào lympho và diệt tự nhiên (T CD3, T CD4, T CD8, NK, B CD19, CD45 RO, CD45RA, TCR αβ+, TCR γδ+, CD56+, CD16+).
- Xét nghiệm di truyền tìm đột biến các gen gây bệnh SCID.

2. Chẩn đoán SCID: theo Hiệp Hội Điều Trị Suy Giảm Miễn Dịch Tiên Phát -2014 (PIDTC - The Primary Immunodeficiency Treatment Consortium).

a. SCID thể điển hình: khi

- Số tế bào T thấp (T CD3 < 300/μL) VÀ chức năng tế bào T rất thấp (< 10% giới hạn dưới của bình thường) khi khảo sát đáp ứng với phytohemagglutinin (PHA); HOẶC
- Có sự hiện diện của tế bào T từ mẹ.

b. SCID thể không điển hình

- **SCID nhẹ (Leaky):** bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sau
 - Tế bào T CD3 giảm theo tuổi:
 - + Dưới 2 tuổi: < 1.000/μL.
 - + 2 - 4 tuổi: < 800/μL.
 - + Trên 4 tuổi: < 600/μL.
 - Không có tế bào T của mẹ.
 - Chức năng tế bào T thấp < 30% so với bình thường (đo bằng PHA).
- **Hội chứng Omen**
 - Phát ban toàn thể.
 - Không có tế bào T của mẹ.
 - Có tế bào T CD3 ≥ 300/μL.
 - Sự tăng sinh của tế bào T giảm hay mất (< 30% so với bình thường).
 - HOẶC có ít nhất 4/10 tiêu chuẩn, trong đó bắt buộc có 1 tiêu chuẩn chính:

Tiêu chuẩn chính	Tiêu chuẩn phụ
<ul style="list-style-type: none"> - Trên 80% tế bào CD3+ hay CD4+ là CD45RO+ - Sự tăng sinh của tế bào T đối với PHA < 30% giới hạn bình thường - Đáp ứng tăng sinh của phản ứng hỗn hợp lymphocyte giảm < 30% trị số bình thường - Xác định có đột biến gen gây SCID 	<ul style="list-style-type: none"> - Gan to - Lách to - Hạch to - Tăng IgE - Tăng số lượng bạch cầu ái toan - Hiện diện oligoclonal T cells (tế bào T (l) dòng) khi đo độ dài của CDR3 hay tế bào dòng chảy

- **Loạn sản lưới (Reticular Dysgenesis - RD)**

- Tế bào T CD3 rất thấp hay mất ($< 300/\mu\text{L}$).
- Chức năng tế bào T rất thấp ($< 10\%$ giới hạn dưới của trị số bình thường).
- Giảm bạch cầu đa nhân trung tính rất nặng (số lượng tuyệt đối $< 200/\mu\text{L}$).
- Điều tiếp nhận và/hoặc giảm sản bạch cầu hạt tại tủy xương, và/hoặc đột biến gen AK2.

c. Phân loại theo kiểu đột biến gen - kiểu hình (IUIS2017): xem phần Phụ lục

d. Chẩn đoán phân biệt các trường hợp có tế bào lympho T giảm

- **Suy dinh dưỡng trầm trọng:** xét nghiệm tế bào lympho và kháng thể globulin máu trở về bình thường sau điều trị ổn định suy dinh dưỡng.
- **Nhiễm HIV/AIDS:** chẩn đoán xác định PCR HIV, tế bào T CD8 cao.



III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị nhiễm trùng.
- Điều trị dự phòng: liệu pháp miễn dịch và kháng sinh phòng ngừa khi chưa được ghép tế bào gốc tạo máu (tham khảo bài Tiếp cận SGMDTP).
- Điều trị hỗ trợ.
- Điều trị đặc hiệu: ghép tế bào gốc tạo máu.

2. Điều trị cụ thể

- **Điều trị nhiễm trùng hiện mắc:** cần điều trị kịp thời bằng kháng sinh, kháng nấm theo tác nhân và vị trí phát hiện (tham khảo bài Tiếp cận SGMDTP). Thời gian điều trị cần kéo dài vì cơ địa có đáp ứng kém.
- **Điều trị hỗ trợ**
 - Chế phẩm máu cần được chiết xạ, không có CMV.
 - Nuôi ăn qua ống thông khi suy kiệt.
 - Cách ly bệnh nhân.

IV. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

Tái khám mỗi tháng để truyền immunoglobulin và kiểm tra công thức máu, sinh hóa trong thời gian đầu phát bệnh để khảo sát nồng độ IgG đạt được.

Kiểm tra định kỳ mỗi 6 tháng - 12 tháng.

V. TƯ VẤN PHÒNG BỆNH CHO GIA ĐÌNH BỆNH NHÂN

1. Tham vấn về bệnh.
2. Hướng dẫn thân nhân giữ vệ sinh cá nhân và chủng ngừa đầy đủ nhất là cúm.
3. Sàng lọc sơ sinh bằng đo số copies của TRECcs trong DNA. Nghi ngờ SCID khi số copies thấp. Tuy nhiên cần phân biệt với một số bệnh không thuộc SCID có TRECcs thấp. Khi sơ sinh có TRECcs thấp cần khảo sát số lượng tế bào T.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Không chủng ngừa bệnh nhân SCID các vaccine đường hô hấp cấp tính như influenza, sởi,麻疹, rubella, bạch hầu, cúm, rotavirus và BOG	N/A	Mạnh	Guide to Contraindications to Vaccination, CDC, 2003

PHỤ LỤC

PHÂN LOẠI SCID THEO KIỀU ĐỘT BIẾN GEN - KIỀU HÌNH (IUIS2017)

Bảng 1: Đặc điểm các bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp nặng thể diển hình theo IUIS 2017. Bệnh nhân có số tế bào T CD3 < 300/ μ L

SCID diễn hình	Tên bệnh	Gen đột biến	Di truyền	Số tế bào/ μ L			Đặc điểm kèm theo
				T CD3	B	NK	
T-B-NK-	Thiếu ADA	ADA	AR	< 300	< 50	< 100	Điếc, loạn sản (tuyến ức)
	Reticular dysgenesis	AK2					Điếc
T-B-NK+	Thiếu DNA ligase IV	LIG4	AR	< 300	< 50	> 100	Đầu nhỏ, nhạy với bức xạ
	Thiếu CERNUNNOS/ XLF	NHEJ1					
	Thiếu DNA PKcs	PRKDC					
	Thiếu RAG1/2	RAG1/ RAG2					Không đầu nhỏ
	Thiếu DCLRE1C	DCLRE1C					Nhạy với bức xạ
T-B+ NK-	Thiếu γ c (XL- SCID)	IL2RG	XL	< 300	BT	< 100	
	Thiếu JAK-3	JAK3	AR				
T-B+ NK+	Thiếu Coronin- 1A	CORO1A	AR	< 300	BT	> 100	Có tuyến ức
	Thiếu Winged helix	FOXN1					Nhiễm trùng nặng, tuyến ức bất thường, rung tóc bẩm sinh, loạn dưỡng móng, khiami khuyết ống thần kinh
	IL7R α	IL7R					
	Không có tế bào Ty δ : CD3 δ CD3 ϵ CD3 ζ	CD3D CD3E CD247					
	Tế bào T vỏ bình thường						

Ký hiệu viết tắt: < dưới; > trên; XL: X-linked inheritance (di truyền liên kết giới tính); AR: autosomal recessive inheritance (di truyền theo kiểu lặn)



Bảng 2. Đặc điểm các bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp không trầm trọng (Combined Immunodeficiencies Generally Less Profound Than Severe Combined Immunodeficiency, SCID/CID), theo IUIS 2017

Các bệnh	Tên bệnh	Căn dốt biến	Dị truyền	Đặc điểm CD4 (CD4+ B)	Đặc điểm kèm theo
				NK Ig	
CD4 thấp	1. Thiếu MHC II 2. Thiếu MAGT1 (MHC II bình thường) 3. Thiếu LCK (MHC II bình thường)	1. <i>CITA</i> , <i>RFANK</i> , <i>RFX5</i> 2. <i>MAGT1</i> 3. <i>LCK</i>	AR XL	1. CD4↓ B→ Ig± 2. CD4↓ B→ Ig→ sAb- 3. CD4↓ Treg↓ Ig→ IgM↑	1. Tiêu chảy, nhiễm trùng, bệnh gan, mệt 2. Nhiễm EBV, herpes simplex, nhiễm trùng đường tiêu hóa và hô hấp 3. Nhiễm trùng, rối loạn miễn dịch, bệnh tự miễn
CD8 thấp	1. Thiếu MHC I 2. Thiếu ZAP-70 (MHC I bình thường) 3. Thiếu CD8	1. <i>TAP1</i> , <i>TAP2</i> , <i>TAPBP</i> , <i>B2M</i> 2. <i>ZAP70</i> 3. <i>CD8A</i>	AR	1. CD4→ CD8↓ B→ Ig→ 2. CD4→ CD8↓ B→ Ig→ 3. CD4→ CD8 (-) B→ Ig→	
B thấp	1. Thiếu DOCK8 2. Thiếu MST1 3. Thiếu IL-21 4. Thiếu NIK 5. Thiếu Moesin	1. <i>DOCK8</i> 2. <i>STK4</i> 3. <i>IL21</i> 4. <i>MAP3K14</i> 5. <i>MSN</i>	AR	T↓ B↓ NK↓ IgM↓ T↓ B↓ Ig↑ T↓ B↓ IgG↓ T↓ NK↓ B↓ Ig↓ T↓ B↓ Ig↓	1. Tăng eosinophil 2. Lâm sàng đa dạng 3. Viêm ruột 4. Nhiễm <i>Cryptosporidium</i> 5. Nhiễm <i>Varicella</i>
Ig thấp	1. Thiếu DOCK2 2. Thiếu CARD11 3. Thiếu BCL10 4. Thiếu IKBKB 5. Thiếu ICOS 6. Thiếu TFRC 7. Thiếu RelB 8. Thiếu CD40 ligand 9. Thiếu CD40	1. <i>DOCK2</i> 2. <i>CARD11</i> 3. <i>BCL10</i> 4. <i>IKBKB</i> 5. <i>ICOS</i> 6. <i>TFRC</i> 7. <i>RELB</i> 8. <i>CD40LG</i> (<i>TNFSF5</i>) 9. <i>CD40</i> (<i>TNFRSF5</i>)	AR AR AR AR AR AR AR XL AR	T↓ B→ NK↓ IgG + T↓ B→ Ig↓ T↓ B↓ Ig↓ T↓ B↓ Ig↓ T↓ B↓ Ig↓ T↓ B↓ Ig↓ T↓ B↓ Ig↓ T↓ B↓ IgM± T↓ B↓ IgM±	

1. Thiếu CD40L	1. Thiếu CD40L	1. CD40L 2. CD40L	AR	1. TCR/B ↓ Ig → TCR αβ (-) TCR δγ TILB → Ig → Tc - B memory) Ig →	2. Nhiễm HIV 3. Nữ +, bệnh lý miễn 4. Di tật bẩm sinh 5. Sarcoma Kaposi
lý bình thường, đẹp, sang kháng thể chuyên biệt giảm	1. Thiếu IL21R 2. Thiếu MALT1	1. <i>IL21R</i> 2. <i>MALT1</i>	AR	TILB → Ig → sAb↓ TILB → Ig → sAb↓	1. Nhiễm <i>Pneumocystis</i> , nhiễm trùng đa dạng

Ký hiệu viết tắt:

- ↓: giảm
- ↔: không đổi
- ↑: tăng
- !: giảm chức năng, có xáo trộn
- ±: bình thường hoặc xáo trộn
- N: bạch cầu đa nhân trung tính
- PLT: tiểu cầu
- -sAb: poor specific antibody = kháng thể chuyên biệt nghèo
- Treg: t regulator
- -TCR: poor TCR (thụ thể tế bào T giảm)
- Ig: Immunoglobulins



BỆNH U HẠT MẠN TÍNH

I. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh u hạt mạn tính (Chronic Granulomatous Disease:CGD) là bệnh suy giảm chức năng thực bào do thiếu men NADPH (Nicotinamideadenine dinucleotide phosphate oxidase) ở tế bào bạch cầu đa nhân trung tính và đơn nhân gây ra bệnh cảnh điển hình là nhiễm trùng tái phát kèm theo u hạt. Bệnh chiếm tỷ lệ 1/200.000 trẻ mới sinh và do đột biến 1 trong 4 gen CYBB, NCF1, NCF2, CYBA, trong đó thường gặp nhất là gen CYBB di truyền liên quan nhiễm sắc thể giới tính X (X- CGD).

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Tuổi khởi phát: có thể gặp ở mọi lứa tuổi, tuy nhiên thường gặp nhất ở trẻ dưới 2 tuổi.
- Hỏi tiền căn: tình trạng tái phát viêm ruột (biến chứng viêm thường gặp nhất của CGD với biểu hiện triệu chứng tiêu chảy, sụt cân, suy kiệt, viêm quanh hậu môn, dò hậu môn, apxe quanh trực tràng và thường phân biệt với Crohn), viêm phổi, nhiễm trùng da, viêm hạch.
- Biến chứng viêm hạch nách sau tiêm ngừa BCG.
- Hỏi triệu chứng tắc, bán tắc tạng rỗng: nuốt khó, ói, đau bụng, tiêu khó. Các triệu chứng này giảm nhanh khi dùng steroid gợi ý nhiều đến CGD.
- Hỏi quá trình tăng trưởng chiều cao, cân nặng.
- Tiền căn gia đình: mẹ của bệnh nhân X-CGD thường có biểu hiện giống lupus: loét họng, ban da, đau khớp, mệt mỏi, đau đầu, thường chẩn đoán nhầm lẫn với lupus nhưng các xét nghiệm lupus đều âm tính.

b. Khám lâm sàng

- **Khám để phát hiện u hạt viêm thường gặp dưới các dấu hiệu tắc nghẽn tạng rỗng như:**
 - U hạt đường tiêu hóa: tắc thực quản, tắc/bán tắc ruột non, trực tràng.
 - U hạt đường tiết niệu sinh dục: u bàng quang, tắc niệu quản, nhiễm trùng tiểu.
 - U hạt màng đệm võng mạc: khám võng mạc phát hiện sẹo võng mạc hoặc đốm sắc tố thường không có triệu chứng và không gây ảnh hưởng thị lực.



- **Nhiễm trùng:** khám để phát hiện triệu chứng viêm ruột, bệnh quanh hậu môn, viêm phổi, áp-xe (da, mô và nội tạng), viêm hạch, viêm cốt tủy xương, nhiễm trùng huyết.
 - Tìm gan, lách, hạch to.
 - Đo cân nặng, chiều cao và theo dõi biểu đồ tăng trưởng mỗi 3 tháng để phát hiện dấu hiệu chậm lớn khi có 1 trong các dấu hiệu sau:
 - + Chiều cao Z-score < -2.
 - + Chiều cao tăng dưới 4 cm/năm (đối với trẻ trên 2 tuổi).
 - + BMI < percentile thứ 5 theo tuổi.

c. Cận lâm sàng

- Tổng phân tích tế bào máu: bạch cầu đa nhân tăng trong giai đoạn nhiễm trùng, thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc do thiếu sắt.
- CRP tăng trong giai đoạn viêm cấp tính, tốc độ lắng máu tăng khi viêm nhiễm kéo dài.
- X quang, siêu âm, CT scan, MRI tầm soát sang thương nghi ngờ.
- Nội soi và sinh thiết trực tràng ở bệnh nhân có biến chứng viêm ruột mạn tính. Sang thương giải phẫu bệnh trong CGD thường ít hiện diện bạch cầu đa nhân trung tính, tăng thấm nhuộm bạch cầu ái toan, đại thực bào.
- Cấy máu, cấy dịch viêm: tác nhân thường gặp nhất là vi khuẩn dương tính catalase (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* gram âm) và vi nấm (*Aspergillus fumigatus*).
- Xét nghiệm chức năng thực bào:
 - Xét nghiệm Nitroblue Tetrazolium Test (NBT).
 - Tế bào dòng chảy đo nồng độ dihydrorhodamine (DHR).
- Xét nghiệm gen

2. Chẩn đoán xác định (theo ESID):

Bệnh sử và lâm sàng gợi ý kèm ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

1. Nhiễm trùng sâu do vi trùng hay vi nấm (apxe, viêm cốt tủy xương, viêm hạch).
2. Viêm phổi tái phát.
3. Hạch to và/hoặc gan to và/hoặc lách to.
4. U hạt lan tỏa gây tắc nghẽn (tiêu hóa hay tiết niệu sinh dục).
5. Dấu hiệu viêm mạn tính: viêm ruột, apxe gan có dò.
6. Chậm lớn.
7. Tiền sử gia đình.

VÀ xét nghiệm giảm chức năng thực bào: NBT hay DHR (cần đo ít nhất hai lần).

3. Chẩn đoán phân biệt

- Xơ nang: thường nhiễm trùng do *B.cepacia*. Tuy nhiên, nhiễm trùng ở bệnh nhân xơ nang thường giới hạn ở phổi và thường có giãn phế quản (khác với bệnh nhân CGD thường không có giãn phế quản).
- Hội chứng tăng IgE: thường nhiễm trùng *Staphylococcus* và có thể nhiễm *Aspergillus* ở phổi. Tuy nhiên nhiễm *Aspergillus* chỉ xảy ra khi đã có nang

phổi trước đó. Bệnh nhân cũng thường có vẻ mặt điển hình và tăng IgE. Đó là các dấu hiệu không thường gặp ở bệnh nhân CGD.

- **Bệnh Crohn:** triệu chứng viêm ruột tương tự CGD nhưng không có biểu hiện nhiễm trùng nặng. Bệnh Crohn có thể biểu hiện ở các vùng khác trên đường tiêu hóa và có thể biểu hiện ngoài đường tiêu hóa trong khi CGD thường ở trực tràng và quanh hậu môn. Sinh thiết ở bệnh nhân CGD có hình ảnh đại thực bào lắng đọng nhiều lipid khác bệnh nhân Crohn.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị nhiễm trùng cấp tính.
- Điều trị phòng ngừa.
- Điều trị đặc hiệu.

2. Điều trị cụ thể

a. Điều trị nhiễm trùng cấp tính

- Dùng kháng sinh phò rộng kết hợp ngay từ đầu. Sau 7 ngày không đáp ứng kháng sinh tĩnh mạch nên kết hợp kháng nấm sớm. Thời gian sử dụng thường kéo dài (tham khảo bài nhiễm trùng huyết).
- 5-ASA là lựa chọn đầu tiên đối với viêm ruột trong CGD, lựa chọn khi thất bại với 5-ASA là steroids hoặc azathioprin (tham khảo bài Crohn).
- Ở viêm dạng u hạt ở đường tiêu hóa, đường tiết niệu đáp ứng tốt với steroids.

b. Điều trị phòng ngừa

- Dự phòng nhiễm trùng: kháng sinh kết hợp kháng nấm dự phòng đường uống. Co-trimoxazole (1 lần/ngày)
 - 0 - 6 tháng: 120 mg
 - 6 tháng - 5 tuổi: 240 mg
 - 6 - 12 tuổi: 480 mg
 - > 12 tuổi: 960 mg
- Intraconazole 5 mg/kg/ngày

- Giáo dục sức khoẻ: tránh khu vực có nguy cơ nhiễm nấm.
- Tư vấn chủng ngừa: chống chỉ định chủng ngừa lao.

c. Điều trị đặc hiệu

- Ghép tế bào gốc tạo máu.
- Liệu pháp gen.

IV. THEO DÕI

1. Khám lâm sàng và tầm soát biến chứng ức chế tủy, tăng men gan, thiếu máu thiếu sắt mỗi 6 tháng.
2. Khám mắt tầm soát sang thương võng mạc mỗi năm.
3. Khám răng và nha chu định kỳ.
4. Tầm soát và phát hiện sớm biến chứng suy dinh dưỡng mỗi 3 tháng.

Vấn đề	Mô tả chi tiết	Mô tả Khuyễn cáo	Tài liệu tham khảo
Điều trị bệnh bẩm sinh hỗn hợp Vasker-Weber- Kaufmann (VWK) nhất là điều trị đặc định cho bệnh nhân nhân sơ/Classification Kaufman	III	Khuyến cáo	- CGD Society - A guide for medical professionals. CGD Society Medical Advisory Panel, 2019
Các giải pháp điều trị tạo mèu là biện pháp điều trị đặc hiệu cho các khía cách bệnh CGD.	II	Mild to Moderate	- CGD Society - A guide for medical professionals. CGD Society Medical Advisory Panel, 2019 - Chronic Granulomatous Disease: A Large, Single-center US Experience. Pediatr Infect Dis J. 2015 Oct; 34(10):1110-4 - Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation. J Allergy Clin Immunol. 2013 Nov; 132(5):1150-5 - Chronic granulomatous disease: haematopoietic stem cell transplantation versus conventional treatment. Acta Paediatr. 2013 Nov; 102(11):1087-94



BƯỚU THẬN Ở TRẺ EM

I. ĐẠI CƯƠNG

Trong các loại bướu thận ở trẻ em thì bướu Wilms (bướu nguyên bào thận) chiếm đa số và xấp xỉ khoảng 90% các trường hợp, kế đến là sarcoma tế bào sáng của thận (3,4%), bướu thận nguyên bào trung mô bẩm sinh (1,7%), bướu dạng cơ vân ác tính (1,6%) và những loại bướu hiếm khác bao gồm bướu ngoại bì thận kinh nguyên thủy, sarcoma bao hoạt dịch, neuroblastoma và bướu nang thận (1,1%).

78% bướu Wilms ở trẻ từ 1-5 tuổi, đỉnh cao 3 - 4 tuổi, tuổi trung bình 44 tháng (bướu 1 bên), 32 tháng (bướu 2 bên). Chỉ 1% có tính gia đình.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Đau bụng, nôn ói, sốt, tiêu máu, sụt cân.
- Tiền sử: tiền căn bệnh ác tính gia đình, dị tật bẩm sinh.

b. Khám bệnh

- Khối u ở bụng to, chắc, không đau.
- Nếu bướu có biến chứng xuất huyết dưới bao thì bệnh nhân có thể có dấu hiệu u bụng to nhanh, thiếu máu, cao huyết áp và đôi khi sốt.
- Các dị tật bẩm sinh có thể đi kèm: không móng mắt, phì đại nửa người, bất thường tiết niệu sinh dục, giả lưỡng tính nam, chậm phát triển tâm thần, hội chứng Beckwith-Wiedemann.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Công thức máu: xem có đa hồng cầu hay thiếu máu, giảm tiểu cầu.
- Tủy đồ hoặc sinh thiết tủy khi nghi ngờ di căn.
- Urea, creatinine, uric acid, AST, ALT, LDH, alkaline phosphatase, ion đồ.
- Chức năng đông máu.
- TPTNT: xem có tiểu máu, tiểu đạm.
- ECG, siêu âm tim ở bệnh nhân dùng doxorubicin để đánh giá chức năng co bóp của tim và khảo sát được mô bướu ở nhĩ phải, tĩnh mạch chủ.
- Chẩn đoán hình ảnh: giúp chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt, mức độ lan rộng và di căn của bướu, lựa chọn phương pháp điều trị.
 - X quang ngực.

- Siêu âm doppler bụng: đánh giá tình trạng xâm lấn mạch máu.
 - CT scan bụng, ngực: đánh giá hình ảnh bướu, thận đối bên, mạch máu, hạch, di căn gan, phổi.
 - Xạ hình xương: chỉ trong trường hợp nghi ngờ sarcoma thận, carcinoma thận hay bướu dạng cơ vân của thận.
 - MRI não: khi nghi ngờ di căn não.
 - Xem xét sinh thiết bằng kim hoặc sinh thiết mở khi biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh không điển hình.
- Chống chỉ định sinh thiết:
- tuổi < 6 tháng (hội chẩn nếu khối u không điển hình).
 - nghi ngờ vỡ hay chảy máu.
 - sinh thiết bằng kim không có lợi với các cấu trúc dạng nang → phẫu thuật ngay những trường hợp này để chẩn đoán.



2. Chẩn đoán xác định

Dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng.

Chẩn đoán bệnh khu trú hay di căn:

- Bệnh khu trú
 - Trên 6 tháng và dưới 18 tuổi.
 - Bướu 1 bên với triệu chứng lâm sàng hoặc siêu âm phù hợp bướu nguyên bào thận hoặc có kết quả sinh thiết xác định chẩn đoán.
 - Chưa điều trị trước đây.
 - Không có di căn.
- Bệnh di căn
 - Bất kỳ tuổi nào cho đến 18 tuổi.
 - Bướu 1 bên với triệu chứng lâm sàng hoặc siêu âm phù hợp bướu nguyên bào thận hoặc có kết quả sinh thiết xác định chẩn đoán.
 - Chưa điều trị trước đây.
 - Có di căn.
- Bướu hai bên thận.

3. Chẩn đoán phân biệt

- U nguyên bào thận kinh.
- Bệnh thận đa nang.
- Sarcoma cơ vân.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

Phối hợp đa mô thức, bao gồm: hóa, phẫu và xạ trị dựa trên phân loại mức độ lan rộng và giai đoạn của bệnh.

Lựa chọn hóa trị trước hay phẫu thuật trước dựa trên tiêu chuẩn sau:

- Hóa trị trước: có tiêu chuẩn chẩn đoán bướu Wilms điển hình:
 - Tuổi điển hình 1 - 5 tuổi.

- Biểu hiện lâm sàng điển hình, thường tổng trạng tốt.
- Chẩn đoán hình ảnh điển hình.
- Phẫu thuật trước: khi có một trong tiêu chuẩn:
 - Trẻ < 6 tháng tuổi.
 - Bướu giai đoạn 1.
 - Bướu vỡ.
 - Lâm sàng không điển hình của bướu Wilms.

Nếu từ 6 - 12 tháng hoặc > 5 tuổi dựa vào chẩn đoán hình ảnh để quyết định.

2. Điều trị

Phác đồ điều trị bướu thận theo SIOP2001 (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) cho tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm đạt xấp xỉ 90%.

a. Phân chia giai đoạn

Có hai hệ thống chính được sử dụng: Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIPOP) và Children's Oncology Group (COG).

Giai đoạn	SIOP	COG
I	<ul style="list-style-type: none"> - U khối u trong thận hay được bao quanh biệt vỏ bao già và được cắt bỏ hoàn toàn. - Vô bao thận hay vỏ bao già có thể bị (thêm) nhiễm tế bào u nhưng không xâm lấn mô bên ngoài. - Khối u có thể có vùng cháu và sát tới niệu quản nhưng không thêm nhiễm (bệnh) niệu quản. - Mạch máu trong thận có thể bị ảnh hưởng, nhưng xoang thận (mạch máu và mô mềm) không bị ảnh hưởng. 	<ul style="list-style-type: none"> - Khỏi u giới hạn ở thận, phẫu thuật được hoàn toàn. - Vô bao thận còn nguyên vẹn. - Khỏi u không bị vỏ hay sứt rãnh trước khi lấy ra. - Mạch máu xoang thận không bị ảnh hưởng. - Không có bướu thận (tuy ngoại phạm vi bóc cắt) - Chủ ý: hạch vùng phải được kiểm tra vĩnh viễn
II	<ul style="list-style-type: none"> - Khối u vượt ra khỏi thận hoặc xuyên qua bao thận và/hoặc vỏ bao già vào mô mô quanh thận nhưng được cắt bỏ hoàn toàn (bò cắt không có tế bào u). - Khối u xâm lấn xoang thận và/hoặc mạch máu, bạch huyết bên ngoài thận nhưng được cắt bỏ hoàn toàn. - Khối u xâm lấn eo quan lâm can hoặc tĩnh mạch chủ nhưng được cắt bỏ hoàn toàn. 	<ul style="list-style-type: none"> - Khối u vượt ra khỏi thận nhưng được cắt bỏ hoàn toàn không có bướu tồn lưu tại bò cắt hoặc ngoại phạm vi bò cắt - Huyết khối trong mạch máu ngoại thận được xếp vào giai đoạn II nếu được cắt bỏ nguyên khối cùng với u - Không có vỏ hay gieo rác tế bào vào vùng cháu hông - Không thực hiện sinh thiết



b. Phân loại nguy cơ theo SIOP 2001

- Trưởng hợp hóa trị trước sau đó phẫu thuật
 - NGUY CƠ THẤP
 - + Bướu thận nguyên bào trung mô (Mesoblastic nephroma).
 - + Bướu dạng nang biệt hóa một phần nguyên bào thận (Cystic partially differentiated nephroblastoma).
 - + Bướu nguyên bào thận hoại tử toàn bộ (Completely necrotic nephroblastoma).
 - NGUY CƠ TRUNG BÌNH
 - + Bướu nguyên bào thận loại biểu mô.
 - + Bướu nguyên bào thận loại mô đệm.
 - + Bướu nguyên bào thận loại hỗn hợp.
 - + Bướu nguyên bào thận loại thoái triển.
 - + Bướu nguyên bào thận loại bất sản khu trú.
 - NGUY CƠ CAO
 - + Bướu nguyên bào thận loại mầm (blastemal type).
 - + Bướu nguyên bào thận bất sản lan tỏa.
 - + Sarcoma tế bào sáng của thận.
 - + Bướu dạng cơ vân của thận.
 - Trưởng hợp phẫu thuật trước ngay từ ban đầu
 - NGUY CƠ THẤP
 - + Bướu thận nguyên bào trung mô (Mesoblastic nephroma).
 - + Bướu dạng nang biệt hóa một phần nguyên bào thận (Cystic partially differentiated nephroblastoma).
 - NGUY CƠ TRUNG BÌNH
 - + Bướu nguyên bào thận loại không bất sản và các biến thể.
 - + Bướu nguyên bào thận loại bất sản khu trú.

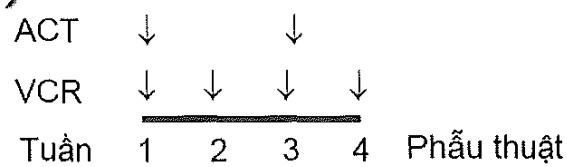
- NGUY CƠ CAO

- + Bướu nguyên bào thận loại bất sản lan tỏa.
- + Sarcoma tế bào sáng của thận.
- + Bướu dạng cơ vân của thận.

c. Phác đồ SIOP2001

• PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH KHU TRÚ

- ĐIỀU TRỊ TRƯỚC PHẪU THUẬT



VCR: Vincristine

ACT: Actinomycin D

- ĐIỀU TRỊ SAU PHẪU THUẬT

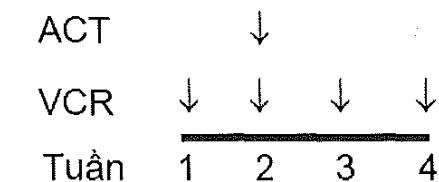
Với những bệnh nhân hóa trị trước mổ, tùy theo kết quả phân chia giai đoạn nguy cơ sau khi bệnh nhân được phẫu thuật mà có những cách hóa trị khác nhau tiếp theo ở giai đoạn sau phẫu thuật.

+ Giai đoạn I, nguy cơ thấp

Điều trị sau phẫu thuật: không cần hóa trị sau mổ.

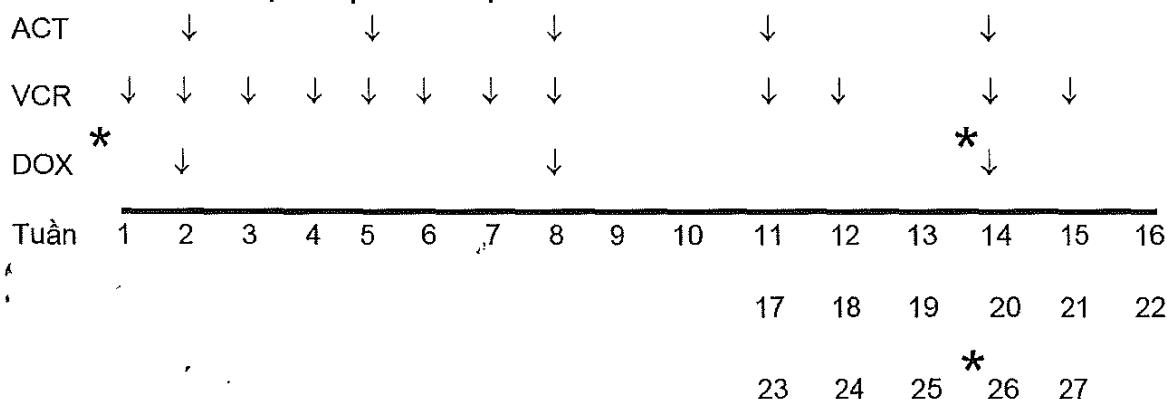
+ Giai đoạn I, nguy cơ trung bình

Điều trị sau phẫu thuật:



+ Giai đoạn I, nguy cơ cao

Điều trị sau phẫu thuật:



DOX: Doxorubicin

*: siêu âm tim

+ **Giai đoạn II, nguy cơ thấp**

Điều trị sau phẫu thuật:

ACT	↓		↓		↓		↓		↓		↓		↓			
VCR	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓			
Tuần	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
											17	18	19	20	21	22
											23	24	25	26	27	

+ **Giai đoạn II, nguy cơ trung bình**

Điều trị sau phẫu thuật: Áp dụng một trong hai chế độ hóa trị sau:

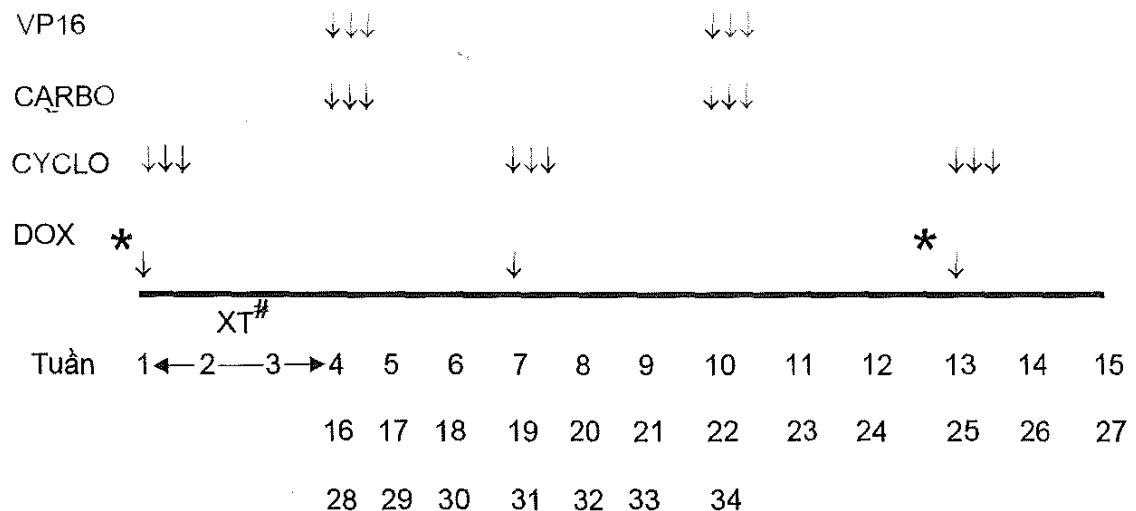
ACT	↓		↓		↓		↓		↓		↓		↓			
VCR	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓			
DOX *	*	↓			↓						*	↓				
Tuần	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
											17	18	19	20	21	22
											23	24	25	*	26	27
Hoặc:																
ACT	↓		↓		↓		↓		↓		↓		↓			
VCR *	*	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Tuần	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
											17	18	19	20	21	22
											23	24	25	26	27	

*: siêu âm tim

+ **Giai đoạn II, nguy cơ cao**

Điều trị sau phẫu thuật:





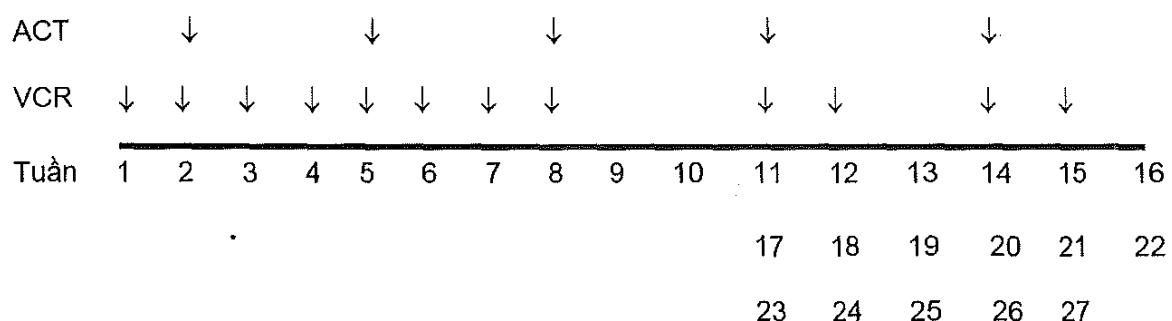
#: Giải đoạn II nguy cơ cao mà loại mầm chiếm đa số thì không cần xạ trị (XT)

*; Siêu âm tim.

CARBO: carboplatin, CYCLO: cyclophosphamide, VP16: Etoposide

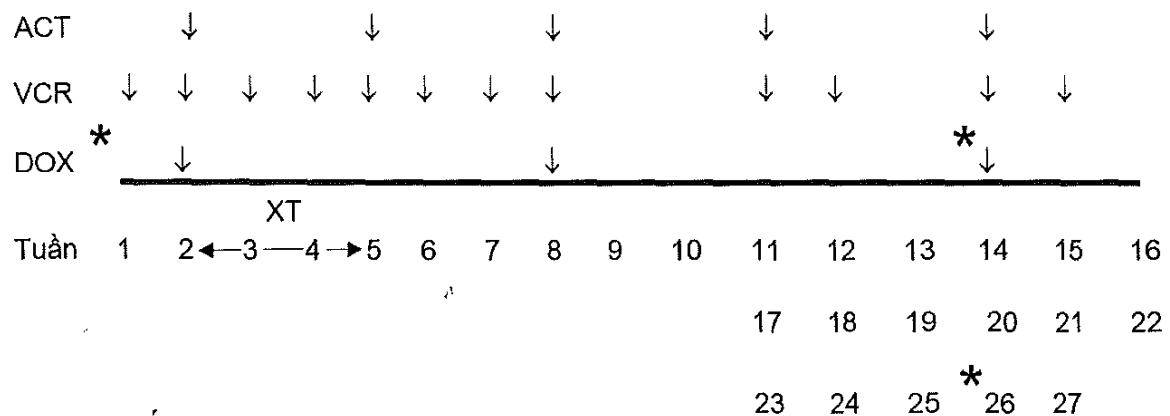
+ Giai đoạn III, nguy cơ thấp

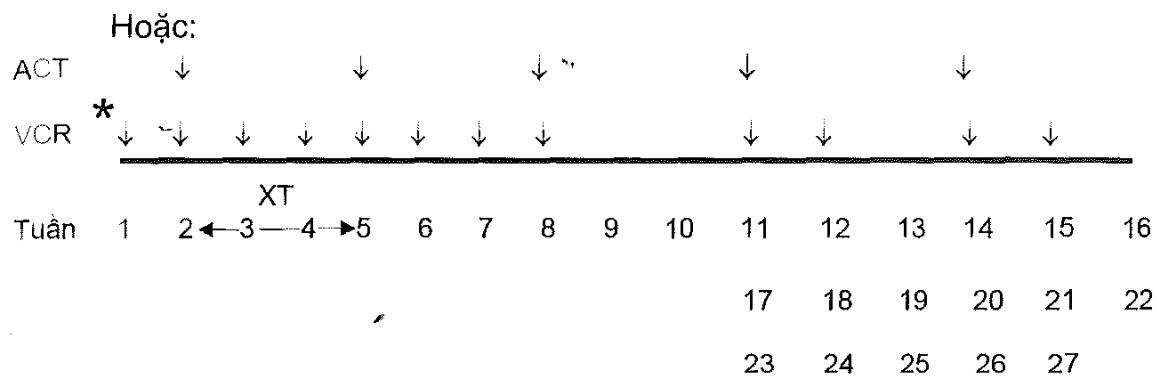
Điều trị sau phẫu thuật:



+ Giai đoạn III, nguy cơ trung bình

Điều trị sau phẫu thuật: Áp dụng một trong hai chế độ hóa trị sau:

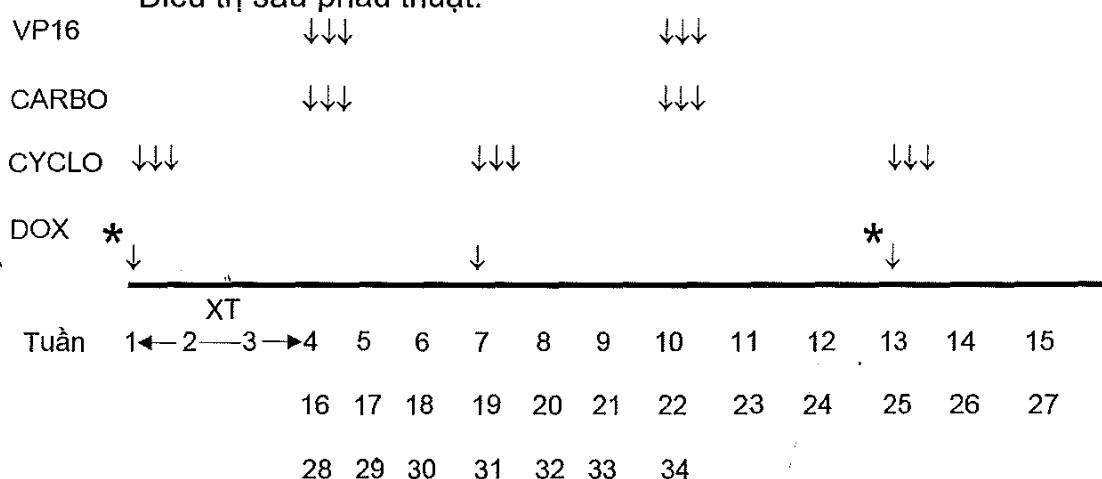




*; siêu âm tim

± Giai đoạn III: quy mô cao

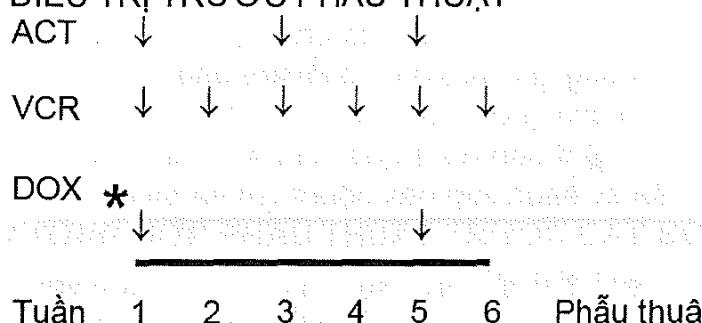
Điều trị sau phẫu thuật:



*: siêu âm tim

• PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH DI CĂN (GIAI ĐOAN IV)

- ĐIỀU TRỊ TRƯỚC PHẪU THUẬT



*: siêu âm tim

ĐIỀU TRỊ SAU PHẪU THUẬT

Điều trị sau phẫu thuật phụ thuộc vào tình trạng tại chỗ của búrù, kết quả mổ học và đánh giá của vị trí di căn.

- + **Không có di căn hoặc di căn** được cắt bỏ hoàn toàn (xem phần: **bướu nguyên phát có nguy cơ cao**).



- Bưởu khu trú giai đoạn I, II: điều trị như bệnh khu trú giai đoạn II với hóa trị bằng 3 loại thuốc.
 - Bưởu khu trú giai đoạn III: Điều trị như bệnh khu trú giai đoạn III với hóa trị bằng 3 loại thuốc kết hợp xạ trị vùng hông.

The figure is a timeline diagram from week 1 to week 22. It shows three treatment cycles: ACT (weeks 1-4), VCR (weeks 5-8), and DOX (weeks 9-12). A horizontal line at the bottom represents time. Above it, vertical arrows indicate drug administration. Asterisks mark specific events: one asterisk above week 1 indicates the start of DOX; another asterisk above week 14 indicates the end of DOX; an arrow labeled 'b' points down to the timeline between weeks 1 and 4; an arrow labeled 'a' points down to the timeline between weeks 13 and 14.

Lưu ý: ^(a) Chỉ cho DOX4 liều vào tuần 2, 8, 14, 20 và không cho vào tuần 26 để tổng liều không quá 300 mg/m^2

(b) Giảm liều ACT ở tuần 5 còn 50% nếu xạ trị (XT) trong vòng 14 ngày kể từ khi cho ACT

*; siêu âm tim

- + Di căn không thể cắt trọn hoặc di căn nhiều nơi không thể phẫu thuật

- Bưởu khu trú giai đoạn I, II: điều trị như nhóm nguy cơ cao với 4 loại thuốc, không xạ trị ổ bụng.
 - Bưởu khu trú giai đoạn III: điều trị như nhóm nguy cơ cao với 4 loại thuốc và xạ trị ổ bụng.

The diagram illustrates the timing of various treatments relative to the X-ray therapy (XT) cycle. The X-axis represents time in weeks, with labels at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, and 27. The treatments are represented by vertical arrows pointing downwards:

- VP16**: Occurs at weeks 1, 5, 9, 13, 17, and 21.
- CARBO**: Occurs at weeks 2, 6, 10, 14, and 18.
- CYCLO**: Occurs at weeks 3, 7, 11, and 15.
- DOX**: Occurs at weeks 1 and 9.
- XT**: Occurs weekly from week 1 to week 27.

* indicates a break or specific timing point between weeks 1 and 9.

Lưu ý: ♦ Trong cả hai tình huống trên đều phải đánh giá di căn phổi bằng CT scan vào tuần 9. Nếu có di căn phổi phải cho tiếp tục xạ trị phổi. Điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis carinii* bằng cotrimoxazol nếu có xa tri phổi.

SƠ XẠ VĨ PHÒNG

- + Bướu nguyên phát có nguy cơ cao
 - Bướu khu trú giai đoạn I: điều trị như nhóm nguy cơ cao với 4 loại thuốc và xạ trị phổi.
 - Bướu khu trú giai đoạn II, III: điều trị như nhóm nguy cơ cao với 4 loại thuốc kết hợp xạ trị ổ bụng và phổi.
(Ngoại trừ bướu giai đoạn II nguy cơ cao mà loại mầm chiếm đa số thì không cần xạ trị).



VP16	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
CARBO	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
CYCLO	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
DOX	* ↓	* ↓	

Tuần	1 ← XT → 3 → 4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
	28	29	30	31	32	33	34					

Điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis carinii* bằng cotrimoxazol được cho bắt đầu vào tuần 9.

XT: xạ trị, *: siêu âm tim

● TRƯỜNG HỢP BƯỚU WILMS HAI BÊN

Hội chẩn trước khi lựa chọn phương pháp điều trị.

Mục tiêu điều trị là chữa khỏi bệnh và bảo tồn mô thận còn chức năng càng nhiều càng tốt. Phác đồ của SIOP là hóa trị trước để làm giảm kích thước khối bướu và bảo tồn tối đa mô thận khi phẫu thuật. Hóa trị trước phẫu thuật bằng 2 thuốc (ACT và VCR) như trong chế độ chuẩn trong 4 tuần và có thể lặp lại một chu kỳ 4 tuần tiếp theo nếu thấy có đáp ứng. Điều trị hóa trị sau khi phẫu thuật sẽ tùy thuộc vào giai đoạn và kết quả mô học.

● TRƯỜNG HỢP PHẪU THUẬT TRƯỚC CẮT BỎ BƯỚU NGUYÊN PHÁT

- Chỉ định khi: < 6 tháng tuổi, bướu giai đoạn 1, bướu vỡ hoặc chấn đoán hình ảnh không điển hình.

- Hóa trị sau phẫu thuật đối với trường hợp cắt bỏ bướu nguyên phát ngay từ đầu tùy thuộc vào giai đoạn và nhóm nguy cơ sau phẫu thuật:

+ Giai đoạn I, nguy cơ trung bình (ngoại trừ bất sản khu trú):

- VCR 1,5 mg/m²/tuần (tối đa 2 mg) x 10 tuần. Liều đầu tiên cho ngay sau khi có nhu động ruột trở lại sau phẫu thuật. Lưu ý: Nhũ nhi và trẻ có cân nặng < 12 kg cần cho nguyên liều nếu chỉ dùng đơn độc VCR.

- + **Giai đoạn II với nguy cơ thấp và trung bình hoặc giai đoạn I với bất sản khu trú:**
 - VCR 1,5 mg/m²/tuần (tối đa 2 mg) x 11 tuần sau đó mỗi ba tuần vào các tuần 14, 17, 20, 23 và 26 KÈM
 - ACT 45 µg/kg (tối đa 2 mg) vào các tuần 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 và 26

Lưu ý: Nhũ nhi và trẻ có cân nặng < 12 kg cho 2/3 liều khi dùng các thuốc hóa trị kết hợp.
- + **Giai đoạn III với nguy cơ trung bình (bao gồm cả bất sản khu trú):**
 - VCR 1,5 mg/m²/tuần (tối đa 2 mg) x 10 tuần sau đó mỗi ba tuần vào các tuần 13, 16, 19, 22, 25 và 28 KÈM
 - ACT 45 µg/kg (tối đa 2 mg) với 50% liều vào tuần 2 sau đó 100% liều vào các tuần 10, 16, 22 và 28 KÈM
 - DOX 50 mg/mg/m² vào tuần 7, 13, 19 và 25

Lưu ý: Nhũ nhi và trẻ có cân nặng < 12 kg cho 2/3 liều khi dùng các thuốc hóa trị kết hợp.

 - Xạ trị ổ bụng (15Gy) cho vào tuần 2 - 4
- + **Giai đoạn IV:** chỉ nên phẫu thuật ngay từ đầu trong trường hợp cấp cứu mà lúc đó chưa phát hiện được có di căn. Những trường hợp này nên hóa trị trước phẫu thuật bằng ba loại thuốc và đánh giá lại sau 6 tuần. Hóa trị tiếp tục tùy thuộc các di căn có lui bệnh hoàn toàn bằng hóa trị trước đó ± phẫu thuật hay không như hướng dẫn của phác đồ trên. Nếu đáp ứng hoàn toàn thì tiếp tục hóa trị với ba loại thuốc, nếu không đáp ứng hoàn toàn thì chuyển sang hóa trị sau phẫu thuật với phác đồ dành cho nhóm nguy cơ cao.
- + **Bướu nhóm nguy cơ cao:**
 - Bất sản lan tỏa

Phác đồ SIOP hóa trị sau phẫu thuật với nhóm nguy cơ cao. Xạ trị ổ bụng các trường hợp giai đoạn II, III. Xạ trị phổi cho tất cả trường hợp giai đoạn IV có di căn phổi cho dù di căn có đáp ứng với hóa trị/phẫu thuật.

 - Sarcoma tế bào sáng của thận

Điều trị như giai đoạn IV của phác đồ SIOP bằng ba thuốc AVD và không xạ trị nếu là giai đoạn I. Điều trị với phác đồ dành cho nhóm nguy cơ cao kết hợp với xạ trị ổ bụng đối với tất cả các giai đoạn khác.

 - Bướu dạng cơ vân của thận

Điều trị hóa trị giống như sarcoma mô mềm

d. Liều lượng thuốc

- Vincristine 1,5 mg/m² (tối đa 2 mg) mỗi tuần cho trẻ nặng trên 12 kg
- Actinomycin D 45 µg/kg (tối đa 2 mg)

Lưu ý: trong trường hợp ngay ngày điều trị Actinomycin D mà không có thuốc, có thể thay thế bằng Carboplatin 250 mg/m² trong hai ngày liên tiếp.

- Doxorubicin 50 mg/m²/lần sử dụng. Tổng liều tích lũy không quá 300 mg/m²

- Etoposide (VP16) 150 mg/m² x 3 ngày liên tiếp. Tổng liều tích lũy không quá 2.700 mg/m². Ngoại trừ giai đoạn IV, liều tích lũy cho phép đến 3.600 mg/m²
- Carboplatin 200 mg/m² x 3 ngày liên tiếp. Tổng liều tích lũy không quá 3.600 mg/m². Ngoại trừ giai đoạn IV, liều tích lũy cho phép đến 4.800 mg/m². Giảm liều theo độ thanh lọc cầu thận.
- Cyclophosphamide 450 mg/m² x 3 ngày liên tiếp. Tổng liều tích lũy không quá 8.100 mg/m².

Lưu ý: nếu cân nặng < 12 kg thì các thuốc trên chỉ dùng 2/3 liều

e. Điều trị hỗ trợ

- Dự phòng viêm phổi bằng cotrimoxazole trong giai đoạn điều trị phác đồ nhóm nguy cơ cao hoặc xạ trị phổi.
- G-CSF 5 µg/kg/ngày cho 24 giờ sau liều cuối cùng của hóa trị đến khi bạch cầu đa nhân trung tính ≥ 1.000/mm³ và trên ngưỡng ức chế tủy trước đây hoặc ít nhất 1 tuần. Ngưng G-CSF 48 giờ trước khi bắt đầu sử dụng lại hóa trị.
- Mesna: cho 30 phút trước khi truyền với liều tương đương bằng 20% của Cyclophosphamide. Tiếp tục dùng Mesna mỗi 4 giờ cho đến 24 giờ sau lần truyền Cyclophosphamide cuối cùng. Chỉ định Mesna được cho khi liều Cyclophosphamide ≥ 500 mg/m².

IV. THEO DÕI

- Siêu âm tim trước khi dùng Doxorubicin.
- Xem xét giảm liều Doxorubicin khi chỉ số FS dưới 28% hoặc giảm > 10% giữa hai lần theo dõi siêu âm. Nếu giảm > 20% so với mức cơ bản thì tạm ngưng Doxorubicin cho đến khi chỉ số FS trở về bình thường.
- Chức năng gan, thận, TPTTBM trước mỗi lần dùng các thuốc hóa trị.
- Nếu bệnh nhân có bệnh gan nặng không được dùng Actinomycin D cho đến khi những xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường và chu kỳ kế tiếp chỉ dùng ½ liều Actinomycin D.
- Theo dõi tác dụng phụ táo bón, liệt dây thần kinh ngoại biên của Vinristine, viêm bàng quang xuất huyết của Cyclophosphamide.
- Tái khám: sau điều trị mỗi tháng x 3 lần kế tiếp, mỗi 3 tháng x 8 lần kế tiếp, mỗi 6 tháng x 6 lần kế tiếp và sau đó mỗi 1 năm x 5 lần kế tiếp.
 - TPTTBM, X quang phổi, siêu âm bụng, tổng phân tích nước tiểu mỗi lần tái khám. Nếu có dấu hiệu tái phát, có thể chụp CT để đánh giá mức độ tổn thương.
 - Chức năng thận mỗi 6 tháng trong 2 năm đầu.



CHƯƠNG 6: HUYẾT HỌC