

# ÔN TẬP HUYẾT HỌC

Đề thi huyết học gồm 120 câu, nội dung thi bao gồm: **Bài giảng Huyết học lâm sàng** và **slide của thầy cô dạy**; theo kinh nghiệm năm trên cho biết các bạn nên ưu tiên học **slide của thầy cô dạy**, kể đến học tiếp các bài trong sách **Bài giảng Huyết học lâm sàng** mà slide không có. Ngoài ra khi đánh đề nếu không kiểm ra đáp án cần tra thêm tài liệu trong link này:

<https://docs.google.com/file/d/0B3nbLHG9ytnEeXpPajVKQm1EQzQ/edit?filetype=msword>

Tài liệu dưới đây chỉ có 6 bài do Y Khoa Hội biên soạn dựa trên slide của thầy cô dạy.

## MỤC LỤC

THIẾU MÁU .....	1
SUY TỦY .....	14
SỬ DỤNG MÁU VÀ CÁC CHẾ PHẨM MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ .....	19
BỆNH LÍ ĐÔNG MÁU .....	23
BỆNH BẠCH CẦU CẤP .....	33
RỐI LOẠN TĂNG SINH TỦY	
BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY (CML) .....	38
ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT (PV) .....	45
TĂNG TIỂU CẦU NGUYÊN PHÁT (ET) .....	47
XƠ TỦY NGUYÊN PHÁT (PMF) .....	49

## THIẾU MÁU

### ĐỊNH NGHĨA

- Thiếu máu là 1 thuật ngữ có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp *anaimia* (an: không có / thiếu, haimia: máu), là tình trạng giảm sút số lượng Hồng cầu (HC) hay nồng độ Huyết sắc tố (Hb) trong tuần hoàn, đưa đến giảm khả năng cung cấp oxy cho các mô
- Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO, 2008), thiếu máu là tình trạng trong đó số lượng các tế bào HC hoặc khả năng vận chuyển oxy của HC không đủ để đáp ứng nhu cầu sinh lý, nhu cầu này thay đổi tùy theo tuổi, giới tính, độ cao, hút thuốc và tình trạng mang thai.

**Bảng 1: Nồng độ Hemoglobin được sử dụng để xác định thiếu máu (WHO/UNICEF/UNU 2001)**

Tuổi và giới tính	Bình thường		TM nhẹ	TM trung bình	TM nặng
	Hb (g/dL)	Hct (%)			
Trẻ em 6 tháng - 59 tháng	> 11.0	33	10 - 10.9	7.0 - 09.9	<7

Trẻ em 5 - 11 tuổi	> 11.5	34	10 - 11.4	7.0 - 10.9	<7
Trẻ em 12 - 14 tuổi	> 12.0	36	10 - 11.9	7.0 - 10.9	<7
Phụ nữ không mang thai > 15t	> 12.0	36	10 - 11.9	7.0 - 10.9	<7
Phụ nữ đang mang thai	> 11.0	33	10 - 10.9	7.0 - 09.9	<7
Nam trưởng thành > 15t	> 13.0	39	12 - 12.9	9.0 - 11.9	<9

### **Giảng thêm**

- 1 gam Hb tương đương với 3% Hct
- Chuyên ngành vẫn đánh giá Hct: Nhi khoa trong sốt xuất huyết
- Chuyên ngành Huyết học xài Hb; Hct vẫn sử dụng, chấp nhận được đặc biệt là thiếu máu đẳng sắc đẳng bào.
- Dưới Hb < 6,5 g/dl: thiếu máu rất nặng, đe dọa tính mạng.

**Bảng 2: Điều chỉnh nồng độ Hemoglobin thay đổi theo độ cao (tính theo mực nước biển)**

Độ cao (mét)	Hb cần điều chỉnh (g/dL)	Địa điểm
< 1,000	0	
> 1,000	- 0.2	Bảo Lộc, Đắk Nông
1,500	- 0.5	Đà Lạt, Sapa, Lào Cai
2,000	- 0.8	
2,500	- 1.3	Dãy Hoàng Liên Sơn
3,000	- 1.9	
3,500	- 2.7	
4,000	- 3.5	
4,500	- 4.5	

### **Giảng thêm**

- Người ở trên cao độ, không khí thường loãng, cơ thể tăng sản hồng cầu để vận chuyển oxy cho cơ thể đầy đủ
- Độ cao TB nước ta: 398 m, nước có độ cao TB cao nhất: trên 3000 m: Bukan, Nepal nằm trên dãy Himalaya; nước có độ cao TB thấp nhất hơn 1m: Maldives

**Bảng 3: Điều chỉnh nồng độ Hemoglobin cho người hút thuốc:**

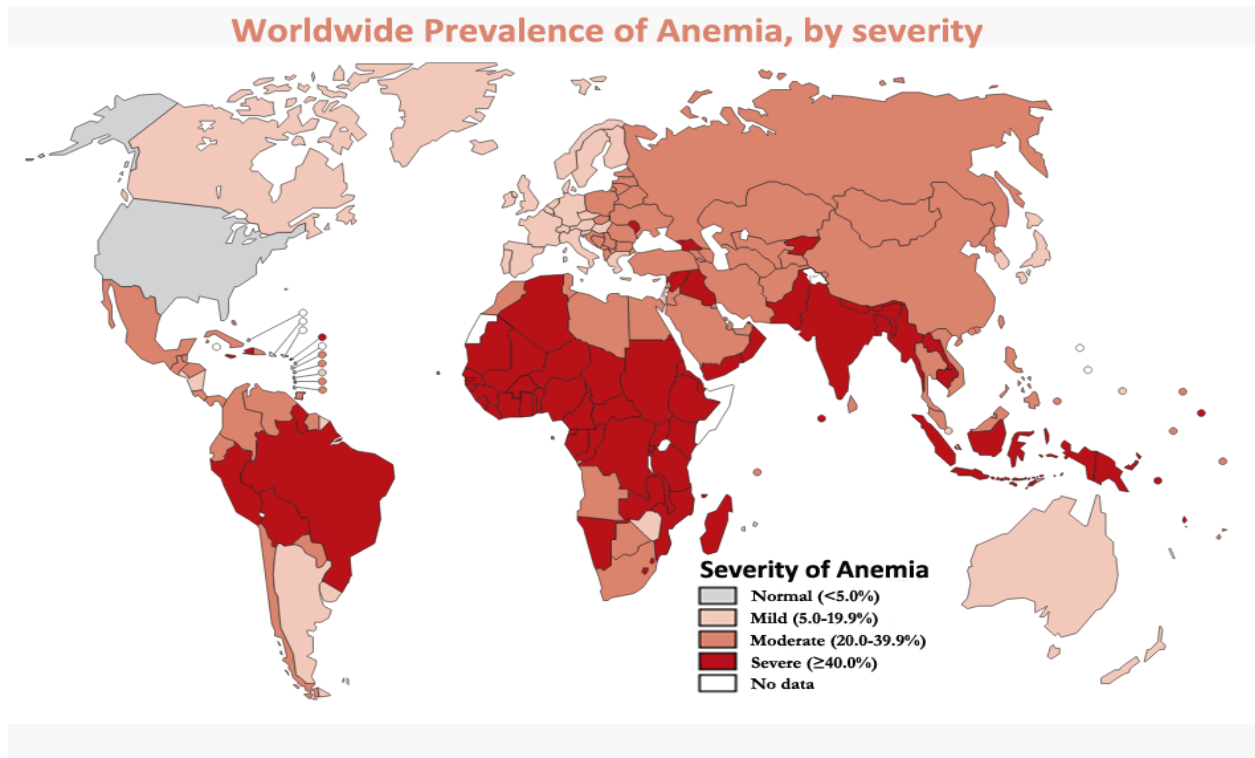
Tình trạng hút thuốc	Hb cần điều chỉnh (g/dL)
Không hút thuốc	0
Người hút thuốc (tất cả)	- 0.3
Hút ½ - 1 gói / ngày	- 0.3
Hút 1 - 2 gói / ngày	- 0.5
Hút ≥ 2 gói / ngày	- 0.7

## **DỊCH TẾ HỌC**

- Theo WHO, TM là một vấn đề y tế công cộng toàn thế giới ảnh hưởng đến cả 2 nhóm quốc gia phát triển và đang phát triển, để lại những hậu quả lớn đối với sức khỏe con người cũng như sự phát triển kinh tế và xã hội.
- TM thiếu sắt, nguyên nhân phổ biến nhất (chiếm #50%), được coi là một trong những yếu tố góp phần quan trọng nhất làm tăng gánh nặng bệnh tật toàn cầu.

- Dữ liệu về TM của WHO (1993-2005) ước tính tỷ lệ TM là 25% (khoảng 1,62 tỷ người), trong đó:
  - #9% ở các nước phát triển cao (Hoa kỳ có hơn 3,5 triệu người bị TM, chiếm # 1,5 - 2% dân số)
  - 43% ở các nước đang phát triển. Ấn Độ là quốc gia bị ảnh hưởng nặng nề nhất, trong đó trẻ em và phụ nữ độ tuổi sinh đẻ là những đối tượng rất dễ bị tổn thương, khoảng 1 tỷ dân bị thiếu máu

**Hình 1: Tỷ lệ thiếu máu trên toàn thế giới**



#### **Giải thích thêm**

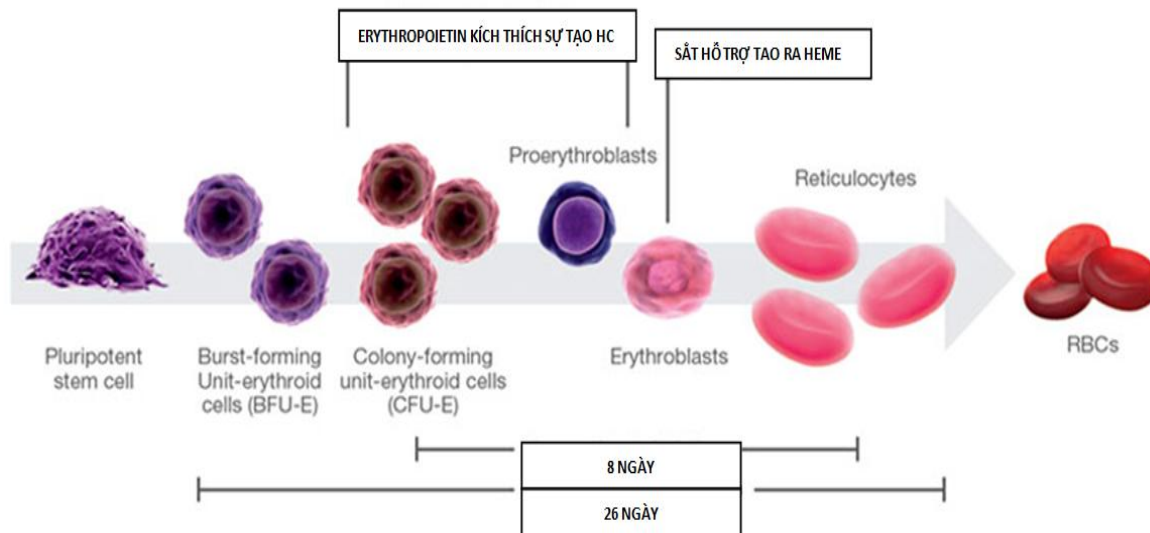
- Mỹ nằm trong vùng bình thường, không thiếu máu
- Việt Nam nằm trong vùng thiếu máu trung bình (đa số dân số TG)
- Vùng thiếu máu nặng là Ấn Độ, đa phần Châu Phi, một phần Mỹ La Tinh: đa số thiếu máu do dinh dưỡng.

## **ĐẶC ĐIỂM SINH LÝ SỰ TẠO HỒNG CẦU**

### **Hồng cầu**

- Khởi đầu được hình thành trong gan và lách của thai nhi, sau khi sinh, HC được tạo ra trong tủy xương từ các tế bào gốc tạo máu đa năng (Pluripotent Stem Cells), qua nhiều giai đoạn với thời gian trung bình 28 ngày, cuối cùng là HC lưới (Reticulocytes), 1 đến 2 ngày sau trở thành các HC trưởng thành (Erythrocytes) và ra máu ngoại vi.

**Hình 2: Các giai đoạn sinh sản, biệt hóa và trưởng thành của hồng cầu.**



- HC là những tế bào không nhân, hình đĩa lõm hai mặt, bắt màu hồng khi nhuộm Giemsa, có đường kính 6.5 - 8.0 $\mu$ m, dày 2 - 3 $\mu$ m, thể tích 90 - 100 $\mu$ m<sup>3</sup>. HC cần trung bình 20 giây để hoàn thành một chu kỳ tuần hoàn.
- Với đời sống trung bình 100 - 120 ngày, hàng ngày có # 0.8-1% tổng số HC (HC già) bị phân hủy chủ yếu tại gan và lách (gọi là tán huyết sinh lý) và một tỷ lệ tương tự HC non được sinh ra để thay thế: có khoảng 2,5 triệu HC non được sinh ra mỗi giây.

#### Giảng thêm

- Lúc chưa biệt hóa thành dòng hồng cầu, sự tạo HC chịu tác động của EPO.
- Lúc đã biệt hóa thành dòng hồng cầu thì chịu sự tác động của Fe.
- Sự sinh HC thay thế: > phân hủy ở người trẻ; = ở trung niên và < ở người già cho nên người già thường có khung hướng thiếu máu.
- Trẻ em mới sinh: 14-15 g/dL; sau 6 tháng 11-12 g/dL

### Erythropoietin (EPO)

- Còn được gọi là hemopoietin, là 1 nội tiết tố tự nhiên gốc glycolipid (protein), TLPT 35kDa, 85% được tạo ra từ TB nội mô mao mạch quanh ống thận và 15% từ các đại thực bào gan (tế bào Kupffer)
- Bình thường nồng độ EPO trong máu tương đối thấp, chỉ khoảng 10mU/mL. Trong trường hợp thiếu oxy, thận sẽ sản xuất và tiết EPO để tăng sản xuất HC, lúc này nồng độ EPO có thể tăng lên gấp 1000 lần, đạt 10,000mU/mL máu. EPO sẽ tác động lên các thụ thể đặc hiệu của tế bào gốc đầu dòng HC, kích thích các tế bào này tăng sản xuất, đẩy nhanh tốc độ biệt hóa và trưởng thành HC để tham gia vào quá trình cung cấp oxy cho mô

### Huyết sắc tố

- Hb là 1 protein liên kết và vận chuyển oxy đến các tế bào trong cơ thể để tạo ra năng lượng, được cấu tạo bởi một polypeptide gồm 4 chuỗi globine giống nhau từng đôi một (2 chuỗi  $\alpha$  và 2 chuỗi  $\beta$ ) và heme có chứa sắt
- Khả năng vận chuyển oxy của Hb có được là do 4 nguyên tử sắt kết hợp với heme, phức hợp HbO<sub>2</sub> được hình thành trong phổi và được gọi là oxyhemoglobin, sau khi oxy được cung cấp đến các mô của cơ thể thì được gọi là deoxyhemoglobin, tại mô Hb kết hợp với carbon dioxide và tạo ra carbonhemoglobin HbCO<sub>2</sub>, trở về phổi để thải trừ.
- Một số loại huyết sắc tố thường gặp:

- HbP: ở phôi (Hb nguyên thủy -  $\alpha_2\epsilon_2$ )
- HbA: ( $\alpha_2\beta_2$ ) chiếm khoảng 96 - 97% hemoglobin ở người lớn khỏe mạnh
- HbF: ( $\alpha_2\gamma_2$ ) của thai nhi. Ở trẻ sơ sinh, các phân tử Hb được tạo thành từ 2 chuỗi  $\alpha$  và 2 chuỗi  $\gamma$ , có ái lực mạnh hơn với oxy do đó khả năng vận chuyển oxy kém hơn. Các chuỗi  $\gamma$  dần được thay thế bằng chuỗi  $\beta$  khi trẻ phát triển; nồng độ HbF trong cơ thể trưởng thành thường dưới 1%.
- HbS: Nếu thay đổi trật tự của acid amin trong globin, có thể dẫn đến sự hình thành các Hb bệnh lý (VD: HbS - gây bệnh HC hình liềm) và từ đó gây ra thiếu máu.

#### **Giải thích thêm**

• Trong trường hợp ngạt khói tạo CO, giành lấy chỗ O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub>; không nhả ra do ái lực với Hb cao gấp 200 lần so với O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub>; trong hỏa hoạn người ta thường không chết vì cháy mà chết vì ngạt thở.

## **TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG**

### **Các dấu hiệu tổng quát**

Trong giai đoạn đầu của thiếu máu, có thể không có triệu chứng rõ ràng. Các dấu hiệu của bệnh thường chỉ xuất hiện khi Hb < 10g/dL (mức độ trung bình)

- **Mệt mỏi (chiếm tỉ lệ phần trăm nhiều nhất, nhưng thường bị bỏ qua)**, cảm giác yếu ớt, chán ăn -> **giảm chất lượng cuộc sống**
- Choáng váng, ù tai, hoa mắt... thường xuyên, có thể gặp khi thay đổi tư thế hoặc khi gắng sức
- Da xanh xao, niêm mạc nhợt nhạt, có thể kèm theo vàng da, vàng niêm mạc nếu thiếu máu do tán huyết, có thể xạm da nếu thiếu máu do rối loạn chuyển hoá sắt (dư sắt)
- Da khô, tóc khô, dễ rụng, móng tay và chân có sọc, lõm, giòn, dễ gãy, thường gặp trong thiếu máu thiếu sắt nặng và mãn tính
- Lưỡi bóng, phù và mất gai lưỡi, thường gặp khi thiếu Acid Folic hay B12
- Phụ nữ thường có rối loạn kinh nguyệt (giảm kinh, mất kinh...)
- Phụ nữ mang thai bị thiếu máu thường tăng nguy cơ cho thai kỳ (dễ sảy thai, sinh non...) và thai nhi (thai chậm phát triển, thiếu máu, dễ nhẹ cân hay có dị tật khi ra đời...)

#### **Giải thích thêm**

• Bệnh nhân *Thalassemia* ngoài khuôn mặt Cooley, da bệnh nhân rất khó tả: vừa xanh do thiếu máu vừa vàng do tán huyết vừa sạm do dư sắt do truyền máu nhiều lần.

### **Dấu hiệu của giảm cung cấp Oxy**

- Chóng mặt, đau đầu, nhàm lẩn, thờ ơ, kém tập trung, giảm trí nhớ, suy giảm nhận thức về xung quanh, mất ngủ hoặc ngủ gà
- Uể oải, chán nản, thay đổi tính tình (bực bội, cáu gắt)
- Thở gấp, khó thở khi gắng sức hay khi nghỉ ngơi

### **Dấu hiệu của giảm khối lượng tuần hoàn**

- Hồi hộp, đánh trống ngực, tim đập nhanh, có thể đau vùng trước tim
- Thở nhanh, tim và mạch nhanh, âm thổi tâm thu cơ năng. Thiếu máu lâu ngày có thể dẫn đến suy tim
- Tê mỏi tay chân, chuột rút cơ bắp

## Dấu hiệu thiếu máu tiến triển

Khi thiếu máu nặng ( $Hb < 7g/dL$ ), có thể:

- Rối loạn tri giác, co giật, ngất, hôn mê hoặc đột quỵ
- Cơn đau thắt ngực, thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim hoặc ngừng tim
- Thiếu máu trầm trọng làm giảm cung cấp Oxy cho các cơ quan nội tạng nặng nề và lâu ngày dẫn đến hạ huyết áp, suy đa cơ quan, gây trụy tim mạch, có thể tử vong.

## XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG

### Huyết đồ

1. <b>Đếm số lượng hồng cầu</b>	Chỉ số trung bình của người Việt Nam	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nam: 4.1 - 5.4 T/L.</li> <li>• Nữ: 3.8 - 4.9 T/L (T: <math>10^{12}</math>)</li> </ul>
	<b>Giải thích:</b> Ngày xưa thiếu máu là sự giảm sút số lượng hồng cầu, nhưng hiện nay chỉ số HC không được đặt nặng vì chỉ số HC phụ thuộc rất lớn vào kích thước hồng cầu, nghĩa là một bệnh nhân có số lượng hồng cầu tuy rằng có thể đủ nhưng nếu là những hồng cầu nhỏ thì vẫn có thể cộng lại có Hb, Hct thấp hơn người bình thường.	
2. <b>Định lượng huyết sắc tố</b>	Đây là chỉ số quan trọng nhất để đánh giá thiếu máu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nam: 13.2 - 15.3 g/dL.</li> <li>• Nữ: 11.7 - 13.9 g/dL</li> <li>• <b>Giải thích thêm: Mỹ: Hb ở Nam: 14-15 g/dL</b></li> </ul>
3. <b>Dung tích hồng cầu (Hematocrit - Hct)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Là thể tích khối hồng cầu, biểu thị bằng L/L hoặc bằng tỷ lệ % giữa khối HC và máu toàn phần.</li> <li>• Hb và Hct thay đổi theo địa phương, lãnh thổ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nam: 0,37 - 0,48 L/L hoặc 37 - 48%.</li> <li>• Nữ: 0,34 - 0,44 L/L hoặc 34 - 44%.</li> </ul>
4. <b>Thể tích trung bình HC (MCV: mean corpuscular volume)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MCV 80 - 100 fL: HC thể tích bình thường, gặp trong các trường hợp TM do xuất huyết cấp, tán huyết cấp, suy tủy xương, bệnh lý ác tính về máu (bệnh Bạch cầu)</li> <li>• MCV &gt; 100 fL: HC to, gặp trong TM do thiếu B12, acid folic, loạn sinh tủy (MDS)</li> <li>• MCV &lt; 80 fL: HC nhỏ: TM thiếu sắt, TM do bệnh Hb</li> </ul>	
5. <b>Lượng HST trung bình HC (MCH: mean corpuscular hemoglobin)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Là lượng Hb trung bình chứa trong 1 HC tính bằng pg, bình thường MCH = <math>30 \pm 3pg</math>.</li> <li>• MCH tăng trong TM ưu sắc (thiếu B12, Acid folic), giảm trong TM nhược sắc.</li> <li>• <b>Giải thích thêm: Hai chỉ số MCV và MCH thường đi chung với nhau nghĩa là MCV cao thì MCH cao; MCV thấp thì MCH thấp.</b></li> </ul>	
6. <b>Nồng độ HST trung bình HC (MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Là lượng Hb bão hòa trong một thể tích HC, đơn vị là g/L, bình thường MCHC = 290 - 360g/L.</li> <li>• <b>Giải thích thêm: Chỉ có MCHC bình thường gặp trong TM bình sắc và MCHC thấp trong thiếu máu nhược sắc; không có MCHC cao.</b></li> <li>• Nếu MCHC &lt; 290g/L là TM nhược sắc.</li> </ul>	
7. <b>Hồng cầu lưới (HCL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Là dạng chuyển tiếp giữa HC non trong tủy xương và HC trưởng thành ở máu ngoại vi, thời gian tồn tại (đời sống HCL) chỉ 24 - 48 giờ. Trong những trường hợp thiếu máu, cơ thể rất cần hồng cầu thì đời sống HC ngắn lại có khi chỉ 12 giờ.</li> <li>• Đếm số lượng HCL cho phép đánh giá tình trạng và khả năng đáp ứng của tủy xương</li> <li>• HCL bình thường # 0.5 - 2.5% hoặc 0.025 - 0.075 T/L cho 1 người khỏe mạnh.</li> <li>• <b>Giải thích thêm:</b> Phết máu ngoại vi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aniso: bất thường về kích thước</li> <li>○ Poikilo: bất thường về hình dạng</li> <li>○ Hypochromic: hồng cầu nhược sắc</li> </ul> </li> </ul>	

<b>8. Độ phân bố HC (RDW: Red cell Distribution Width):</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Độ phân bố HC phản ánh sự thay đổi kích thước tế bào HC (anisocytosis), nói nôm na là biên độ hồng cầu từ HC có kích thước lớn nhất đến HC có kích thước nhỏ nhất.</li> <li>• Nếu RDW tăng cao, cần khảo sát thêm lam máu ngoại vi. RDW bình thường là 10-16,5%</li> </ul> <p><b>Giải thích thêm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Với một người có hệ tạo huyết bình thường, số lượng HC bình thường thì RDW bình thường vì tủy sản xuất ra các HC vừa đầy đủ về số lượng, vừa bình thường về chất lượng có nghĩa là các HC có kích thước tương đối đồng đều với nhau.</li> <li>• Khi cơ thể tạo ra các HC với số lượng thấp, các HC có biên độ bất thường (vừa to vừa nhỏ) thì ngoài tủy giảm sản xuất ra còn có thể tủy bất thường (loạn sinh).</li> <li>• Một bệnh nhân thiếu máu HC nhỏ nhược sắc, RDW tương đối đồng đều, BN đó được truyền máu, HC được truyền là của người bình thường do đó RDW bình thường nhưng bình thường ở mức độ cao do đó có thể tìm thấy trong máu người đó trên phết máu ngoại biên 2 quần thể HC, 1 quần thể HC nhỏ nhược sắc, 1 quần thể HC to đều, bình thường của người cho.</li> <li>• RDW bình thường kết hợp với MCV:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MCV bình thường, gặp trong: TM trong các bệnh mãn tính, xuất huyết cấp hoặc tán huyết cấp, bệnh enzym HC, bệnh lý Hb không gây TM</li> <li>○ MCV tăng, gặp trong: tủy giảm sinh, bệnh bạch cầu</li> <li>○ MCV giảm: thiếu máu trong các bệnh mãn tính, bệnh thalassemia dị hợp tử</li> </ul> </li> <li>• RDW tăng kết hợp với MCV:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MCV bình thường: TM thiếu sắt giai đoạn sớm, thiếu vitamin B12 / Folate giai đoạn sớm, Thiếu sắt kết hợp với thiếu vitamin B12 / Folate, TM do bệnh lý Hb</li> <li>○ MCV tăng: thiếu hụt vitamin B12 / folate, TM tán huyết do miễn dịch, ngưng kết lạnh, bệnh bạch cầu lympho mãn</li> <li>○ MCV giảm: TM thiếu sắt, sự phân mảnh hồng cầu, bệnh HbH, thalassemia.</li> </ul> </li> </ul>
---	---





























**Bảng 4: Các chỉ số huyết học bình thường (của người dân tại TP. Hồ Chí Minh).**

Các giá trị huyết học bình thường	Nữ giới	Nam giới
Số lượng hồng cầu - RBC hay HC (T/L hay $10^{12}/L$ )	3.87 - 4.91	5.64 - 5.80
Hemoglobin - Hb (g/L hay g/dL)	117.5 - 143.9	132.0 - 153.6
Hematocrit - Hct (L/L hay %)	34.0 - 44.0	37.0 - 48.0
MCV (fL)	92.57 - 98.29	92.54 - 98.52
MCH (pg)	30.65 - 32.80	31.25 - 33.7
MCHC (g/dL)	33.04 - 35.0	32.99 - 34.79

## Hình thái hồng cầu

Quan sát hình dạng, kích thước HC ở phết máu trải mỏng trên lam kính được nhuộm Giemsa. Có thể thấy hình ảnh HC bình thường (hình tròn, màu hồng, ở giữa hơi nhạt màu) hoặc bất thường (HC to nhỏ không đều, HC hình cầu, hình bia, hình lưới liềm, các mảnh vỡ HC...).

### Hình 3: Một số hình ảnh bất thường của hồng cầu

RED BLOOD CELL MORPHOLOGY					
Size variation	Hemoglobin distribution	Shape variation		Inclusions	Red cell distribution
Normal 	Hypochromia 1+ 	Target cell 	Acanthocyte 	Pappenheimer bodies (siderotic granules) 	Agglutination 
Microcyte 	2+ 	Spherocyte 	Helmet cell (fragmented cell) 	Cabot's ring 	Rouleaux 
Macrocyte 	3+ 	Ovalocyte 	Schistocyte (fragmented cell) 	Basophilic stippling (coarse) 	
Oval macrocyte 	4+ 	Stomatocyte 	Tear drop 	Howell-Jolly 	Crystal formation  HbSC  HbC
Hypochromic macrocyte 	Polychromasia  (Reticulocyte)	Sickle cell 	Burr cell 		

### Giảng thêm

- **Microcyte:** 5-6 $\mu$ m gặp trong những bệnh lí thiếu máu hồng cầu nhỏ bẩm sinh, bệnh lí HC hình cầu di truyền (Minkowski-Chauffard)
- **Macrocyte:** >10  $\mu$ m gặp trong thiếu máu do thiếu B9, B12, loạn sinh tủy
- **Oval macrocyte:** HC to hình oval nguyên nhân tương tự macrocyte
- **Hypochromic macrocyte:** gặp trong loạn sinh tủy
- **Hypochromia:** HC nhược sắc 1+ (nhẹ), 2+ (trung bình thấp), 3+ (trung bình cao), 4+ (rất nặng), mỏng manh rất dễ vỡ
- **Polychromasia:** HC ưu sắc, nếu tỉ lệ 1-2% là HC lưới, nếu trong trường hợp tăng là thiếu máu HC to ưu sắc như loạn sinh tủy
- **Target cell:** HC hình bia thường gặp trong bệnh Hb, Thalassemia, rất đặc trưng chẩn đoán số 1 là bệnh Hb, còn nếu đi kèm với HC nhỏ nhược sắc thì chẩn đoán Thalassemia hoặc bệnh Hb không chạy đi đâu được !!
- **Spherocyte:** HC hình cầu gặp trong thiếu máu bẩm sinh Minkowski-Chauffard
- **Ovalocyte (HC hình oval), stomatocyte (HC hình miệng):** gặp trong loạn sinh tủy.
- **Sickle cell (HC hình liềm):** gặp trong các cư dân ở Châu Phi trong vùng bị sốt rét, HC này có khả năng kháng được sốt rét, BN bị sốt rét rất dễ tán huyết nên bệnh nhân ở vùng này mang đặc điểm di truyền này thì ít bệnh tán huyết hơn.
- **Acanthocyte, burr cell (HC gai):** gặp trong BN bị mất nước, phồng, ngộ độc
- **Helmet cell (mảnh vỡ hồng cầu lớn):** gặp trong thiếu máu tán huyết lớn, nội mạch
- **Schistocyte (mảnh vỡ hồng cầu nhỏ):** gặp trong thiếu máu tán huyết vi mạch, hội chứng hellp, tiền sản giật, suy thận.
- **Tear drop (HC hình giọt nước):** gặp trong thiếu máu HC nhỏ nhược sắc.
- **Pappenheimer bodies, Cabot's ring, basophilic stippling, Howell-Jolly** là các thể vùi gặp trong tủy loạn sinh, ngộ độc, basophilic stippling: ngộ độc chì; Howell-Jolly là các mảnh vỡ ADN của HC còn sót lại gặp trong HC tán huyết, tổn thương lách.



- *Agglutination (HC ngưng kết) gặp trong thiếu máu tán huyết tự miễn.*
- *Rouleaux (hình ảnh chuỗi tiền): chẩn đoán số 1 là thiếu máu tán huyết miễn dịch gặp trong bệnh đa u tủy rất đặc hiệu.*

### Các xét nghiệm đánh giá về dự trữ và gắn kết sắt

- Sắt huyết thanh
- Ferritin
- Độ bão hòa Transferin
- Khả năng gắn sắt toàn bộ (TIBC)

→ để đánh giá tình trạng thiếu hay thừa sắt, khả năng dung nạp sắt.

### Tủy đồ và sinh thiết tủy

Khảo sát và đánh giá các nguyên nhân TM gây ra bởi tổn thương của tủy xương, làm rõ chẩn đoán thiếu 3 dòng tế bào máu ở ngoại biên.

## PHÂN LOẠI THIẾU MÁU

### Theo nguyên nhân bệnh sinh

- TM do dinh dưỡng (TM thiếu sắt, Acid Folic, B12...)
- TM do tủy giảm sản xuất (tủy giảm sinh, loạn sinh tủy...)
- TM do xuất huyết: mất 1 khối lượng máu cấp tính hay mãn tính
- TM do tán huyết: HC bị phá hủy trong lòng mạch (TH nội mạch) hay trong tổ chức (TH nội mô)

#### *Giải thích thêm*

- 2 nguyên nhân đầu là do TW (do tủy) gây ra
- 2 nguyên nhân sau là do ngoại biên gây ra, tủy vẫn bình thường

### Theo hình thái kích thước

- TM HC nhỏ nhược sắc (microcytic hypochromic anemia)
- TM đẳng sắc đẳng bào – TM bình sắc (normocytic normochromic anemia)
- TM HC to – TM đại HC (macrocytic anemia)

### Theo mức độ trầm trọng của bệnh

**Bảng 5: Thang điểm đánh giá thiếu máu (NCI: Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ; WHO: Tổ chức Y tế Thế giới)**

Mức độ nghiêm trọng của thiếu máu	Hb (g/dL)	
	Thang điểm NCI	Thang điểm WHO
Khoảng tham chiếu	14 - 18 (nam) 12 - 16 (nữ)	> 11.0
1 (độ nhẹ)	10.0 - bình thường	9.5 - 10.5
2 (độ trung bình)	8.0 - 10.0	8.0 - 9.4
3 (độ nặng)	6.5 - 7.9	6.5 - 7.9
4 (đe dọa tính mạng)	< 6.5	< 6.5

#### *Giải thích thêm*

- Một người bệnh bất cứ tuổi nào, hoàn cảnh trước đó như thế nào, nguyên nhân gì, nếu Hb < 6,5 hãy đặt người ấy vào tình trạng cấp cứu vì với thiếu máu này BN có thể ngưng tim đột ngột, đột tử; người càng già, trẻ cao, phụ nữ mang thai, người thiếu máu cấp tính, có các bệnh khác thì càng dễ đột tử.
- Thực tế, một số BN 2-3 g/dL vẫn không sao.

## CÁC NGUYÊN NHÂN CỦA THIẾU MÁU

### Theo nguyên nhân bệnh sinh

TM do dinh dưỡng	TM thiếu sắt	<ul style="list-style-type: none"> <li>Giảm cung cấp: suy dinh dưỡng, ăn kiêng</li> <li>Kém hấp thu: thuốc băng dạ dày (giảm hấp thu Fe ở đoạn cuối dạ dày, đoạn đầu ruột non); <b>giảm thêm</b>: uống trà đặc, uống trước/trong/sau bữa ăn: có chất tanin hạn chế hấp thu sắt 50-60%; cà phê: giảm 50% mức độ hấp thu sắt.</li> <li>Tăng thải trừ (mất máu nhiều, kéo dài)</li> <li>Tăng nhu cầu (vận động thể lực nặng, phụ nữ có thai hoặc cho con bú...)</li> </ul>
	Thiếu Acid Folic	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nghiện rượu nặng (<b>không ăn đầy đủ, chỉ ăn những món để uống rượu, ảnh hưởng lên sự hấp thu dạ dày, cạnh tranh các vitamin khác như B9, B12</b>)</li> <li>Dùng thuốc kéo dài (MTX, Bactrim, Trimethoprim, thuốc chống động kinh...)</li> <li><b>Người thiếu máu do dinh dưỡng vừa thiếu sắt vừa thiếu B12, B9: không phải tạo ra hồng cầu bình thường mà vừa tạo ra hồng cầu nhược sắc vừa tạo ra hồng cầu ưu sắc do hình ảnh trên phết máu ngoại biên rối loạn.</b></li> </ul>
	Thiếu vitamin B12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ăn kiêng</li> <li>Viêm loét ống tiêu hóa</li> <li>Dùng thuốc (KS đường ruột)</li> <li>Cắt bỏ dạ dày, ruột non...</li> </ul>
TM do tủy giảm sản xuất	Nguyên nhân lành tính	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tủy giảm sinh dòng HC do thiếu Erythropoietin (suy thận mãn giai đoạn nặng) <b>dù gan đã hoạt động hết công suất sinh EPO nhưng không đủ nên người suy thận vẫn thiếu máu.</b></li> <li>Tủy giảm sinh đơn thuần dòng HC (PRCA)</li> <li>Tủy giảm sinh 3 dòng tế bào (suy tủy vô căn)</li> </ul>
	Nguyên nhân ác tính	<ul style="list-style-type: none"> <li>Loạn sinh tủy</li> <li>Xơ tủy nguyên phát</li> <li>Bệnh lý ác tính của tổ chức Lympho</li> <li>Bệnh bạch cầu cấp, bạch cầu mãn</li> <li>K xâm lấn</li> </ul>
Xuất huyết	Các rối loạn gây ra do vitamin K	<ul style="list-style-type: none"> <li>Giảm cung cấp: suy dinh dưỡng, ăn kiêng</li> <li>Kém hấp thu: bệnh mãn tính ở ống TH, KS kéo dài</li> <li>Kém chuyển hóa (suy tế bào gan, xơ gan, K gan...)</li> </ul>
	Đông máu nội mạch lan tỏa	<ul style="list-style-type: none"> <li>NT nặng, đe dọa tính mạng, Shock NT</li> <li>Chấn thương nặng, bỏng diện tích rộng</li> <li>Truyền nhầm nhóm máu</li> </ul>
	Hemophili A/B	
Tán huyết	Bẩm sinh	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thiếu men G6PD, thiếu men Pyruvate kinase</li> <li>Thalassemia (<b>thường gặp nhất</b>), Bệnh HC liềm (Sickle cell disease...)</li> </ul>
	Mắc phải – miễn dịch	<ul style="list-style-type: none"> <li>TH miễn dịch (TH tự miễn, hội chứng Evans, Lupus...)</li> <li>Truyền máu không thuận hợp nhóm HC</li> <li>Bệnh lý ác tính của tổ chức Lympho (CLL, Lymphoma...)</li> </ul>

Mắc phải – không miễn dịch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMTH do bệnh lý vi mạch</li> <li>• Tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm (PNH)</li> <li>• Cường lách, sốt rét, nhiễm trùng.</li> </ul>
----------------------------	--

**Bảng 6: Các thông số XN thay đổi trong TM do thiếu sắt.**

Thay đổi	Các thông số XN
↓	Hb, MCV, Ferritine
↑	RDW, Transferrine, TIBC

### Theo hình thái kích thước (phân loại được ưu chuộng nhất)

TM HC nhỏ (MCV < 80fL)	TM HC trung bình (MCV 80 – 100fL)	TM HC to (MCV > 100fL)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TM thiếu sắt</li> <li>• <math>\alpha</math> hoặc <math>\beta</math> Thalassemia (<b>tỉ lệ bệnh Hb trong DS VN # 10%</b>)</li> <li>• TM do viêm nhiễm mãn tính</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Giai đoạn đầu của TM thiếu sắt, TM do XH</li> <li>• TM tán huyết (đa số các trường hợp)</li> <li>• TM thiếu sắt kết hợp với thiếu Acid folic, thiếu B12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TM do thiếu Acid folic, thiếu B12</li> <li>• TM do tủy giảm sinh, loạn sinh tủy</li> <li>• TM do bệnh lý ác tính.</li> </ul>

## CÁC NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU

### Truyền máu

#### Chỉ định

- Mục đích của truyền máu là phòng ngừa và giải quyết các rối loạn gây ra do thiếu oxy. Nên nhớ là chỉ truyền khi người bệnh dung nạp kém trên lâm sàng, và tránh hết sức có thể việc truyền máu cho những trường hợp TM tán huyết tự miễn. Thông thường truyền máu được chỉ định với Hb < 7g/dL
- Thiếu máu mãn tính không có triệu chứng, huyết động ổn định và không có nguy cơ của bệnh mạch vành → Chỉ định truyền máu khi Hb < 7g/dL, duy trì Hb # 7 - 9g/dL.
- Thiếu máu cấp với bằng chứng huyết động không ổn định và giảm khả năng cung cấp oxy → Truyền máu để ổn định huyết động và tăng khả năng cung cấp oxy
- Thiếu máu (Hb < 8g/dL) có triệu chứng (thở nhanh, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp tư thế)  
→ Truyền máu để duy trì Hb # 8 - 10g/dL
- Thiếu máu trong bối cảnh của hội chứng mạch vành cấp hay nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp → Truyền máu để duy trì Hb > 10g/dL

#### Giải thích thêm

- BN nhà xa phải đi về bằng máy bay thường truyền cho Hb # 9g/dL.
- BN chuẩn bị phẫu thuật truyền cho Hb # 9g/dL.

### Lợi ích và bất lợi

Không thể phủ nhận truyền máu mang lại nhiều lợi ích như:

- Nhanh chóng cải thiện tình trạng mệt mỏi → cải thiện chất lượng cuộc sống
- Nhanh chóng gia tăng nồng độ Hb và Hct. Ở người trưởng thành, 1 đơn vị HC (350mL) thường nâng Hb lên 1g/dL (nâng Hct lên 3%) và cung cấp kháng 250mg sắt

Tuy nhiên, truyền máu vẫn còn nhiều bất lợi và nguy cơ:

- Phản ứng của truyền máu (sốt - lạnh run, dị ứng do protein, tán huyết do bất thuận hợp các nhóm máu, giảm tiểu cầu miễn dịch...)

- Phản ứng mảnh ghép chống ký chủ của truyền máu, là 1 phản ứng rất hiếm gặp nhưng lại rất nặng thường dẫn đến tử vong, gây ra do các tế bào lympho của người cho tấn công các cơ quan đích (da và niêm mạc, gan mật, ống tiêu hóa...) của người nhận. Có thể phòng ngừa bằng cách tủa các túi máu trước khi truyền.
- Lây nhiễm siêu vi (siêu vi gây viêm gan B / C, HIV...), vi khuẩn, ký sinh trùng sốt rét
- Quá tải tuần hoàn, quá tải sắt, tăng nguy cơ tắc mạch, tổn thương phổi
- Giảm thời gian sống.

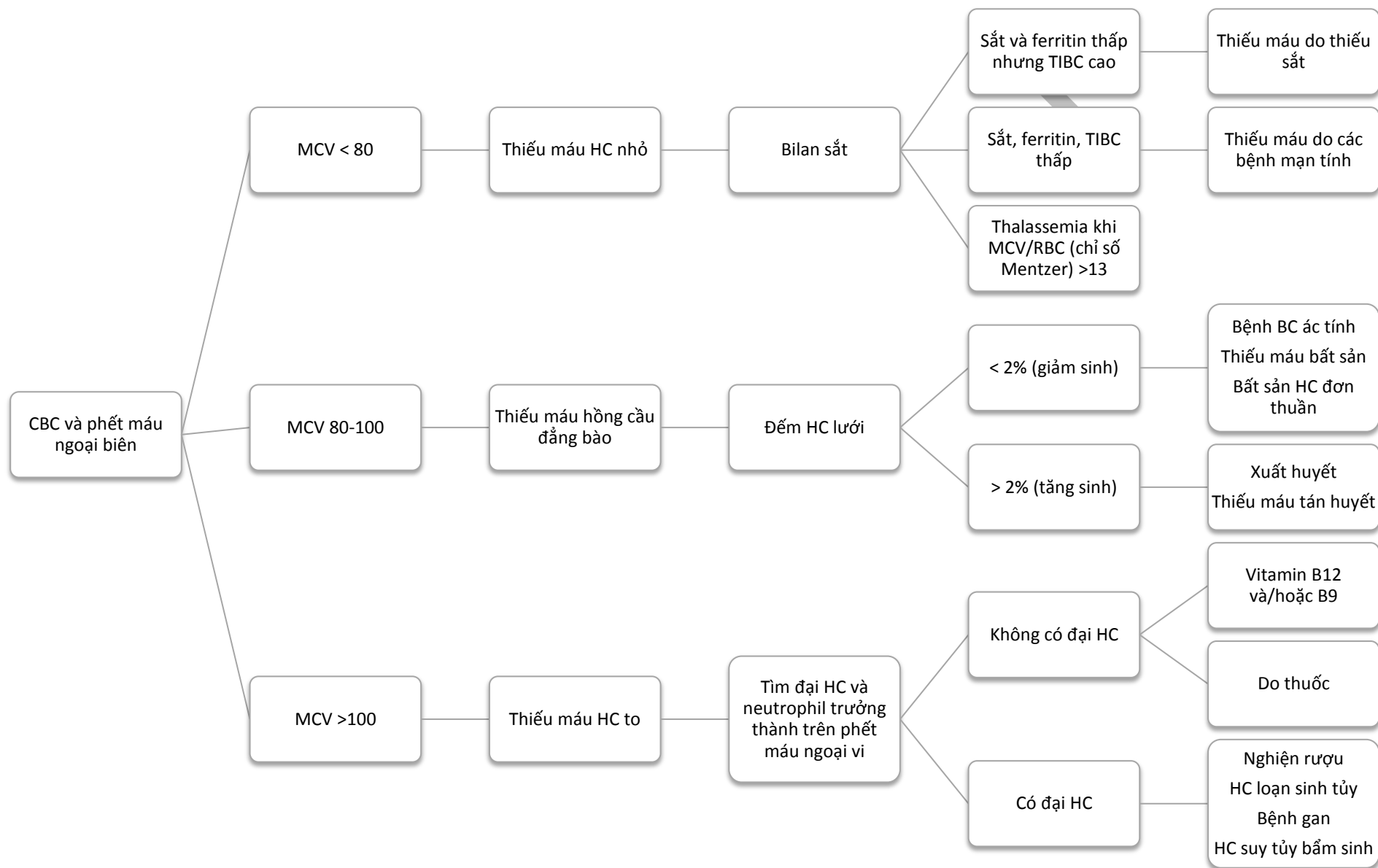
### **Tầm soát và giải quyết nguyên nhân**

- TM không phải là bệnh, TM là 1 hội chứng do 1 hay nhiều nguyên nhân phối hợp gây ra.
- Xác định tình trạng TM và đánh giá mức độ nặng nhẹ hiện nay chỉ cần dựa vào XN huyết đồ trên máy tự động, tuy nhiên việc chẩn đoán nguyên nhân trong nhiều trường hợp lại không hề đơn giản và dễ dàng
- Điều trị bằng truyền máu chỉ là biện pháp thay thế có tính tạm thời, tuy có mang lại nhiều lợi ích trước mắt nhưng cũng vẫn ẩn chứa nhiều bất lợi và nguy cơ.
- Y học hiện đại cũng hoàn toàn không chấp nhận chẩn đoán và điều trị kinh nghiệm (điều trị thử) với thuốc chứa sắt. Vì vậy, cần tìm ra các nguyên nhân đầy đủ và chính xác để giải quyết tận gốc.

### **Tiếp cận chẩn đoán nguyên nhân**

- Chẩn đoán nguyên nhân đầy đủ và chính xác sẽ cần cả 2 phương pháp tiếp cận về hình thái - kích thước (morphologic) và về động học (kinetic) tế bào.
- Tiếp cận về kích thước là dựa vào MCV trong khi tiếp cận về động học (Chỉ số hồng cầu lưới (RI) phản ánh khả năng sản xuất HC của tủy xương) nhằm mục đích phân biệt nguyên nhân gây ra thiếu máu là do rối loạn sản xuất, phá hủy hay mất HC.
- Để khảo sát những nguyên nhân cơ bản, cần làm thêm 1 số xét nghiệm như:
  - Thiếu nguyên liệu: đánh giá dự trữ sắt (sắt huyết thanh, ferritine, TIBC, độ bão hòa transferrine), định lượng B12/folate
  - Xuất huyết đường tiêu hóa: tìm máu ẩn trong phân, nội soi dạ dày - đại trực tràng
  - Tán huyết: bilirubin gián tiếp, haptoglobin, phản ứng Coomb's, xét nghiệm khảo sát đông máu nội mạch rải rác (DIC)
  - Suy thận mãn: đo độ lọc cầu thận (GFR), đo nồng độ erythropoietin huyết tương
  - TM nguyên bào sắt: sinh thiết tủy xương

**Hình 4: Sơ đồ hướng dẫn (algorithm) cách xử trí và chẩn đoán trước những trường hợp thiếu máu:**



## Hình 5: Chế độ dinh dưỡng hợp lý

### Giảng thêm

- Sữa và café giảm hấp thu sắt
- Còn lại cung cấp nhiều sắt.

## Alimentos para combatir la Anemia



## SUY TỦY

### ĐẠI CƯƠNG

- Paul Ehrlich, 1888, mô tả đầu tiên ở một phụ nữ có thai (trước đó người này hoàn toàn khỏe mạnh), tử vong do suy tủy nặng. Ông mổ xác và nhận xét: tủy tạo máu (tủy dẹt) bị thay thế hoàn toàn bằng mô mỡ giống tủy dài -> tử vong.
- 1888 chưa có công cụ truyền máu, tới năm 1902 mới được truyền máu
- Anatole Chauffard, 1904, lần đầu tiên dùng chữ Aplastic Anemia
- Đây không phải là 1 bệnh mà là một Hội chứng (Bone Marrow Failure Syndrome) bao gồm nhiều nhóm bệnh :
  - Di truyền, bẩm sinh
  - Mắc phải : 2/3 đến 3/4 các ca
- Đặc điểm chung :
  - Mật độ tế bào tủy giảm ( ngưng tạo máu), **không có dấu hiệu ác tính hoặc xâm lấn**
  - Có thể giảm 1, 2 hay cả 3 dòng huyết cầu (pancytopenia)
- Nhóm bệnh Di truyền, bẩm sinh gồm các bệnh : Fanconi, dyskeratosis congenita, Diamond-Blackfan ...
- Nhóm Mắc phải : gồm nhiều bệnh, trong đó điển hình nhất là Thiếu Máu Bất sản Tủy (Aplastic Anemia)

- Một số bệnh có biểu hiện tương tự (cũng giảm 3 dòng): MDS, PNH, LGLL (Large Granular Lymphocytic Leukemia)

## DỊCH TỄ HỌC

- Có ở mọi nơi trên thế giới : 3-5 / Triệu dân mỗi năm
  - Nhật : 14,7 / triệu dân (gấp x 3): do thảm họa 2 trái bom nguyên tử, nổ nhà máy điện nguyên tử
  - Pháp : 1,4 / triệu dân
- Tuổi : 20 - 25 & > 65 (nước phát triển)
- Giới: nam = nữ

## CĂN NGUYÊN

- Tổn thương tế bào gốc và vi môi trường của tủy gây giảm / bất sản tủy
- Cản trở trưởng thành : thiếu B12 ,folat ( cần cho phân bào, tổng hợp DNA)
- Rối loạn biệt hóa : MDS
- Miễn dịch : lupus, thymoma, có thai...
- Khoảng 65% các ca không tìm được nguyên nhân

## CƠ CHẾ

- Hư hoại tế bào gốc do : độc tố, hóa chất, thuốc, virus ...
- Điều hòa tạo máu bị rối loạn (vd:mất cân bằng thuộc nhóm tăng sinh : đa hồng cầu, thuộc nhóm ức chế : thiếu máu, suy tủy )
- Thay đổi bất lợi trong vi môi trường sống của tế bào gốc (stroma)
- Ức chế miễn dịch : kháng thể bất thường, hoạt động tế bào T, lymphokines
- Đột biến gene : có những tổ hợp HLA đặc trưng gây suy tủy

## Hóa chất

- Benzen : dung môi hữu cơ , công nghiệp hóa chất, thuốc, phẩm nhuộm, hương liệu hóa học, thuốc, phẩm nhuộm, thuốc nổ (TNT), cao su, da giày ...
- Diệt côn trùng, diệt cỏ : DDT, Lindane ...

## Thuốc

- Chloramphenicol : 10-50 lần, thoa, nhỏ mắt...
- Quinacrine : quân đội 7-28 lần :thuốc ngừa sốt rét
- Thuốc trị ung thư
- Kháng giáp
- Giảm đau, giảm viêm, NSAID, sulfamide

## Tia xạ

- X-quang (CT scan)
- Phóng xạ : Nhật (1945, 2011), Tchernobyl ở Ukraina nổ nhà máy điện nguyên tử (1986)

## Virus

- Parvovirus

- HBV, HCV
- EBV
- HIV

### **Miễn dịch**

- Bệnh tự miễn: Lupus hệ thống
- Có thai
- Bệnh tế bào T : U tuyến ức : trình diện kháng nguyên bất thường lên TB T làm tiêu diệt TB gốc tạo máu

### **Yếu tố di truyền**

- Đột biến gen

### **Chứng minh bằng nuôi cấy**

- Tế bào gốc của BN vào stroma người BT, và ngược lại
  - Tế bào gốc của người BT vào stroma người BN
- Phá hủy trực tiếp
  - Miễn dịch : lymphô T CD8(+), HLA-DR(+) →  $\gamma$ -interferon, IL2, TNF
  - Cơ địa? HLA-DR2, DPw3
- Tất cả do tự miễn: phát hiện nhờ tình cờ, dị ghép BN suy tủy bị thất bại, thải ghép mất. Sau đó, BN lui bệnh, tự phục hồi hệ tạo máu của chính mình !
  - HLA do NST số 6 , nhóm máu ABO do NST số 9, hệ rH do NST số 1
  - VD : BN nam nhóm máu A, người cho ghép là nữ nhóm máu B: sau đó BN nam mất hồng cầu A đổi thành HC B và hệ tạo máu mang NST XX . Trước khi ghép dùng thuốc ức chế miễn dịch mạnh đè bẹp hệ miễn dịch BN , sau ghép dùng tiếp thuốc UCMD phòng thải ghép , ca ghép thất bại, nhóm máu không đổi , nam vẫn là A nhưng BN lui bệnh
  - K/L : nhờ ức chế miễn dịch mạnh trong quá trình trước và sau ghép gây được lui bệnh (remission induction) => Phát hiện cơ chế tự miễn của bệnh

## **CÁC THỂ BỆNH**

### **Biểu hiện bệnh có thể giảm duy nhất 1 dòng**

- Giảm đơn độc HC (Pure Red cell Aplasia)
- Giảm Tiểu cầu (Amegakaryocytic Thrombocytopenia)
- Giảm BC hạt (Neutropenia, Agranulocytosis) (Suy tủy dòng BC, do thuốc kháng giáp)

### **Biểu hiện bệnh có thể giảm cả 3 dòng**

- Giảm cùng lúc HC, Tiểu cầu và cả BC hạt (pancytopenia)
- Điển hình là bệnh Thiếu máu Bất sản Tủy (AA, Aplastic Anemia)

## **LÂM SÀNG**

### **Dấu hiệu của giảm 3 dòng**

- Sốt : do thiếu BC
- Xanh xao, mệt, chóng mặt, ... : do thiếu HC
- XH do giảm TC



## **Triệu chứng các bệnh trong nhóm**

- Fanconi : dị dạng chi trên, ngón tay (mất ngón cái hoặc nhỏ lại, mất xương quay) và thận (hình móng ngựa, horseshoe shape)
- Dyskeratosis congenita : dị sản keratin trên da, móng, lưỡi, ...
- Tử vong: do XH, suy tim, nhiễm trùng nặng, ứ đọng sắt do truyền máu nhiều, lây nhiễm sau truyền máu ... và suy các tạng bị tổn thương

## **SINH HỌC**

### **Xét nghiệm khẳng định tình trạng giảm sinh của hệ tạo máu**

- Huyết đồ (HC lưới)
- Tủy đồ : tạo áp lực âm hút lên có thể không hút được cấu trúc lì , kéo lam coi từng TB
- Sinh thiết tủy: lấy cả cấu trúc

### **Xét nghiệm thăm dò tìm nguyên nhân**

- Virus : HBV, HCV, HIV, EBV, Parvovirus B19...
- Tự miễn : ANA, anti-dsDNA ... 8 profiles
- Bộ nhiễm sắc thể đồ
- Flow cytometry : tìm các markers PNH CD55, CD59...
- Coombs test
- Siêu âm tìm : hạch, gan, lách
- XR & CT-scan : tìm các cấu trúc bất thường, u trung thất, u tuyến ức (thymoma), ...

## **CHẨN ĐOÁN**

- Chẩn đoán bệnh, tình huống suy tủy: không khó
- Chẩn đoán nguyên nhân: Rất khó xác định

## **CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT**

### **Giảm 3 dòng TB máu + giảm các TB tủy**

- Thiếu máu bất sản mắc phải (acquired aplastic anemia)
- Thiếu máu bất sản di truyền (inherited aplastic anemia)
- Hội chứng loạn sinh tủy giảm sinh (hypoplastic MDS)
- Lơ xê mi dòng tủy giảm sinh (hypoplastic AML)

### **Giảm 3 dòng + tủy không giảm**

- Cường lách
- Lupus
- Lao
- ...

### **Tủy nghèo có / không giảm TB**

- Nhược giáp
- Lao
- ...

## **PHÂN ĐỘ NẶNG ~ NHẸ THEO CAMITTA**

### **Huyết đồ cần 2/3 để chẩn đoán**

Cấp độ	Trung bình	Nặng (SAA)	Rất nặng (VSAA)
BC neutrophil	< 1.500 / $\mu$ L	< 500	< 200
HC lưới	< 60.000 / $\mu$ L	< 20.000	< 20.000
Tiểu cầu	< 50.000 / $\mu$ L	< 20.000	< 20.000

**Sinh thiết tủy: mật độ tế bào còn < 25%**

## **ĐIỀU TRỊ**

### **Cách ly**

- Khỏi các môi trường gây bệnh : tia xạ, hóa chất, ...
- Cách ly khỏi nguy cơ bị lây nhiễm : cho vào khu vô trùng..

### **Điều trị nâng đỡ**

- Truyền các chế phẩm máu
- Tránh các nguy cơ bị lây nhiễm : ăn uống sạch, giữ vệ sinh răng miệng, mang khẩu trang khi tiếp xúc người khác ...
- Dùng kháng sinh phổ rộng ngay khi có sốt cao.
- Tránh các nguy cơ bị thương gây chảy máu : khi dùng dao, kéo, lam cạo râu, máy xén ...

### **Truyền máu**

- Chỉ truyền đúng từng thành phần theo nhu cầu : HC lắng, tiểu cầu đậm đặc
- Chọn HC trùng phenotype : chỉ quan tâm tới giá trị (-) VD : BN rH(-) , máu truyền phải (-)
- Không bao giờ truyền máu từ thân nhân : do lần đầu BN tạo kháng thể chống kháng nguyên từ người cho, tới khi BN cần ghép tủy sẽ bị thải ghép nhanh chóng làm mất khả năng ghép
- Truyền dè xẻn, vì sẽ cần truyền nhiều và dài hạn,
- Hb duy trì  $\approx$  7 g/dL, chỉ thêm khi BN có triệu chứng thiếu oxy, than chóng mặt, khó thở
- Tiểu cầu duy trì 5.000 - 10.000, truyền mạnh tay khi có XH đe dọa.

### **Điều trị đặc hiệu: ức chế miễn dịch**

- ATG (Anti-Thymocyte Globulin) hay ALG (AntiLymphocyte Globulin) : ức chế Lympho T
  - Cyclosporin A : ức chế Lympho T
  - Prednisone : ức chế Lympho, làm dịu t/d phụ của ATG
- Tạo cơ hội Lùi bệnh (remission) khoảng 70% các ca

### **Điều trị theo nguyên nhân một số bệnh riêng biệt trong nhóm**

- Suy đơn độc dòng HC (PRCA) do U Tuyến Ưc : cắt bỏ tuyến ức + corticoid
- Erythropoietin
- G-CSF, GM-CSF
- Cường lách : cắt lách mới lui bệnh

## Ghép tế bào gốc

- Tế bào gốc từ anh em ruột
- Tế bào gốc từ máu cuống rốn
- Phù hợp HLA
- Cho BN trẻ, < 45 tuổi, chịu đựng nổi các thử thách của ghép

## CÁC VẤN ĐỀ THỰC TIỄN

- Phải thận trọng khi chỉ định thuốc:
  - Kháng giáp
  - Các thuốc phổ thông: NSAID, chloramphenicol (kể cả nhỏ mắt)
  - Các thuốc trị ung thư

---

# SỬ DỤNG MÁU VÀ CÁC CHẾ PHẨM MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ

---

## NGUYÊN TẮC TRUYỀN MÁU

- Truyền máu chỉ là một phần của điều trị
- Sự cần thiết của truyền máu có thể giảm đến mức tối thiểu nhờ những điều sau:
  1. Chẩn đoán và điều trị sớm các trường hợp thiếu máu
  2. Dùng NaCl, Lactate Ringer, dung dịch keo khi mất máu cấp.
  3. Dùng phương pháp mổ tốt nhất để giảm thiểu mất máu (mổ nội soi, dao điện)
  4. Ngưng thuốc chống đông, thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu trước mổ (Plavix: 5 ngày, aspirin: 10 ngày, anti-vitamin K: 3 ngày)
  5. Hạn chế xét nghiệm máu nhất là ở trẻ em
  6. Truyền máu hoàn hồi (lấy máu chảy ra từ bệnh nhân trong vỡ lách, đứt động mạch, qua lọc, truyền lại => tránh phản ứng và nguy cơ từ máu người khác. Trong vỡ gan, máu có lẫn mật, không được truyền ngược lại; trong thủng ruột không được truyền lại)
  7. Dùng các thuốc Erythropoietin kích thích sản xuất HC

## BẢNG ĐÁNH GIÁ BN CẦN TRUYỀN MÁU (không học, chỉ cần hiểu)

1. BN có cải thiện không nếu được truyền máu? (Glasgow 3đ => không truyền, tỉnh => truyền)
2. Làm sao cầm được máu mất ?
3. Có phương pháp điều trị nào khác trước khi truyền máu: Oxy, truyền dịch ...
4. LS nào, CLS nào quyết định truyền máu
5. Lợi và hại của truyền máu, cái nào nhiều hơn ? (máu phải được xử lý, kiểm tra)
6. Nguy cơ lây nhiễm các bệnh HIV, Viêm gan, giang mai, nhiễm trùng...
7. Có ý kiến nào khác nếu không truyền máu vào lúc này
8. Có BS theo dõi BN và biết xử trí tai biến truyền máu không?
9. Tôi có ghi những lý do truyền máu vào bệnh án và phiếu xin máu không?

10. Cuối cùng nếu còn nghi ngờ thì tự hỏi: nếu là mình hoặc con mình thì mình có chấp nhận truyền máu không?

## CHỈ ĐỊNH TRUYỀN MÁU

1. Bồi hoàn thể tích tuần hoàn (đánh giá qua LS: mạch nhanh, huyết áp tụt)
2. Bồi hoàn khả năng vận chuyển oxy cho mô (đánh giá qua LS: hôn mê, ngất, đau ngực)
3. Bồi hoàn thành phần thiếu của máu (Hemophili: thiếu yếu tố VIII)
4. Khi dùng thuốc hoá trị có ảnh hưởng đến tuỷ xương thì truyền máu hồi sức cho BN (truyền tiểu cầu, hồng cầu, không truyền bạch cầu mà chích bạch cầu), thời gian để máu tự bù lâu, không đáp ứng được thời gian cần để hóa trị lần tiếp theo

### Chỉ định truyền máu khi thiếu máu cấp

1. Thiếu máu cấp mức độ nặng
2. Thiếu máu cấp mức độ trung bình nhưng vẫn còn chảy máu hoặc còn tán huyết

Dấu hiệu đánh giá	Mức độ nhẹ	Mức độ trung bình	Mức độ nặng
Lượng máu mất	<10%	10-30%	>30%
Mạch	60-80	80-100	>100, =0
Huyết áp	Bình thường	Kẹp	Tụt/gần bằng 0
Tri giác	Tỉnh	Ngủ gà	Mê
Nước tiểu	Bình thường	Giảm	Vô niệu
Hồng cầu	Bình thường	2-3 triệu	<2 triệu
Hct	>30%	20-30%	<20%

- Người bình thường: 75ml máu/kg cân nặng
- Cho máu: cho dưới 10%

### Chỉ định truyền máu khi thiếu máu mãn

1. Thường không cần thiết truyền máu ở BN thiếu máu mãn
2. Chỉ truyền máu cho những BN thiếu máu nặng không bù trừ
3. BN thiếu máu mãn, lớn tuổi thường có suy tim đi kèm, nếu cần truyền máu chỉ cần 1 đơn vị HCL và phải dùng furosemide đi kèm. (do bn không giảm thể tích tuần hoàn)
4. Chỉ cần nâng Hb lên để cải thiện lâm sàng, không nâng lên đủ như bình thường.
5. Khi Hb >7 g% thì không cần truyền máu

## MÁU VÀ CHẾ PHẨM MÁU

### Chế phẩm máu

- Chế phẩm máu phải sàng lọc an toàn. Truyền máu có rất nhiều nguy cơ.
- Nếu máu không được xét nghiệm trước thì không được sử dụng máu này.
- Mỗi đơn vị máu phải được dán nhãn hệ ABO, Rh, ngày lấy máu, ngày hết hạn, loại máu, chất chống đông.

### Nhóm máu hệ ABO

Nhóm máu	Kháng nguyên (trên hồng cầu)	Kháng thể (trong huyết tương)
A	A	Anti B
B	B	Anti A
O	Không có kháng nguyên	Anti A - Anti B
AB	AB	Không có kháng thể

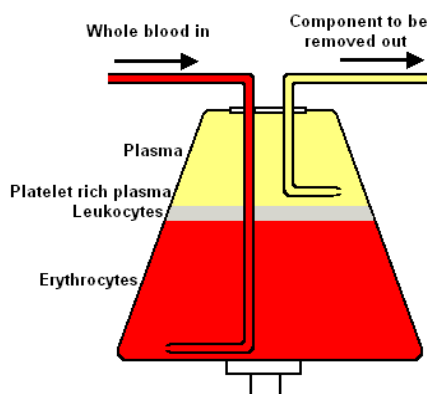
## Hệ Rh (Hệ Rhesus)

- Rh (+) : có kháng nguyên D trên bề mặt hồng cầu
- Rh (-) : không có kháng nguyên D trên bề mặt hồng cầu

## Chế phẩm gạn tách (apheresis)

- Platelets (plateletpheresis) : TC
- Leukocytes (leukapheresis or leukopheresis) : BC
- Lymphocytes (lymphopheresis or lymphapheresis) : L
- Red blood cells (erythropheresis) : HC
- Stem cell : TẾ BÀO GỐC

## Nguyên tắc tách



## Hồng cầu và máu toàn phần

	Máu toàn phần	Hồng cầu lắng	Hồng Cầu rửa	Máu xạ (irradiation)
Đặc điểm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 đơn vị máu toàn phần có 250ml, 350ml, 450 ml</li> <li>• Chứa : máu và chất chống đông.</li> <li>• Không có tiểu cầu , không có yếu tố đông máu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 đơn vị hồng cầu lắng tách từ máu toàn phần có 150 ml, 270 ml, 300 ml hồng cầu , không có huyết tương.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dùng HC lắng thêm nước muối sinh lý vào và quay ly tâm rửa 3 lần .</li> <li>• Một số hồng cầu sẽ mất ,</li> <li>• Mất các kháng thể trong huyết tương và bám trên bề mặt hồng cầu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nữ có thai nhiều lần, truyền máu nhiều lần-&gt; nhiều kháng thể lẫn-&gt; cẩn thận khi truyền cho người ghép</li> <li>• Để túi máu qua tia xạ gamma 25 Gy</li> <li>• Giảm tế bào lympho T</li> <li>• Đời sống Hồng cầu ngắn lại :28 ngày</li> </ul>
Hb	12g%	20 g%		
Hct	35-45%	55-75 %		
Dự trữ ở nhiệt độ	2-6 độ C	2-6 độ		
Thời hạn	42 ngày			

Chỉ định	1. Trường hợp mất máu cấp có tụt HA 2. Những nơi cần truyền máu nhưng không có HC lắng <ul style="list-style-type: none"> <li>Chú ý : <ul style="list-style-type: none"> <li>Túi máu phải được sử dụng hết trong vòng 4 giờ từ khi bắt đầu truyền máu</li> <li>Truyền 1 đơn vị máu 250 ml nâng Hct thêm 1-1,5 %, Hb thêm từ 0,3-0,5 g%</li> </ul> </li> </ul>	1. Thiếu máu cấp mức độ nặng (Hct < 20 %, mức độ trung bình nhưng còn chảy máu (Hct < 25%) 2. Thiếu máu mãn : Hb < 7 g%	1. BN có phản ứng dị ứng nặng, thiếu IgA. 2. Tăng Kali máu, nhất là trẻ sơ sinh. (máu cũ nhiều Kali) 3. Thiếu máu tán huyết tự miễn	Trong ghép tủy dị thân để phòng bệnh vật chủ chống mảnh ghép GVHD (Graft-versus-host disease)
----------	--	--	---	---

## Tiểu cầu và huyết tương

	Tiểu cầu đậm đặc	Khối tiểu cầu gạn tách (Kit tiểu cầu)	Huyết tương tươi đông lạnh FFP : fresh frozen plasma	Kết tủa lạnh (cryoprecipitate)
Đặc điểm	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lấy từ túi máu của người cho.</li> <li>2 đơn vị máu tạo được 1 đơn vị tiểu cầu</li> <li>Thể tích 50 ml</li> <li>Truyền 1 đơn vị tiểu cầu đậm đặc nâng thêm 5000 con /mm<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thể tích 150-300 ml , có từ 150-500.10<sup>9</sup> TC</li> <li>Khối TC gạn tách được lấy từ 1 người cho máu với máy tách tiểu cầu</li> <li>Khi truyền 1 khối TC gạn tách nâng thêm cho BN từ 40.000 -70.000 /mm<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Huyết tương tươi đông lạnh được lấy trong vòng 6 giờ sau khi rút máu</li> <li>Thành phần : <ul style="list-style-type: none"> <li>Các yếu tố đông máu</li> <li>Kháng thể (Ig)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tách từ huyết tương tươi đông lạnh</li> <li>Chứa : <ul style="list-style-type: none"> <li>Yếu tố VIII</li> <li>Yếu tố XIII</li> <li>Fibrinogen</li> <li>Yếu tố von Willebrand</li> </ul> </li> <li>1 khối kết tủa lạnh có 100 UI yếu tố VIII.</li> </ul>
Dự trữ ở nhiệt độ	20-24 độ C , với máy lắc liên tục	20-24 độ C , với máy lắc liên tục	-25 độ C (-20 đến -300C)	
Thời hạn	5 ngày		1 năm	
Chỉ định	1. Số lượng tiểu cầu < 10. G/L (10.000 / mm <sup>3</sup> ) 2. Số lượng TC < 20 G /L và có xuất huyết 3. Số lượng TC < 100 G/L và có chỉ định mổ 4. Giảm chất lượng tiểu cầu và có chỉ định mổ hoặc đang chảy máu		1. Thiếu các yếu tố đông máu 2. Chỉ định : <ul style="list-style-type: none"> <li>PT /APTT &gt; 1,5 lần bình thường</li> <li>TTP/HUS</li> <li>Truyền máu số lượng lớn</li> <li>Thiếu Vitamine K hoặc quá liều kháng vitamine K mà đang chảy máu.</li> </ul> 3. Liều: 15 ml/kg , làm tăng nồng độ các yếu tố đông máu lên 30 % là đủ .	1. Giảm yếu tố VIII, XIII, fibrinogen ,von willebrand , fibronectin . 2. Fibrinogen < 100 mg%, rối loạn Fibrinogen 3. Liều :10 túi làm tăng Fibrinogen khoảng 100 mg /dl

Chống chỉ định	<ul style="list-style-type: none"> <li>TTP / HUS ( Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối / hội chứng tán huyết do ure huyết cao )</li> <li>HIT: Heparin-induced thrombocytopenia: giảm tiểu cầu do heparin</li> </ul>		
----------------	---	--	--

### Chỉ định truyền máu làm giảm bạch cầu

- Dùng bộ lọc bạch cầu làm giảm 99,9% BC
- 1 túi lọc bạch cầu truyền được 2 đơn vị
- Chỉ định
  - Giảm đồng miễn dịch HLA
  - Giảm sốt do truyền máu
  - Giảm truyền bệnh CMV

### Truyền máu khối lượng lớn

- Truyền một lượng máu bằng lượng máu của BN trong vòng 24 giờ. ( 20 đơn vị máu 250 ml/ 24 giờ )
- BN sẽ bị rối loạn đông máu
- Biến chứng : chảy máu , hạ canxi máu , hạ thân nhiệt , toan hóa máu, sinh kháng thể bất thường.
- Lưu ý : luôn duy trì :
  - Tiểu Cầu > 50 G/L
  - Fibrinogen >100 mg/dl
  - PT, APTT < 1,5 lần bình thường

## BỆNH LÝ ĐÔNG MÁU

### PHẦN GIỚI THIỆU

#### Bệnh lý đông máu di truyền: do thiếu một yếu tố

- Hemophili A do thiếu yếu tố VIII
- Hemophili B do thiếu yếu tố IX
- Thiếu yếu tố Von Willebrand: thường gặp nhất, gồm 4 type, được tầm soát đầu tiên trên những BN nữ bị rong kinh.
- Ít gặp: bệnh Ronsenthal (XI), Heagement (XII)
- Rất hiếm gặp: Thiếu nhiều yếu tố ĐMHT di truyền

#### Bệnh lý đông máu huyết tương mắc phải: do thiếu nhiều yếu tố

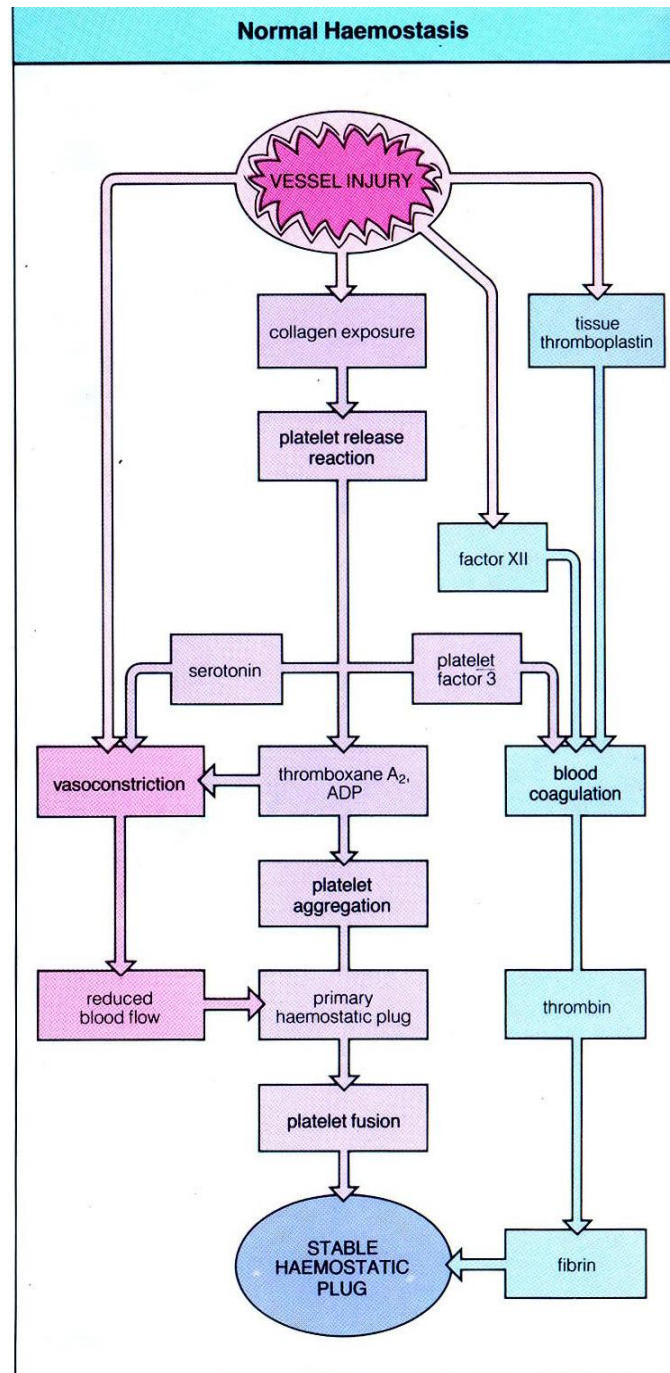
4 nguyên nhân thường gặp trên lâm sàng:

- Thiếu vit K
- Xơ gan
- Kháng đông lưu hành
- Đông máu nội mạch lan tỏa

## SINH LÝ ĐÔNG CẦM MÁU:

Gồm 3 giai đoạn:

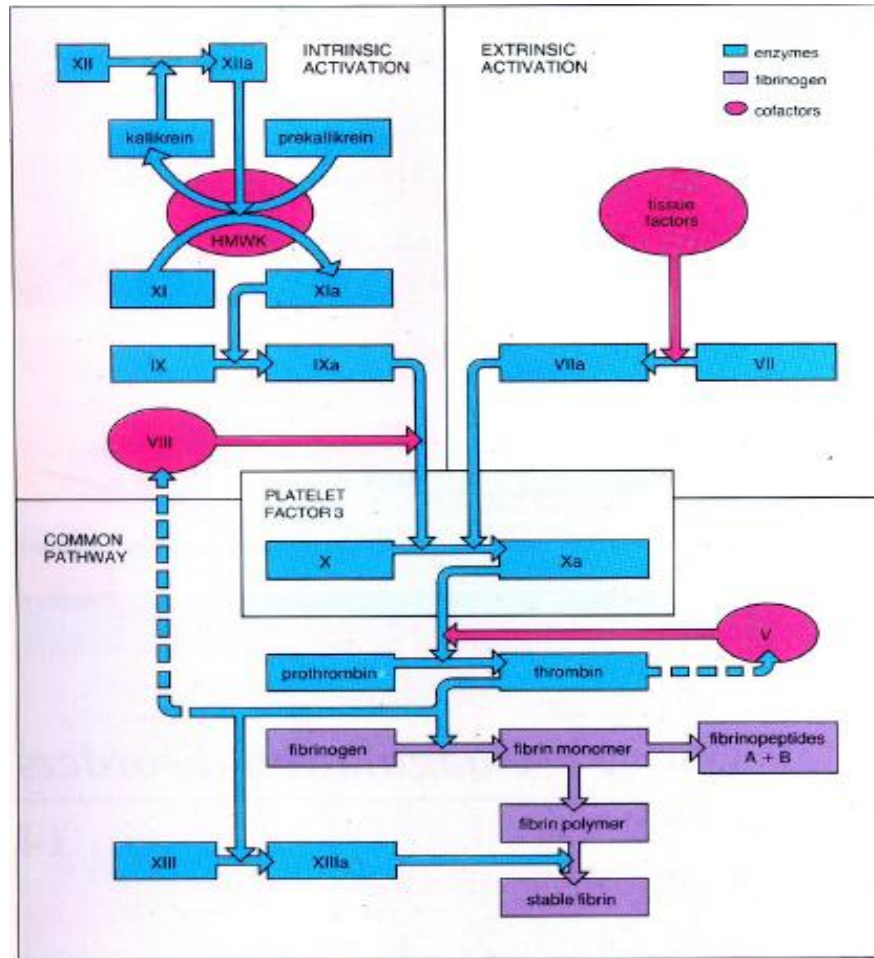
### Giai đoạn cầm máu sơ khởi



### Giai đoạn đông máu huyết tương

- Khi thành mạch bị tổn thương sẽ khởi phát cả 2 con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh
- Quan niệm về con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh cũ không giải thích được cơ chế của bệnh Heagement (thiếu yếu tố ĐMHT XII). Bệnh không có biểu hiện lâm sàng mà chỉ tình cờ phát hiện khi làm xét nghiệm, trái với các bệnh lý thiếu yếu tố ĐMHT khác, bệnh Heamegent không gây chảy máu mà ngược lại BN có cơ địa tăng đông. Cơ chế được giải thích theo sơ đồ đông máu dưới đây:





- Giai đoạn đầu, quá trình đông máu đi theo con đường ngoại sinh tạo ra một lượng nhỏ thrombin. Sau đó lượng thrombin này hoạt hóa các yếu tố V, VIII, XI nhằm khuếch đại và tạo ra một lượng lớn thrombin. Cuối cùng thrombin biến fibrinogen thành fibrin và hoạt hóa yếu tố XIII nhằm gắn kết các sợi fibrin nhằm tạo thành cục máu đông.

### Giai đoạn tiêu sợi huyết

Plasminogen do gan sản xuất được các yếu tố XIIa, yếu tố tổ chức, urokinase, streptokinase hoạt hóa tạo thành plasmin. Plasmin là chất tiêu sợi huyết biến fibrin thành PDF trong đó nổi bật nhất là D-dimer, là một marker được dùng phổ biến để đánh giá tình trạng tiêu sợi huyết trên BN nghi ngờ có huyết khối.

## CÁC XÉT NGHIỆM ĐÔNG CẦM MÁU

### Giai đoạn cầm máu sơ khởi

TS, đếm tiểu cầu

### Giai đoạn đông máu huyết tương:

#### Nội sinh

$aPTT = TCK$

- Bình thường 25-40 giây, bất thường > chứng 10s
- Cho mẫu máu vào 1 ống nghiệm có chứa chất kháng đông citrat (ức chế Ca), sau đó quay li tâm để thu huyết tương, cho vào huyết tương thu được các chất để khởi động con đường đông máu nội sinh-> đo thời gian hình thành cục máu đông

- Không chuẩn hóa được như PT, thay đổi theo từng BV
- Tăng: có kháng đông lưu hành, Thiếu Von willebrand, bệnh lí Hemophili, nhiễm trùng...

### ***aPTT mix***

- Dùng để phân biệt 2 nguyên nhân gây tăng aPTT: kháng đông lưu hành hoặc giảm yếu tố đông máu
- Trộn huyết tương của BN có aPTT cao với huyết tương của người bt theo tỉ lệ 1:1 -> ủ trong 2 giờ ở 37°C sau đó làm tiếp các bước xét nghiệm aPTT
- aPTT mix cao: do có kháng đông lưu hành
- aPTT mix giảm: do thiếu yếu tố đông máu

### **Ngoại sinh**

#### ***PT***

- Bình thường 12-14s, bất thường lớn hơn chứng 2s
- Cho mẫu máu vào 1 ống nghiệm có chứa chất kháng đông citrat (ức chế Ca), sau đó quay li tâm để thu huyết tương, cho vào huyết tương thu được các chất để khởi động con đường đông máu ngoại sinh-> đo thời gian hình thành cục máu đông

#### ***INR (chỉ số chuẩn hóa của PT)***

- Bình thường  $\leq 1.2$
- Tăng:
  - Đang sử dụng kháng đông chống vit K
  - Giảm TH các yếu tố đông máu do xơ gan
  - Thiếu vit K
  - Nhiễm trùng, DIC.

#### ***PT mix***

Làm tương tự PT mix nhưng không cần ủ.

### **Con đường chung**

#### ***Thrombin time***

- Bình thường 18-20s, bất thường > chứng 7s
- Ý nghĩa:
  - Giảm fibrinogen < 1g/l
  - Tăng fibrinogen > 6 g/l
  - RLCT phân tử fibrinogen
  - Kháng đông chống thrombin (heparin)

#### ***Fibrinogen (yếu tố I, do gan sản xuất)***

- Bình thường 2-4g/l, giảm <1,5g/l, tăng >6 g/l
  - Tăng: viêm nhiễm mãn tính, mang thai
  - Giảm:
    - Bẩm sinh
    - Mắc phải: xơ gan, DIC, TSH tiên phát, thuốc

### **D-dimer**

- Bình thường < 500 µg/l
- Hiện diện D-dimer chứng tỏ có đông máu nội mạch hoặc có tiêu sợi huyết thứ phát gần đây
- D-dimer cao:
  - Huyết khối ĐM-TM
  - DIC
  - Nhiễm trùng
  - Bệnh lí ác tính
  - Phẫu thuật hay chấn thương gần đây
  - Bệnh lí gan
  - Thai kì.

## **BỆNH LÍ ĐÔNG MÁU HUYẾT TƯƠNG DI TRUYỀN**

### **Nhóm bệnh Hemophili: A (thiếu yếu tố VIII), B (thiếu yếu tố IX)**

#### **Di truyền**

NST giới tính X, mang tính lặn

#### **Triệu chứng lâm sàng**

- Tình trạng xuất huyết tỉ lệ thuận với nồng độ thiếu hụt
- Các triệu chứng thường gặp:
  - XH khớp: khớp gối, khuỷu, mắt cá, hông, cổ tay. Hình thái cấp -> viêm bao hoạt dịch -> VK mãn -> mất chức năng -> tàn tật: gánh nặng gia đình và xã hội.
  - Chảy máu trong cơ: cơ đùi, cơ thắt, cơ cẳng chân -> máu tụ, mất máu, nhiễm trùng.
  - Xuất huyết thần kinh trung ương: tỉ lệ tử vong cao
  - Chảy máu sau phúc mạc- thanh quản
  - Tiểu máu: cơn đau quặn thận, thận trưởng nước
  - Chảy máu kéo dài trong và sau phẫu thuật: nhổ răng, phẫu thuật chỉnh hình.

#### **Xét nghiệm**

- TS: bình thường
- Tiểu cầu: số lượng và chất lượng bình thường
- TQ: bình thường
- TCK: tăng --> TCK mix: ngăn lại bình thường

→ Định lượng yếu tố VIII, IX giúp định bệnh (<50%), mức độ và tiên lượng

#### **Phân loại mức độ Hemophili: [VIII], [IX]**

- Nặng: ≤1%
- TB: 2-5%
- Nhẹ: 5-30%
- Không TCLS: >30%

#### **Chẩn đoán phân biệt**

- Thiếu XI (Rosenthal), thiếu XII (Heagemeant)

- He.A ≠ bệnh Von Willerbrand, KĐLH chống VIII, HCDT V+VIII
- He.B ≠ thiếu vit K, suy gan, KĐLH chống IX

## Điều trị

### Tổng quát

- Không uống Aspirin, không thuốc kháng kết dính tiểu cầu, không tiêm bắp.
- Điều trị YTĐM thích hợp
- Hướng dẫn sử dụng thuốc đông khô
- Lập chương trình trước phẫu thuật

Nên điều trị phòng ngừa đối với BN hemophili không triệu chứng, tuy nhiên không phổ biến vì đắt tiền.

### Hemophili A

#### Demopresson

- Phóng thích VIII & IX từ nơi dự trữ.
- Chỉ định: nhẹ - TB
- Liều 0,3µg/kg tiêm mạch (td sau 30p, kéo dài 8h), xịt mũi 300µg/lần
- Tác dụng phụ: đỏ mắt, đau ngực, nhịp tim nhanh.

#### Yếu tố VIII kết tủa lạnh hoặc đông khô

- Yếu tố VIII kết tủa lạnh: thể tích 30-50ml, [VIII]: 3-5đv/ml, TB: 150đv/túi
- Yếu tố VIII đông khô: 1000-10000đv/ml
- Chỉ định: nặng/nhẹ/trung bình khi can thiệp phẫu thuật - chảy máu nặng.
- Liều:  $P \cdot 70 \cdot (1 - 0,4) \cdot [\text{nồng độ đích} - \text{nồng độ của BN}] = \text{số đv}$
- Thời gian bán hủy: 12h, 2 lần/ngày
- Tác dụng phụ: lây lan viêm gan B, C, HIV. Kháng đông lưu hành. Dị ứng

### Hemophili B

- PCC (Prothrombin complex concentration) II, VII, IX, X: ít dùng
- HTĐL/HT tươi: nhẹ/TB, 10-25ml/kg/ngày. VG B,C, HIV
- Yếu IX đông khô: nặng, tiêm mạch chậm, T1/2= 24h

### Điều trị thích hợp các trường hợp chảy máu

- Xuất huyết khớp:
  - Nhẹ: chườm đá - giảm đau - cố định khớp
  - TB- nặng: điều trị thay thế,  $[30-50\%] \cdot 5-7$  ngày
  - Kém đáp ứng: KĐLH hoặc NT bao hoạt dịch: kháng viêm/ KS
- Máu tụ trong cơ:  $> [50\%] \cdot 5-7$  ngày
- XHN-MN, XHTQ:  $[100\%] \cdot 5-7$  ngày
- Tiểu máu: nghỉ ngơi, tăng dịch truyền,  $> [30\%]$ , CCĐ: chống TSH
- Phẫu thuật:  $[80-100\%]$  trước và sau PT \*7 ngày
- Amino caproic acid (4gr/6h), transamin 0,25 mg/kg\*3 (PTHM)

## Nhóm bệnh RLĐM di truyền khác

### Đặc điểm

- Hiếm gặp
- Di truyền NST, mang tính lặn

- Rối loạn giảm protein chuyển chở và giảm YTĐM.

Thiếu	Đặc điểm
<b>XII (Heagemeht)</b>	Không có TCLS và thuyên tắc mạch
<b>XI (Rosenthal) = Hemophili C</b>	Lâm sàng giống nhóm bệnh Hemophile
<b>Bệnh Von – Willerbrand</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NST mang tính trội</li> <li>• TC lâm sàng: Hc xuất huyết da và niêm mạc</li> <li>• Xét nghiệm: TS tăng, TCK tăng, TCK mix giảm, TQ bình thường, [VIII] &lt; 30%, [VIIIv-W] &lt; 30%, SL tiểu cầu bình thường, ddoj ngưng tập TC giảm</li> <li>• Điều trị: truyền yếu tố VIII kết tủa lạnh, truyền TCĐĐ (chảy máu nặng)</li> </ul>
<b>XIII</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCLS: xuất huyết khớp, chảy máu sau phẫu thuật, rong kinh</li> <li>• Xét nghiệm: TS, TQ, TCK bình thường, nghiệm pháp 5-ure M (+)</li> </ul>
<b>V</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCLS: chảy máu cam, rong kinh, u máu trong cơ</li> <li>• Xét nghiệm: TS tăng, TQ tăng, TCK tăng, TT bình thường, fibrinogen bình thường, sl tiểu cầu giảm.</li> </ul>

## BỆNH RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU HUYẾT TƯƠNG MẮC PHẢI

### Thiếu vitamin K sản sinh các protein đông máu bất thường

- Nguồn gốc: thực vật (K1-phyloquinon), động vật (K2-farnoquinon), ở người cung cấp K1 (thức ăn), do vi khuẩn đường ruột tổng hợp (K2)
- Hấp thu: màng ruột sau hòa tan acid béo, gắn albumin về gan. Tại gan tổng hợp gắn thêm gamma carboxy mới có thể bám lên phospholipid tiểu cầu-mang hoạt tính đông máu. Thiếu vit K, gan tạo ra các YTĐM chưa hoàn chỉnh và không có hoạt tính.

### Nguyên nhân thiếu hụt

- Thiếu cung cấp
- Hội chứng kém hấp thu
- Quá liều thuốc kháng vit K
- Thiếu vit K trên trẻ sơ sinh

### Triệu chứng

- Trẻ sơ sinh: chảy máu muện: XHTH, XHN-MN, tiểu máu
- Trẻ em- người lớn: chảy máu mũi, lợi răng, rong kinh, bứt máu...

### Định bệnh

- Nhẹ:
  - PT tăng
  - aPTT bình thường
  - T1/2 VII: 4-6h
  - Định lượng YTĐM VII giảm
- Nặng:
  - PT tăng
  - aPTT tăng
  - Định lượng YT II, VII, IX, X giảm
  - YT V bình thường
- Tìm nguyên nhân: Test Kohler

## Điều trị

- Trẻ em và người lớn: 10mg vitamin K tiêm mạch, TDD, nặng: HTĐL
- Trẻ sơ sinh: phòng ngừa sau sinh 2mg tiêm bắp, uống 3 ngày, nặng HT tươi đông lạnh 15-20ml/kg/ngày x 3 ngày
- TM có nguy cơ shock phản vệ, bầm máu : TDD hoặc TB

## Suy gan giảm tổng hợp các yếu tố đông máu

- Gan là nơi tổng hợp các YTĐM
  - YTĐM phụ thuộc vitamin K: II, VII, IX, X
  - YT I, V, XIII - YT chống TSH: Plasminogen - Anti Plasmin
  - YT ức chế ĐM: Anti Thrombin III, Protein S, Protein C (pro S,C phụ thuộc vitamin K)
- Trong suy gan chảy máu do giảm YTĐM, YTV, hư hại TM
- Nguy cơ DIC: do hoại tử TB gan, do kích hoạt các YTĐM, do ức chế các YT ƯCĐM

## Lâm sàng

Có 2 hình thức chảy máu do suy gan:

### *Suy gan vừa*

- Ít có TC, phát hiện tình cờ, các YTĐM giảm sớm VII,X (phân biệt thiếu vitK), tìm nguyên nhân suy gan

### *Suy gan nặng*

- Tất cả YTĐM đều giảm, gan không thanh lọc được YTĐM-> kích hoạt DIC mãn.
- Tăng hoạt tính TSH, số lượng TC giảm do cường lách-> rối loạn sinh học phức tạp và khó biện luận.

## Định bệnh

- PT tăng, aPTT tăng, I giảm, TT tăng, các YTĐM giảm.
- Yếu tố V và anti thrombin III: tiêu lượng
- Ethanol (+), FDP tăng, +/- DIC mãn hoặc cấp kèm theo

## Điều trị

- Nguyên nhân gây suy gan (nếu được)
- Truyền huyết thanh tươi đông lạnh khi có chảy máu: 20-30 ml/kg/ngày
- Truyền TCĐĐ khi số lượng TC < 20,000/mm<sup>3</sup>
- PPSB không sử dụng vì tăng nguy cơ DIC
- DIC: truyền HT đông lạnh, tiểu cầu, Anti Thrombin III, Heparin không CĐ

## Kháng đông lưu hành

## Định nghĩa

Sự xuất hiện của một kháng thể kháng các YTĐM hoặc cản trở quá trình ĐM.

## KDLH trong bệnh RLĐM di truyền

- Di KT do truyền YTĐM nhiều lần, thường gặp trong bệnh He.A (15%), bệnh He.B (2,6%). Ít gặp hơn YT V, VII, XII, XIII.
- Thường BN có TC nặng nề hơn, không đáp ứng với ĐT cũ. XN hh không rút ngắn được.

- Tỷ lệ tử vong cao, ít đáp ứng thuốc corticoid, thuốc UCMĐ
- Điều trị truyền tăng gấp đôi YTHM, truyền YT VIIa

## KĐLH mắc phải

### KT chống Phospholipid TC

- Thường gặp nữ > nam, tuổi > 35t
- Chảy máu: giảm TC, kháng phospholipid TC.
- Huyết khối TM: chi, chậu, TM cửa-gan

### Các Kt tự nhiên chống một YTHM, “Hemophilia mắc phải”

Tần suất hằng năm khoảng 1,5/1000000 người, thường ảnh hưởng trên người già với tuổi trung bình khoảng 75t, tỉ lệ nam-nữ tương đồng, ngoại trừ ở nhóm BN trẻ nữ cao hơn đi kèm với thai kì

### Các TC chảy máu ở BN Hemophilia mắc phải

Vị trí chảy máu	Tần suất chảy máu (%)	Yêu cầu trị liệu
Dưới da lan rộng	81	23
Trong cơ	45	32
Tiêu hóa/ ổ bụng	23	14
Sinh dục – tiết niệu	9	18
Sau phúc mạc/ ngực	9	5
Sau mổ	1	11
Khớp	7	2
Xuất huyết não	3	0
Khác	9	23
Không xuất huyết	4	Không áp dụng
Tử vong	9	Không dữ liệu

## Đông máu nội mạch lan tỏa

### Định nghĩa

- Đông máu: sự mất cân bằng giữa hệ đông máu và tiêu sợi huyết, dẫn đến tăng tiêu thụ các YTHM và tạo nhiều huyết khối trong lòng mạch.
- GPB: nhiều cục huyết khối trong lòng mạch gây tắc nghẽn, hủy hoại mạch máu, tổn thương đa cơ quan.

### Cơ chế bệnh sinh

- Do: tổn thương mạch máu và hủy hoại tổ chức làm khởi động dòng thác đông máu -> tăng thrombin -> hình thành cục máu đông
- Cục máu đông xuất hiện ở nhiều nơi gây giảm các yếu tố: tiêu cầu, VIII, V, II, I -> trên lâm sàng có tình trạng chảy máu ồ ạt.
- Giai đoạn tiêu sợi huyết:
  - Nguyên phát: Plasmin -> Fibrinogen -> PgDF
  - Thứ phát: Plasmin -> Fibrin -> PDF

### Triệu chứng lâm sàng

- Bệnh cảnh lâm sàng chung khởi phát DIC
- Hội chứng chảy máu nhiều nơi: da, niêm mạc, cơ quan nội tạng...
- Hội chứng tắc mạch:

- Não: lú lẫn, lơ mơ, la hét...
- Thận: thiếu niệu, vô niệu...
- Chi: đau, sưng to, nóng...

## Tiêu chuẩn chẩn đoán DIC

### Colman 1972

Tiêu chuẩn chính	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TC giảm</li> <li>• TQ dài</li> <li>• Fibrinogen giảm</li> </ul>
Tiêu chuẩn phụ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thời gian Thrombin</li> <li>• NP Ethanol</li> <li>• NP Von-Kaullar</li> </ul>
Chẩn đoán xác định: 3 tiêu chuẩn chính hoặc 2 tiêu chuẩn chính và 1 tiêu chuẩn phụ Loại trừ DIC: 1 tiêu chuẩn chính	

### Ngày nay: TC, TQ, Fibrinogen và D-dimer

### DIC theo WHO

	0 điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Số lượng TC ( $\times 10^9/L$ )	$\leq 100$	$<100$	$<50$	
D-dimer hoặc FDPs	Không tăng		Tăng nhẹ	Tăng mạnh
PT	$<3s$	3-6s	$>6s$	
Fibrinogen	$\geq 1 g/L$	$< 1$		
Kết quả	$\geq 5$ : DIC		$<5$ : ít nghi DIC	

### Thang điểm chẩn đoán DIC của Nhật Bản

Tình trạng BN	Điểm số
Hệ thống đáp ứng viêm <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3</li> <li>• 0-2</li> </ul>	1 0
Số lượng TC ( $\times 10^9/L$ ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 80</math> hoặc giảm 50% trong vòng 24h</li> <li>• 80 và <math>&lt; 120</math> hoặc giảm 30% trong vòng 24h</li> <li>• <math>&gt;120</math></li> </ul>	3 1 0
INR <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt;1,2</math></li> <li>• <math>&lt;1,2</math></li> </ul>	1 0
Fibrinogen/PDF <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt;25</math></li> <li>• 10-25</li> <li>• <math>&lt;10</math></li> </ul>	3 1 0
Chẩn đoán DIC	$>4$

## Nguyên nhân DIC

### Nội khoa

- Nhiễm trùng huyết
- Sốt rét ác tính
- Bệnh lý nội khoa giai đoạn cuối
- Bệnh bạch cấp (M3 và SL $>50000/mm^3$ )



### ***Ngoại khoa***

- Đa chấn thương
- Bỏng độ III,  $\geq 30\%$  diện tích cơ thể

### ***Sản khoa***

- Thai chết lưu, nhiễm độc thai nghén
- Nhau tiền đạo, nhau bong non

### ***Phối hợp***

### **Điều trị**

- Điều trị bệnh gốc DIC
  - Điều trị bệnh nền
  - Giải quyết được thành công 50-75%
- Điều trị chống chảy máu:
  - Truyền tiểu cầu đậm đặc
  - Truyền huyết tương tươi đông lạnh
  - Truyền yếu tố VIII kết tủa lạnh
- Hồi sức chống choáng, chống suy hô hấp
- Điều chỉnh rối loạn điện giải và dinh dưỡng
- Sử dụng heparin

---

## **BỆNH BẠCH CẦU CẤP**

---

### **ĐỊNH NGHĨA**

Bạch cầu cấp là một rối loạn ác tính do sự chuyển dạng bất thường của TB đầu dòng tạo máu (hemopoietic progenitor cell) đặc trưng bởi: tăng sinh rất mạnh nhưng không biệt hóa hoặc biệt hóa bất thường của các TB non ác tính (blast) đưa đến sự tích tụ những TB này trong tủy xương gây ức chế sự tạo máu bình thường và thâm nhiễm các cơ quan tổ chức ngoài tủy xương.

### **DỊCH TỄ**

- Trẻ em thường mắc bệnh BCCDL - ALL (76%),
- Người lớn thường mắc bệnh BCCDT - AML (80%).
- Nam hơi nhiều hơn nữ.
- Tần suất tăng theo tuổi.

### **CƠ CHẾ BỆNH SINH**

- Nhiều đột biến (ĐB) liên tiếp nhau, làm biến đổi các chức năng TB, làm thoát khỏi sự kiểm tra tăng sinh bình thường, ngăn chặn sự biệt hóa của TB và đề kháng tại chu trình chết bình thường của TB (apoptosis).
- ĐB bao gồm về SL và cấu trúc NST. Như chuyển đoạn (trong hầu hết các trường hợp bất thường), đảo đoạn, mất đoạn, đột biến điểm và khuếch đại gen.

- Cơ chế bao gồm sự biểu hiện bất thường của các protein sinh ung thư do sự chuyển đoạn NST gây ra.
- Sự tăng sinh không kiểm soát được của TB dòng tạo máu chưa trưởng thành trong tủy xương dẫn đến sự đàn áp các TB máu bình thường gây ra TM, giảm TC, giảm BCH và thâm nhiễm các CQ như gan, lách, hạch, TK, xương khớp.

## **BỆNH NGUYÊN**

- Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ.
- Những yếu tố nguy cơ làm tăng xuất độ bệnh:
  - Tiếp xúc với tia xạ
  - Tiếp xúc với benzene
  - Thuốc hóa trị gây độc tế bào, hóa chất: phenylbutazone, chloramphenicol, arsenic.
  - Virus: Human T-cell leukemia virus type I
- Bệnh BCC có thể là giai đoạn tiến triển của các RL dòng TB của TB tạo máu đa năng: CML (bạch cầu mạn dòng tủy), PV (đa hồng cầu), ET (tăng tiểu cầu nguyên phát), PMF (?), MDS (loạn sinh tủy)...
- AL là giai đoạn sau của các bệnh lý không thuộc dòng tủy trước đó như: TM bất sản tủy, u tủy, hoặc hiếm gặp hơn là hội chứng SGMD mắc phải.

## **TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG**

### **Các triệu chứng liên quan đến tình trạng suy tủy**

- HC thiếu máu: da xanh, niêm nhợt nhạt, mệt mỏi, tim đập nhanh, khó thở, có thể tiến triển nhanh trong vòng vài ngày đến vài tuần.
- HC xuất huyết: xuất huyết dưới da, chấm, nốt xuất huyết, bầm máu, chảy máu niêm mạc, đôi khi xuất huyết nội tạng, do giảm tiểu cầu hay do đông máu nội mạch rải rác (đặc biệt thể M3).
- Sốt có thể do nhiễm trùng vì giảm bạch cầu hạt hoặc do những nguyên nhân khác như do các cytokin gây sốt được phóng thích từ các tế bào non ác tính.

### **Các TC liên quan đến tình trạng tăng sinh TB ác tính và thâm nhiễm**

- Gan, lách, hạch to (đặc biệt ALL)
- Triệu chứng về não màng não: do xâm lấn của tế bào ác tính (đặc biệt ALL)
- Thâm nhiễm tinh hoàn, buồng trứng (đặc biệt ALL), da, nướu răng (đặc biệt AML thể M4, M5)...
- Tổn thương thận do hạch chèn ép hoặc do thiếu máu, tăng acid uric
- Những biểu hiện khác như đau xương khớp, mệt mỏi, kém ăn, sụt cân, ra mồ hôi....
- Triệu chứng tắc mạch do tăng bạch cầu: tắc mạch não, dương vật, phổi (đặc biệt AML do tb dòng tủy vốn to hơn tb dòng lymph)

## **CẬN LÂM SÀNG**

### **Máu ngoại vi**

- TM đẳng sắc, đẳng bào;
- TC giảm hoặc bình thường;

- SLBC có thể tăng, giảm hoặc bình thường, có hay không có xuất hiện tế bào non ác tính ở máu ngoại vi.

### Tủy xương để CDXD

- Theo FAB (French – American – British): tỉ lệ tế bào blast  $\geq 30\%$  tổng số tế bào có nhân trong tủy.
- Theo WHO (World Health Organization - 2001): tỉ lệ tế bào blast  $\geq 20\%$  tổng số tế bào có nhân trong tủy.
- Bình thường tủy xương có 5% blast, nếu thấy blast 6-19%  $\Rightarrow$  loạn sinh tủy ở trẻ em

### RLDM (DIC)

Có thể gặp trong 3 - 5% bệnh nhân, hầu hết là **AML thể M3**.

### HC tiêu khối u

- Tăng LDH và mức độ tăng sẽ tương ứng với số lượng tế bào ác tính.
- Tăng acid uric, creatinine, urea và canxi máu gây suy thận và rối loạn điện giải.

Có thể có u trung thất (thường gặp trong bạch cầu cấp dòng lympho T), tràn dịch màng phổi.

### Dịch não tủy

Là một xét nghiệm rất quan trọng để tìm tế bào non ác tính. Ở một số bệnh nhân bạch cầu cấp dòng **lympho** có tế bào non ác tính trong dịch não tủy, mà không có triệu chứng thần kinh.  $\Rightarrow$  ALL luôn phải đọc dò dịch não tủy

### DTTB (xem phần phân loại)

### MDTB (xem phần phân loại)

## CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Lymphoma
- Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch
- Suy tủy (AA)
- Loạn sản tủy (MDS)...
- Viêm khớp dạng thấp trẻ em.

## PHÂN LOẠI BẠCH CẦU CẤP

- Bạch cầu cấp dòng tủy (Acute Myelogenous Leukemia - AML)
- Bạch cầu cấp dòng lympho (Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL)

## BỐN PHƯƠNG PHÁP PHÂN LOẠI AL (biết tên 4 phương pháp)

### Phương pháp 1: Hình thái học (bỏ)

### Phương pháp 2: Hóa tế bào (thuộc 1 bảng sau)

Hóa tế bào	AML	ALL
Peroxydase – Sudan đen	++	-
PAS	-/+ (lan tỏa)	++ (tập trung)
Esterase đặc hiệu	++	-

**ALL gồm L1, L2, L3 (y nhau, không quan tâm, “thầy nói” không cần học bảng này)**

Đặc điểm hình thái	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>
Kích thước tế bào	Nhỏ	Lớn	Lớn
Nhiễm sắc chất	Mịn hoặc kết cụm	Mịn	Mịn
Hình dạng nhân	Đều, có thể chẻ hoặc lõm	Không đều, có thể chẻ hoặc lõm	Đều, từ hình oval đến tròn
Hạt nhân	Không phân biệt hoặc không thấy	Một hoặc nhiều, lớn, rõ ràng	Một hoặc nhiều, lớn, rõ ràng
Lượng bào tương	Ít	Trung bình	Trung bình
Bào tương nhuộm màu kiềm	Nhạt	Nhạt	Đậm
Không bào trong bào tương	Thay đổi	Thay đổi	Nhiều

**AML gồm M1-M7 (phải nhớ vài ý sau, “thầy cũng nói” không cần học thuộc toàn bộ cái bảng đó, chỉ cần nhớ vài ý bên dưới)**

**Giảng thêm:**

- M3 => dòng TIỀN TỬY BÀO (nó có rất nhiều khác biệt với các thể còn lại, cái khác biệt thì sẽ ra thi)
- M4, M5 => dòng mono
- M6 => dòng hồng cầu
- M7 => dòng tiểu cầu

	FAB	Hình thái học
M0	tế bào tủy chưa biệt hóa hoặc biệt hóa rất ít.	Tế bào non chưa biệt hóa, không có hạt đặc hiệu.
M1	nguyên tủy bào biệt hóa ít (<10 %)	Hạt đặc hiệu, thể Auer xuất hiện trên một số ít tế bào non.
M2	nguyên tủy bào biệt hóa > 10 %	Hạt đặc hiệu, thể Auer có trên 30 % tế bào non.
M3	tiền tủy bào	Tiền tủy bào tăng hạt đặc hiệu và thể Auer.
M4	dòng tủy và mono	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tập hợp của dòng tủy và mono. Tỷ lệ nguyên bào mono và tiền mono chiếm <math>\geq 20\%</math>.</li> <li>• Tế bào monocytoid máu ngoại vi</li> </ul>
M5	dòng mono	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M5A: nguyên bào mono kém biệt hóa</li> <li>• M5B: nguyên bào mono biệt hóa</li> <li>• Các tế bào thuộc dòng mono chiếm &gt; 80 % các tế bào trong tủy.</li> </ul>
M6	dòng hồng cầu	Các tế bào thuộc dòng hồng cầu chiếm >50% Loạn sinh hồng cầu.
M7	dòng mẫu tiểu cầu	Nguyên mẫu tiểu cầu > 30%. Xơ tủy

**Phương pháp 3: Miễn dịch học**

- **Dấu ấn non:** CD34, HLA-DR, TdT, CD45 (thuộc vệt)
- **Dòng B:** CD10, CD19, cCD22, CD20, cCD79a, CD24, cμ, sIg (thuộc vệt)
- **Dòng T:** CD1a, CD2, CD3, CD4, CD8, CD5, CD7 (luôn nhỏ hơn 10)
- **Dòng tủy :** cMPO, CD117, CD13, CD33, CD11c, CD14, CD15 (luôn lớn hơn 10)
  - **Dòng đơn nhân:** CD14.
  - **Dòng Hồng cầu:** Anti-Glycophorin A.
  - **Dòng Mẫu tiểu cầu:** CD41, CD 42.

**PP4: Di truyền tế bào (theo bất thường NST và gen) (góp phần vào chẩn đoán dòng), (chỉ học tên đột biến, không cần học tên gen)**

- ALL gồm 1<sup>st</sup> NST philadelphia = t(9;22); 2<sup>nd</sup> t(1;19); 3<sup>rd</sup> t(4;11); 4<sup>th</sup> t(12;21)
- AML gồm t(15;17); t(8;21), inv(16)

## CÁC YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG

- **Tuổi:** càng lớn tuổi tiên lượng càng xấu, nhỏ hơn 1 tuổi: tiên lượng xấu
- **SLBC trong máu ngoại vi:** số lượng bạch cầu càng cao tiên lượng càng xấu
- **Có xâm lấn hệ TKTW:** tiên lượng xấu
- **Dạng RL NST:**
  - t(9;22) t(1;19), t(4;11), thuộc nhóm tiên lượng xấu;
  - t(15;17), (12;21) thuộc nhóm tiên lượng tốt.
- **Hình thái TB và dấu ấn bề mặt tế bào**
- **Khả năng đạt được lui bệnh hoàn toàn** sau đợt điều trị đầu tiên.

## ĐIỀU TRỊ

### Điều trị hỗ trợ biến chứng (3 cái)

#### Biến chứng chuyển hóa

- **Tăng axit uric máu:** Allopurinol hoặc rasburicase.
- **Tăng phosphat máu:** Sevelamer.
- **Tăng bạch cầu:** 2,5-3lít/m<sup>2</sup> da,
  - Chiết tách bạch cầu:
    - dòng lympho:  $>300 \times 10^9/l$
    - dòng tủy  $>100 \times 10^9/l$
  - Dùng thuốc Hydroxyurea, Corticoid.

#### Truyền chế phẩm máu

- Truyền hồng cầu lắng (HCL): Hb  $\geq 9$  g/dl thì khỏi truyền
- Khi SLBC  $>100 \times 10^9/l$  nếu truyền HCL có thể làm tăng độ quánh máu, do vậy nên điều trị làm giảm số lượng bạch cầu xuống thấp trước. Nếu tình trạng thiếu máu nặng kèm với bệnh nhân kém chịu đựng tình trạng thiếu máu đó, thì có thể truyền hồng cầu lắng với số lượng ít và lập lại nhiều lần.
- Truyền TC: TC  $< 20 \times 10^9/l$  để có XH đe dọa tính mạng  $\rightarrow$  truyền TCĐĐ để phòng ngừa biến chứng.

#### Kiểm soát Nhiễm trùng (bỏ)

### Điều trị chính (hóa trị liệu)

#### AML

- **Điều trị tấn công:** phác đồ 7-3 (7 ngày, 3 ngày) :
  - Aracytine: 100 mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-7.
  - Daunorubicine: 45-90 mg/m<sup>2</sup>/ngày (TTM) N1-3.
- **Điều trị củng cố:**
  - Aracytine liều cao 2 - 3 đợt
  - Ghép tủy hoặc tế bào gốc (nếu có người cho phù hợp HLA)
- **Đối với bạch cầu cấp dòng tủy thể M3:** tấn công với Daunorubicine + ATRA (Anpha Retinoic Acide), củng cố với Daunorubicine và Aracytine liều cao. (M3 luôn khác biệt)

## ALL

- **BCCDL NST Ph (-)**
  - Tấn công: Phối hợp các thuốc Daunorubicin, Vincristin, Prednison, Asparaginase, Cyclophosphamide.
  - củng cố: Aracytine liều cao, Methotrexate liều cao, Cyclophosphamide liều cao
  - Tăng cường: gần giống tấn công
  - Duy trì: Vincristin, prednisone, mercaptopurin, methotrexate
- **BCCDL NST Ph (+):** Phối hợp hóa trị liệu với Imatinib hoặc Dasatinib (các thuốc trúng đích riêng cho NST philadelphia)
- **Dự phòng tổn thương TKTW do các thuốc hóa trị không vào được màng não** (trong khi đó ALL thích xâm lấn não, màng não)
  - Tiêm kênh tủy: methotrexate, aracytin, depomedrol
  - Xạ trị
- **Ghép tủy hoặc tế bào gốc (nếu có người cho phù hợp HLA):** Sau giai đoạn củng cố.

---

## RỐI LOẠN TĂNG SINH TỦY ( MPNS)

Gồm 4 thể bệnh chính:

*Bạch cầu mạn dòng tủy (chronic myelogenous leukemia: CML)*

*Đa hồng cầu nguyên phát (polycythemia vera: PV)*

*Tăng tiểu cầu nguyên phát (essential thrombocythemia: ET)*

*Xơ tủy nguyên phát (primary myelofibrosis: PMF)*

---

## BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY (CML)

### ĐỊNH NGHĨA

CML là bệnh của tế bào gốc đa năng đặc trưng bởi:

- Thiếu máu.
- Gia tăng quá mức bạch cầu hạt và các giai đoạn bạch cầu hạt không trưởng thành, bạch cầu ưa kiềm trong máu.
- Thường kèm theo tăng tiểu cầu và lách to.
- Các tế bào tạo máu chứa chuyển vị t(9;22)(q34;q11):
  - Chiếm > 90%.
  - Gọi là NST Philadelphia (Ph): nhánh dài NST 22 ngắn lại.
- Bệnh có khuynh hướng diễn tiến đến giai đoạn tiến triển và giai đoạn chuyển cấp kháng với điều trị. Cơ chế kháng thuốc là: thay đổi cấu trúc túi Kinase, đặc biệt đột biến T315I/S/G/A kháng thuốc rất mạnh

### DỊCH TẾ HỌC

- 15% bệnh bạch cầu hoặc  $\approx 4600$  bệnh mới/năm.
- Nam/nữ = 3/2 và thường gặp ở 40 đến 60 tuổi.
- Châu Âu: tỉ lệ mắc bệnh là 1/100.000

- Hình thái và diễn tiến LS: giống nhau giữa nam và nữ.
- Từ 5 đến 20 tuổi: < 10% CML ở trẻ em và thanh thiếu niên.
- CML ở trẻ em: < 5% các bệnh bạch cầu ở trẻ em

## NGUYÊN NHÂN

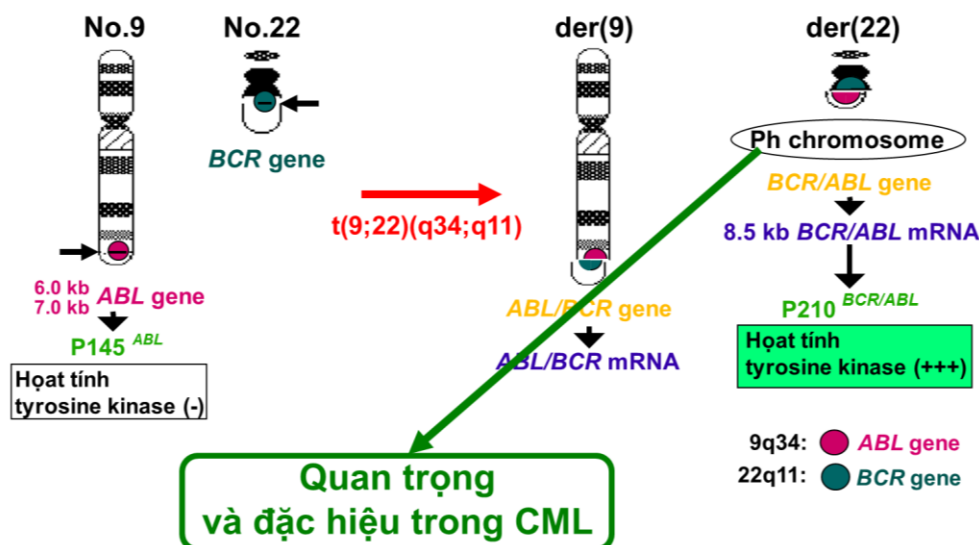
- Tiếp xúc với phóng xạ liều rất cao làm tăng nguy cơ CML.
- Đa số các trường hợp không tìm được nguyên nhân.

## SINH LÝ BỆNH

### Di truyền tế bào: NST Ph

- Thay đổi quan trọng nhất và đặc hiệu của CML.
- Hiện diện trong tất cả các tế bào máu, cả tế bào B và T, và trong suốt quá trình bệnh.
- >95% bệnh nhân CML.
- Bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) và dòng tủy (AML):
  - Khoảng 30% ALL ở người lớn.
  - 3% ALL ở trẻ em.
  - Khoảng 1% AML (cần phân biệt với CML chuyển cấp AML)

### CHUYỂN VỊ NST PHILADELPHIA



### Giải thích

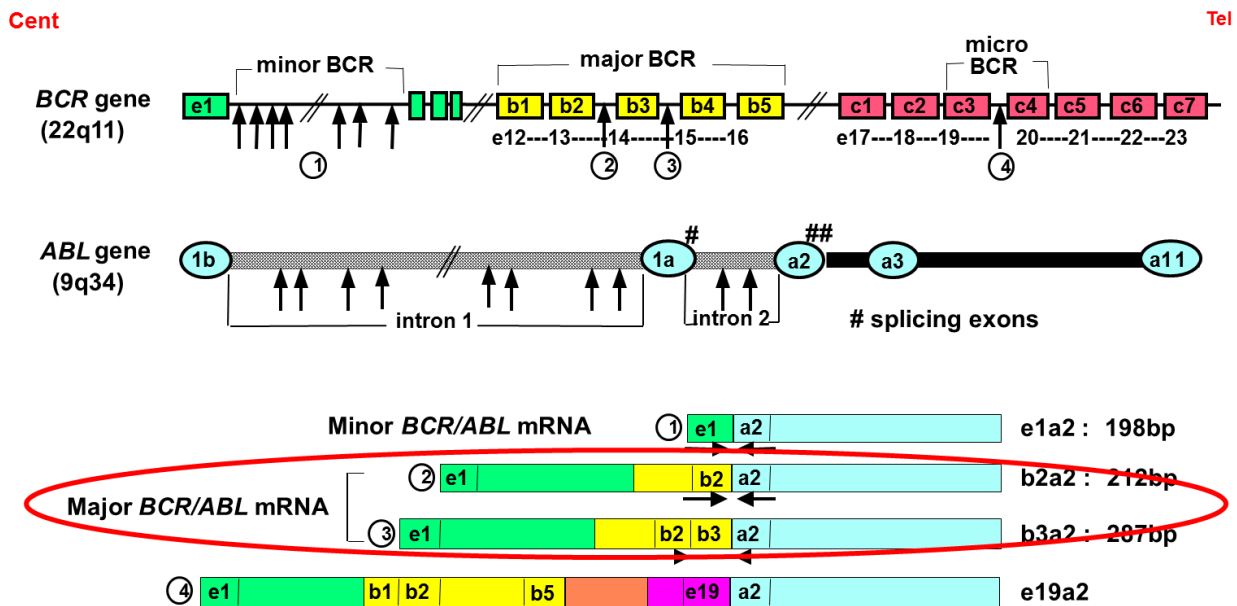
- Điểm gãy ở NST 9 nhánh dài (q) băng 34: Gen ABL
- Điểm gãy ở NST 22 nhánh dài (q) băng 11: Gen BCR. Khi chuyển vị xảy ra cả 2 gen này đều bị gãy, tạo ra 2 gen tổ hợp trên 2 NST, tổ hợp mới trên NST số 9 ít có vai trò trong CML nên ít được quan tâm. Tập trung vào tổ hợp BCR/ABL trên NST 22, có vai trò quan trọng. Phần chính của gen ABL chuyển qua NST 22, bình thường gen ABL mã hóa cho enzyme tyrosine kinase, nhưng hoạt tính rất yếu. Khi gen này được chuyển qua NST 22, kết hợp gen BCR thì hoạt tính tăng lên rất cao, mất kiểm soát gây CML.

### Sinh học phân tử: BCR/ABL

- Exon 1 của ABL thay bằng những exon ở đầu 5' của BCR

- Tùy vị trí điểm gãy BCR, những tổ hợp gen e1a2, b2a2 hoặc b3a2, và e19a2 được tạo ra, mã hóa protein khác nhau:
  - Hầu hết BN CML:
    - major (M-bcr)  $\rightarrow$  b2a2 hoặc b3a2  $\rightarrow$  p210 BCR/ABL
  - Khoảng 2/3 BN ALL, và rất hiếm BN CML và AML:
    - minor (m-bcr)  $\rightarrow$  e1a2  $\rightarrow$  p190 BCR/ABL
  - Một số ít trường hợp CML:
    - $\mu$ -bcr  $\rightarrow$  e19a2  $\rightarrow$  p230 BCR/ABL  $\rightarrow$  tăng ưu thế neutrophil.

## CÁC KIỂU BẢN SAO *BCR/ABL* TRONG CML



## Phát hiện được bằng kỹ thuật RT-PCR hoặc RQ-PCR

9

### Giải thích:

- Gen BCR gồm 23 exon, có 4 điểm gãy có thể xảy ra. Gen ABL có 11 exon, có 2 kiểu gãy xảy ra, nhưng kết quả 2 kiểu gãy này là giống nhau đều tạo ra đoạn gen từ a2-a11, do exon đầu trong quá trình hoàn thiện mARN sẽ được cắt bỏ. Vì vậy ta có 4 kiểu tổ hợp có thể xảy ra được.
- Nếu điểm đứt gãy xảy ra tại vùng minor trên gen BCR thì gen này sẽ chỉ còn lại e1, sau đó đoạn này sẽ kết hợp với đoạn a2-a11 từ NST 19 chuyển qua tạo nên NST 22 mới mang gen e1a2
- Tương tự điểm cắt gãy xảy ra ở 3 vị trí còn lại tạo ra NST 22 mang gen mới là b2a2, b3a2, e19a2

Tóm lại có 4 khả năng có thể xảy ra:

- Điểm gãy vùng minor: e1a2 tạo protein 190 Kdalton (P190) thường gặp ALL (2/3) rất hiếm CML, AML
3. Điểm gãy vùng major: b2a2; b3a2 tạo ra P210 thường gây CML
- Điểm gãy vùng micro: e19a2 tạo ra P230 gặp CML tăng ưu thế neutrophil



## TRIỆU CHỨNG

### Triệu chứng cơ năng: diễn tiến chậm, mơ hồ và không đặc hiệu

- Một mỏi, biếng ăn, sụt cân, giảm thể lực, và ra mồ hôi nhiều. ( triệu chứng thiếu máu và tăng chuyển hóa )
- Triệu chứng của lách lớn: khó chịu, căng tức ở hạ sườn trái, ăn mau no do dạ dày bị lách chèn ép, các triệu chứng trào ngược thực quản dạ dày.

### Triệu chứng thực thể

- Xanh xao và lách to (khoảng 90%).
- Tăng chuyển hóa: ra mồ hôi về đêm, không chịu được nóng.
- Viêm khớp gout cấp nghĩ do tăng urê máu. ( do a.uric là sản phẩm thoái giáng bạch cầu)
- Gan và hạch to nhưng hiếm khi kích thước hạch > 1 cm.
- Nhồi máu lách có thể gặp.
- Chảy máu do rối loạn số lượng và chất lượng tiểu cầu.

## CẬN LÂM SÀNG

### Huyết đồ

- Chẩn đoán sơ bộ CML dựa vào huyết đồ
- Bạch cầu tăng:  $20 - 500 \times 10^9/L$ , trung bình  $134$  đến  $225 \times 10^9/L$ 
  - Hiện diện các giai đoạn của quá trình biệt hóa BC hạt trong phết máu ngoại biên (nguyên tủy bào-tiền tủy bào-tủy bào-hậu tủy bào-tế bào que-neutrophil) do các tế bào tủy sinh bạch cầu tăng sinh quá mức và không diễn ra quá trình tự chết
  - Không có “khoảng trống leucemie” (hình ảnh phết máu ngoại biên giống phết máu tủy )
  - BC đa nhân ưa kiềm tăng nhưng không quá 10 – 15%.
- Tiểu cầu tăng: 50% các trường hợp, có khi  $> 1000 \times 10^9/L$ .
- Thiếu máu nhẹ, đẳng sắc, đẳng bào.
- Hồng cầu lưới bình thường

### Tủy đồ

- Tủy xương rất giàu tế bào, ưu thế là các gđ của dòng BC hạt.
- Tỷ lệ blast < 5%. Tăng dòng BC ưa acid và ưa kiềm.
- Mẫu TC gia tăng và thỉnh thoảng tạo thành từng đám. Mẫu TC trong CML nhỏ hơn và có thể gặp micromegakaryocyte.
- Dòng HC có thể tăng, bình thường hoặc giảm.
- Xơ hóa collagen và reticulin gặp trong gần một nửa số BN lúc chẩn đoán: lách to hơn, thiếu máu nặng hơn và tăng % blast

### Những xét nghiệm di truyền phân tử

	Nhiễm sắc thể đồ	Kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH)
Ưu điểm	<ul style="list-style-type: none"><li>• Phát hiện t(9;22)</li><li>• Phát hiện bất thường đi kèm: iso(17q), NST Ph, trisomy 8, trisomy 19...gặp 70 – 80% trong gđ tiến triển hoặc chuyển cấp</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Phát hiện NST Ph trên TB gian kỳ (Interphase: TB không phân chia) và TB ở kỳ giữa (metaphase: tế bào phân chia).</li><li>• Cho kết quả nhanh trong vòng 24 giờ.</li><li>• Mối đặc hiệu cho BCR và ABL: phát hiện tái</li></ul>

		sắp xếp ẩn hoặc submicroscopic rearrangement BCR/ABL.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Phân tích nhiều TB: từ 200 đến 500 TB (độ nhạy để phát hiện clone bất thường là 1%).</li> </ul>
<b>Khuyết điểm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Đòi hỏi tế bào (TB) phân chia và phải thu được TB ở kỳ giữa.</li> <li>Nhận ra bất thường khi băng đó <math>\geq 10</math> Mb (độ nhạy là 5 - 10%)</li> <li>Kết quả thường có trong vòng 2 tuần, sớm nhất là 3 ngày.</li> <li>Khoảng 5%: không phát hiện được NST Ph bằng NST đồ do tái sắp xếp ẩn hoặc submicroscopic rearrangement BCR/ABL.</li> <li>Phân tích khoảng 20 tế bào</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Không phát hiện được bất thường đi kèm vì không quan sát được cấu trúc của bộ NST.</li> </ul>

## Các xét nghiệm khác

Acid uric	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\uparrow</math> 2 - 3 lần.</li> <li>Nếu điều trị làm ly giải TB nhanh có thể gây tắt đường niệu do kết tủa acid uric.</li> <li>Thường gặp sỏi urate đường niệu và một số BN phát triển viêm khớp gout cấp hoặc bệnh thận do acid uric.</li> </ul>
Protein gắn kết vitamin B12 huyết thanh	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\uparrow</math> &gt; 10 lần so với bình thường (nhất là transcobalamin-I) vì neutrophil chứa protein này.</li> <li>Nồng độ tỉ lệ thuận với số lượng BC.</li> </ul>
Lactic acid dehydrogenase (LDH) huyết thanh	$\uparrow$
Phosphatase kiềm BC (Leukocyte alkaline phosphatase-LAP)	$\uparrow$ khi CML chuyển sang giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp (có thể bị ảnh hưởng bởi yếu tố khác như nhiễm trùng).

## CÁC GIAI ĐOẠN

### Giai đoạn mạn (chronic phase)

- Lâm sàng: hội chứng thiếu máu mạn và lách to
- Huyết đồ: giảm Hb, tăng BC, tiểu cầu bình thường hoặc tăng
- PMNB: hiện diện đầy đủ các giai đoạn biệt hóa của dòng BC hạt, tỷ lệ blast < 5%
- Bạch cầu ưa kiềm tăng, nhưng thường < 15% trong máu
- Tủy đồ: tủy giàu, mật độ tế bào chiếm 70-95% mật độ tủy, tăng sinh ưu thế dòng bạch cầu, tỷ lệ blast < 5%

### Giai đoạn tiến triển (accelerated phase): $\geq 1$ tiêu chuẩn sau

- Blast 10-19% trong máu và/hoặc trong tủy.
- Bạch cầu ưa kiềm > 20% trong máu.
- Giảm tiểu cầu kéo dài.
- Tăng kích thước lách và số lượng BC dù đang điều trị.
- Tiến triển về di truyền tế bào.
- Thời gian sống trung bình: khoảng một năm.

### Giai đoạn chuyển cấp (blast crisis): $\geq 1$ tiêu chuẩn sau

- Blast  $\geq 20\%$ .
- Có tăng sinh blast ngoài tủy.

- Kết tụ từng đám TB blast trong tủy.
- Thời gian sống trung bình 4 – 6 tháng. Có thể chuyển cấp dòng lympho hoặc dòng tủy, nhưng đa số là dòng tủy.

## TIỀN LƯỢNG

Chỉ số nguy cơ của Hasford và Sokal (cô dẫn chỉ nhớ nó dựa vào yếu tố nào, không cần phải thuộc số)

### Chỉ số nguy cơ Hasford

#### A. Thang điểm

Tuổi	0.6666 nếu tuổi $\geq 50$ ; 0 nếu tuổi $< 50$
Kích thước lách, <sup>a</sup> cm	$0.042 \times$ kích thước lách
Tiểu cầu $\times 10^3/\mu\text{L}$	1.0956 nếu $\geq 1,500/\mu\text{L}$ ; 0 nếu $< 1,500/\mu\text{L}$
Myeloblasts <sup>b</sup> %	$0.0584 \times$ % myeloblasts
Eosinophils <sup>b</sup> %	$0.0413 \times$ % eosinophils
Basophils <sup>b</sup> %	0.2039 nếu basophils $> 3\%$

<sup>a</sup> Kích thước lách dưới hạ sườn trái.

<sup>b</sup> % tế bào máu ngoại biên.

#### B. Đánh giá nguy cơ tương đối

- Nguy cơ tương đối = tổng  $\times 1,000$
- Thấp  $< 780$ ; trung bình 781–1,479; cao  $\geq 1,480$

### Chỉ số nguy cơ Sokal

#### A. Thang điểm

Chỉ số Sokal =

$$\exp\{0,0116 (T - 43,4) + 0,0345 (L - 7,51) + 0,188 [(TC/700)^2 - 0,563] + 0,0887(\text{blast ngoại vi} - 2,10)\}$$

T: tuổi (năm); L: lách (cm); TC: số tiểu cầu ( $/\text{mm}^3$ )

#### B. Đánh giá nguy cơ

- $< 0,8$ : nguy cơ thấp
- $0,8 - 1,2$ : nguy cơ trung gian
- $> 1,2$ : nguy cơ cao

Thời gian sống trung vị là 60, 48 và 32 tháng tương ứng cho nhóm nguy cơ thấp, trung gian và cao.

**Đáp ứng về di truyền tế bào và sinh học phân tử: đánh giá điều trị imatinib (phần này cô nói năm nay cho thi, nên cố gắng coi nhiều, học số luôn)**

Phân loại	Tiêu chuẩn
Đáp ứng hoàn toàn về huyết học	Huyết đồ về bình thường
Đáp ứng tối thiểu về di truyền tế bào	66–95% Ph <sup>+</sup>
Đáp ứng thấp về DTTB	36–65% Ph <sup>+</sup>
Đáp ứng một phần về DTTB	1–35% Ph <sup>+</sup> (đáp ứng tốt)
Đáp ứng hoàn toàn về DTTB	0% Ph <sup>+</sup> (đáp ứng tốt)
Đáp ứng cao về DTTB	0–35% Ph <sup>+</sup>
Đáp ứng cao về mặt phân tử	Giảm $\geq 3$ -log bản sao <i>BCR/ABL</i>
Đáp ứng hoàn toàn về mặt phân tử	Âm tính với RT-PCR

# ĐIỀU TRỊ

## Giai đoạn mạn

### Hóa trị

#### ***Imatinib mesylate (Gleevec, Glivec) thành quả gần 40 năm của các nhà khoa học***

- Ức chế đặc hiệu ABL tyrosine kinase: cạnh tranh với ATP trong túi kinase của p210 ức chế sự tăng sinh tế bào.
- Dung nạp tốt bằng đường uống.
- Liều: 400 – 600 mg/ngày.
- Tác dụng phụ:
  - Phù, buồn nôn, co thắt cơ, nổi mẩn ngứa, mệt mỏi và tiêu chảy.
  - Tăng men gan và ức chế tủy có thể gặp.

#### ***Hydroxyurea (Hydrea): ngừng chu trình phân bào của tế bào, số lượng bạch cầu giảm nhưng không làm giảm tỉ lệ tế bào mang NST Ph***

- Liều: 1 – 6 g/ngày, tùy vào số lượng bạch cầu.
- Hấp thu rất tốt theo đường uống.
- Độc tính: suy tủy nhưng phục hồi sau khi ngưng thuốc, nôn ói, tiêu chảy, loét miệng và loạn dưỡng móng.

#### ***Busulfan (Myleran): hiện nay không còn sử dụng vì nhiều tác dụng phụ***

#### ***Interferon alpha (Roferon A, Intron A)***

#### ***Thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ mới: Dasatinib (mạnh hơn imatinib 325 lần), nilotinib (mạnh hơn imatinib 50 lần), ponatinib***

### Ghép tủy

- Dị ghép TB gốc: là PP duy nhất có khả năng chữa khỏi bệnh.
- TB gốc máu cuống rốn: một nguồn quan trọng trong dị ghép, đặc biệt là ở trẻ em.
- Tự ghép (hiện không được dùng do có nguy cơ tái phát): có khả năng kéo dài thời gian sống cả trong giai đoạn mạn và giai đoạn tiến triển.

## Giai đoạn tiến triển

Tăng liều imatinib 600 mg/ngày: 30% lui bệnh hoàn toàn về mặt huyết học, 15% lui bệnh hoàn toàn về di truyền và 2/3 số bệnh nhân sống thêm được 12 tháng.

## Giai đoạn chuyển cấp

- Chuyển cấp dòng tủy hoặc dòng lympho. Thời gian sống thêm trung bình đối với chuyển cấp dòng tủy là 6 tháng và chuyển cấp dòng lympho là 12 tháng.
- Điều trị: như bệnh bạch cầu cấp, hoặc phối hợp với tăng liều imatinib, hoặc dùng thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ mới.

## Xử trí tăng bạch cầu trong CML (chú ý học kỹ)

### Chiết tách bạch cầu khi

- WBC  $\geq$  300 K/ $\mu$ L

- WBC < 300 K/ $\mu$ L nhưng có triệu chứng gợi ý tắc mạch
- Có chống chỉ định dùng thuốc hạ BC: phụ nữ có thai, đang có nhiễm trùng nặng chưa kiểm soát được,...

### **Hydroxyurea (Hydrea)**

- WBC < 300 K/ $\mu$ L hoặc WBC  $\geq$  300 K/ $\mu$ L nhưng BN không đồng ý chiết tách hoặc CCD chiết tách
- Liều 2- 2,5 g, uống mỗi 4 - 6 giờ để giảm WBC < 100 K/ $\mu$ L, sau đó giảm liều hydroxyurea
- Kiểm soát hội chứng ly giải khi giảm BC bằng hydroxyurea:
  - Đa truyền dịch: 2 – 3 lít/m<sup>2</sup> da/ngày
  - Kiểm hóa nước tiểu bằng dd NaHCO<sub>3</sub>
  - Xử trí tăng acid uric (dùng allopurinol), tăng kali, hạ canxi, tăng phospho trong máu.
  - Theo dõi và xử trí tình trạng suy thận cấp khi có dấu hiệu

## **THEO DÕI ĐIỀU TRỊ**

### **Theo dõi bằng PP phân tử và khảo sát tồn lưu TB ác tính**

- Lui bệnh trên LS nhưng ước tính vẫn còn 10<sup>9</sup> – 10<sup>10</sup> TB ác tính.
- Những KT theo dõi điều trị và đánh giá tồn lưu tế bào ác tính:
  - NST đồ (độ nhạy 5%) : lúc chẩn đoán và lập lại mỗi năm.
  - FISH (1%): kết quả mẫu máu tương hợp với mẫu tủy.
  - Real-time PCR (< 1/10<sup>5</sup>): chọn để theo dõi điều trị imatinib.

### **Sàng lọc đột biến BCR/ABL kinase domain**

- Chỉ định: giảm hoặc mất đáp ứng với imatinib.
- Tùy vị trí và loại đột biến mà quyết định điều trị tiếp:
  - Tăng liều imatinib
  - Thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ mới
  - Dị ghép tế bào gốc.

---

## **ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT (PV)**

---

### **ĐỊNH NGHĨA**

PV là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính, đặc trưng bởi:

- Sự gia tăng quá mức khối hồng cầu
- Thường kèm theo tăng bạch cầu
- Tăng tiểu cầu và lách to

### **TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG**

Bệnh có thể không trch và phát hiện tình cờ.

## Triệu chứng cơ năng

Mệt mỏi, ngứa, nhức đầu, chóng mặt, khó thở, rối loạn thị giác, liệt, trich của khớp, đau thượng vị và sụt cân.

## Triệu chứng thực thể

- Da niêm: đỏ sậm, đầu ngón có thể sưng phồng, hơi đỏ và đau.
- HT tim mạch:
  - Nguy cơ tăng huyết áp, huyết khối ĐM và TM, và xuất huyết.
  - Huyết khối: nguyên nhân gây tử vong khoảng 30 – 40%
    - Vị trí: TM sâu chi dưới, phổi, mạch ngoại vi, mạch vành và não.
    - Hơn 80% tử vong do huyết khối là tắc động mạch.
- HT tiêu hóa: XHTH hoặc huyết khối TM mạc treo.
  - Loét dạ dày-tá tràng cũng thường gặp hơn.
  - Gan to thường gặp và kèm xơ gan đã được báo cáo (HC Mosse)
- Lách: lách to gặp trong hơn 2/3 trường hợp, cứng và trơn láng

## CẬN LÂM SÀNG

### Huyết đồ

- Hb tăng 18 – 24 g/dL, hồng cầu tăng  $7 - 10 \times 10^{12} /L$ .
- Bạch cầu và tiểu cầu đều tăng.
- Hồng cầu lưới bình thường, tăng khi có xuất huyết.

### Tủy đồ: tủy giàu, tăng sinh tất cả các dòng tế bào.

- Khoảng 13% tủy bình thường lúc chẩn đoán.
- Không có sắc tố sắt trong > 90% trường hợp.

### Di truyền tế bào

Bất thường NST gặp trong 25 – 32%: trisomy 8, trisomy 9, và del NST Y, 5q, 6q, 7q, 11q, 13q, và 20q.

### Dự trữ sắt

Giảm do tăng sản xuất hồng cầu, xuất huyết và đôi khi do điều trị trích máu theo chu kỳ.

### Đột biến gen JAK2 V617F

(đột biến của gen JACK2, tại vị trí axit amin 617 từ Valin thành Phenylalanin): gặp trong >99%

## TIÊU CHUẨN CHUẨN ĐOÁN

### Tiêu chuẩn chẩn đoán PV của WHO năm 2008

#### Tiêu chuẩn chính (A)

- A1. Hb > 18,5 g/dl ở nam và > 16,5 g/dl ở nữ, hoặc tăng khối hồng cầu > 25% so với bình thường.
- A2. Hiện diện đột biến JAK2 V617 F hoặc đột biến tương tự có chức năng khác (MPL).

#### Tiêu chuẩn phụ (B):

- B1. Hình thái tủy xương: tủy giàu với tăng sản 3 dòng

- Mẫu TC tụ thành đám
- Không có nhuộm sắt
- Không có bệnh cảnh viêm

B2. Erythropoietin huyết thanh giảm.

B3. Tạo khúm hồng cầu nội sinh trong ống nghiệm

### Chẩn đoán khi:

- A1 + A2 + bất kỳ một tiêu chuẩn B
- Hoặc A1 + bất kỳ hai tiêu chuẩn B

## ĐIỀU TRỊ

- **Duy trì Hct:** khoảng 45% cho nam và 42% cho nữ.
- **Trích máu:** số lần và thể tích tùy tình trạng LS của bệnh nhân.
- **PP điều trị để kiểm soát bệnh trong thời gian dài,** chia 3 nhóm:
  - BN < 50 tuổi, không có bệnh sử huyết khối và TC < 1000 x 10<sup>9</sup> /L: chỉ trích máu, ± aspirin < 325 mg/ngày.
  - BN 50 – 70 tuổi, có hoặc không có bệnh sử huyết khối: giảm tế bào bằng thuốc hoặc trích máu.
  - BN > 70 tuổi, có bệnh sử huyết khối và tiểu cầu > 1000 x 10<sup>9</sup> /L: hydroxyurea, 32P và interferon
- Interferon có hiệu quả rõ ràng kiểm soát đa hồng cầu, nên sử dụng cho bệnh nhân trẻ và phụ nữ đang mang thai.

---

# TĂNG TIỂU CẦU NGUYỆT PHÁT (ET)

---

## ĐỊNH NGHĨA

ET là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính, đặc trưng bởi:

- Sự gia tăng bất thường dòng mẫu tiểu cầu.
- Số lượng tiểu cầu > 600 x 10<sup>9</sup> /L
- Lách to
- Tiến triển LS đặc trưng bởi sự xuất huyết / huyết khối.

## TRIỆU CHỨNG

Triệu chứng lâm sàng: ≈ 50% không có trch lúc chẩn đoán và thường phát hiện tình cờ .

### Triệu chứng cơ năng

Khoảng 30% BN than nhức đầu, triệu chứng thị giác, đau ngực không điển hình. Những triệu chứng giảm khi dùng aspirin.

### Triệu chứng thực thể

- Khoảng 20 - 50% có lách to nhẹ.
- ET có thể là nguyên nhân gây sảy thai 3 tháng đầu.

**Biến chứng xuất huyết và tắc mạch:** là nguyên nhân gây tử vong chiếm gần 30% trong ET.

### **Xuất huyết**

Tương tự như các bệnh lý tiểu cầu và mạch máu khác, xảy ra ở vị trí nông và tự phát hoặc sau chấn thương nhẹ. Sử dụng thuốc chống tiểu cầu như aspirin có thể làm kéo dài thời gian chảy máu.

### **Huyết khối**

- Thường gặp hơn và huyết khối ĐM nhiều hơn TM.
- HKĐM thường xảy ra ở tim, não và mạch ngoại vi.
- HKTM thường là HT TM sâu chi dưới và xoang TM não.

## **CẬN LÂM SÀNG**

### **Huyết đồ**

- TC tăng, thường  $> 1000 \times 10^9 /L$ .
- Có thể tăng BC (thường  $< 20 \times 10^9 /L$ ) và thiếu máu nhẹ.
- Có thể thấy mảnh mẫu TC.

### **Tủy đồ: tủy giàu.**

- Tăng sinh quá mức dòng mẫu TC, thường xuất hiện thành từng cụm.
- Dòng HC và BC tăng sinh cũng có thể gặp .

**Di truyền tế bào:** thường không phát hiện bất thường NST .

**LAP:** tăng trong 40% trường hợp.

**Acid uric và LDH:** tăng trong 25% trường hợp.

**Đột biến gen JAK2 V617F:** gặp trong khoảng 50%.

## **CHUẨN ĐOÁN**

### **Theo tiêu chuẩn của WHO năm 2001**

#### **Tiêu chuẩn xác định**

- Số lượng tiểu cầu  $\geq 600 \times 10^9 /L$ .
- Sinh thiết tủy: tăng sinh chủ yếu dòng mẫu TC với gia tăng số lượng mẫu TC khổng lồ và mẫu TC trưởng thành.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Không có bằng chứng của PV
  - Không có bằng chứng của CML: NST Ph(-)
  - Không có bằng chứng của xơ hóa tủy: không có xơ hóa sợi collagen và sợi reticulin.
  - Không có del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) và không có loạn sản dòng BC hạt.
  - Không có bằng chứng của tăng TC phản ứng: viêm hoặc nhiễm trùng, tình trạng tăng sinh và đã cắt lách.
- Ngoài ra, phát hiện đột biến JAK2 V617F và gen BCR/ABL giúp chẩn đoán phân biệt ET với tăng TC trong CML.



## ĐIỀU TRỊ

Nhóm nguy cơ	Tiêu chuẩn	Điều trị
Thấp	<60 tuổi, và không bệnh sử huyết khối, và tiểu cầu < 1000 x 10 <sup>9</sup> /L	Aspirin(81 mg/ngày)
Trung bình	Không thuộc nhóm nguy cơ cao và thấp	Tùy tình trạng LS
Cao	≥ 60 tuổi, hoặc có bệnh sử đã bị huyết khối	Hydroxyurea và aspirin

- Aspirin: giảm triệu chứng
- Hydroxyurea: giảm số lượng tế bào.
- Interferon được chọn để thay thế hydroxyurea trên những BN ET đang mang thai hoặc dự định có thai

## XƠ TỦY NGUYÊN PHÁT (PMF)

(Phần này sẽ có cho thi trong năm nay)

### ĐỊNH NGHĨA

- PMF là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính, đặc trưng bởi:
  - Thiếu máu
  - Lách to
  - TB hạt chưa trưởng thành, nguyên HC và HC hình giọt nước trong máu
  - Xơ tủy
  - Xơ cứng xương
- Thường gặp > 50 tuổi, nhưng có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi

### TRIỆU CHỨNG

25% không có triệu chứng và phát hiện tình cờ.

#### Triệu chứng cơ năng

- Mệt mỏi, yếu, thở nhanh, hồi hộp đánh trống ngực, sụt cân, chán ăn, đổ mồ hôi ban đêm.
- Cảm giác căng đau vùng hạ sườn trái.
- Thỉnh thoảng đau xương nổi trội, đặc biệt chi dưới.
- Sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm và đau xương: gđ sau của bệnh

#### Triệu chứng thực thể

- Lách to: gần như 100% lúc chẩn đoán.
- 2/3 có gan to.
- Có thể có triệu chứng thần kinh do tăng sinh ngoài tủy.
- Có thể có xuất huyết

### CẬN LÂM SÀNG

#### Huyết đồ

- Thiếu máu đẳng sắc đẳng bào, HC không đồng đều về kích thước và hình dạng, có HC hình giọt nước.

- BC tăng nhẹ:  $10 - 14 \times 10^9/L$ , blast 0,5 – 2%
- TC:
  - tăng > 40%.
  - TC giảm nhẹ đến TB ở 1/3 BN.
  - Có TC khổng lồ và tạo hạt bất thường.
- 10% có giảm 3 dòng: do giảm tạo máu và lách bắt giữ. Giảm 3 dòng kèm xơ tủy tiến triển.

**Tủy đồ:** khó thực hiện do xơ tủy

### Sinh thiết tủy

- Tăng sinh mẫu TC và BC hạt.
- HC giảm, bình thường hoặc tăng
- Nhuộm hematoxylin hoặc eosin: thấy sợi collagen

## TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

### Tiêu chuẩn chẩn đoán PMF- WHO 2008

Chẩn đoán phải hội đủ cả 3 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ	
<b>Tiêu chuẩn chính</b>	
1.	Có sự hiện diện của tăng sinh nguyên mẫu tiểu cầu và nguyên mẫu tiểu cầu không điển hình, * thường đi kèm với xơ hóa reticulin hoặc collagen, hoặc khi không có xơ hóa reticulin điển hình, thì những thay đổi của nguyên mẫu tiểu cầu phải đi kèm với tăng mật độ tế bào trong tủy xương với đặc điểm là tăng sinh tế bào hạt và thường giảm tạo hồng cầu (tức là bệnh ở giai đoạn tế bào, tiền xơ hóa)
2.	Không hội đủ tiêu chuẩn của WHO về bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh bạch cầu mạn dòng tủy có <i>BCR-ABL</i> dương tính, hội chứng loạn sinh tủy, hoặc các rối loạn tế bào dòng tủy khác
3.	Tìm thấy <i>JAK2V617F</i> hoặc đột biến khác ( <i>MPLW515K/L</i> ), hoặc khi không có các đột biến gen trên, không có bằng chứng nào cho thấy xơ hóa tủy là thứ phát sau nhiễm trùng, rối loạn tự miễn hoặc các bệnh viêm mạn tính khác, ung thư tế bào tủy hoặc các tân sản lymphoid khác, ung thư di căn, hoặc bệnh tủy xương do nhiễm độc (mạn tính)
<b>Tiêu chuẩn phụ</b>	
1.	Thiếu máu có kết hợp với tế bào blast (dòng hồng cầu và dòng tủy) trong máu ngoại biên (leukoerythroblastosis)
2.	Tăng LDH trong huyết thanh
3.	Thiếu máu
4.	Lách to sờ được

### Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ tủy sau PV

<b>Tiêu chuẩn chính</b>
1. Trước đây đã được chẩn đoán bệnh đa hồng cầu nguyên phát (PV) theo tiêu chuẩn WHO 2008
2. Xơ hóa tủy độ 2-3 (trên thang 0-3) hoặc độ 3-4 (trên thang 0-4)
<b>Tiêu chuẩn phụ (cần có 2 tiêu chuẩn)</b>
1. Thiếu máu <sup>b</sup> hoặc mất nhu cầu trích máu tĩnh mạch (khi không sử dụng thuốc giảm tế bào) hoặc điều trị giảm tế bào vì tăng số lượng hồng cầu
2. Thiếu máu có kết hợp với tế bào blast (dòng hồng cầu và dòng tủy) trong máu ngoại biên
3. Gia tăng lách to, được định nghĩa là lách sờ được tăng $\geq 5\text{cm}$ (khoảng cách từ mỏm lách đến bờ sườn trái) hoặc sự xuất hiện mới của lách to sờ được
4. Xuất hiện $\geq 1$ trong 3 triệu chứng toàn thân: sụt cân $>10\%$ trong 6 tháng, đổ mồ hôi đêm, sốt không rõ nguyên nhân ( $>37,5^\circ\text{C}$ )

## Tiêu chuẩn đoán xơ tủy sau ET

<b>Tiêu chuẩn chính</b>
1. Trước đây đã được chẩn đoán bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát (ET) theo tiêu chuẩn who 2008
2. Xơ hóa tủy xương độ 2-3 (trên thang 0-3) hoặc độ 3-4 (trên thang 0-4)
<b>Tiêu chuẩn phụ (cần có 2 tiêu chuẩn)</b>
1. Thiếu máu và nồng độ Hb giảm $\geq 2$ g/dl so với bình thường
2. Thiếu máu có kết hợp với tế bào blast (dòng hồng cầu và dòng tủy) trong máu ngoại biên
3. Gia tăng lách to, được định nghĩa là lách sờ được tăng $\geq 5$ cm (khoảng cách từ mỏm lách đến bờ sườn trái) hoặc sự xuất hiện mới của lách to sờ được
4. LDH tăng (trên ngưỡng bình thường)
5. Xuất hiện $\geq 1$ trong 3 triệu chứng toàn thân: sụt cân $>10\%$ trong 6 tháng, đổ mồ hôi đêm, sốt không rõ nguyên nhân ( $>37,5^{\circ}\text{C}$ )

## ĐÁNH GIÁ VÀ TIỀN LƯỢNG (có thể thi); không yêu cầu nhớ thời gian sống trung bình năm

Dấu hiệu	IPSS (International Prognostic Scoring System): lúc chẩn đoán	DIPSS (dynamic IPSS): bất kỳ giai đoạn nào của bệnh
Tuổi $> 65$ tuổi	X	X
Có các triệu chứng toàn thân (sụt cân, sốt, đổ mồ hôi đêm)	X	X
Thiếu máu rõ rệt (Hb $<10\text{g/dL}$ )*	X	X
WBC $> 25 \times 10^9/\text{L}$	X	X
Blast máu ngoại biên $\geq 1\%$	X	X
	Mỗi dấu hiệu = 1 điểm	Mỗi dấu hiệu = 1 điểm, trừ Hb $<10\text{ g/dL}$ là 2 điểm
DIPSS-plus được tính bằng cách thêm 1 điểm các yếu tố sau đây vào phân nhóm nguy cơ của DIPSS (nguy cơ thấp = 0, trung bình-1 = 1, trung bình-2 = 2, cao = 3):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Số lượng tiểu cầu <math>&lt; 100 \times 10^9/\text{L}</math></li> <li>Lệ thuộc truyền máu</li> <li>Có bất thường NST xấu (unfavourable): +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, tái sắp xếp 11q23</li> </ul>		
Mỗi yếu tố được cho 1 điểm		

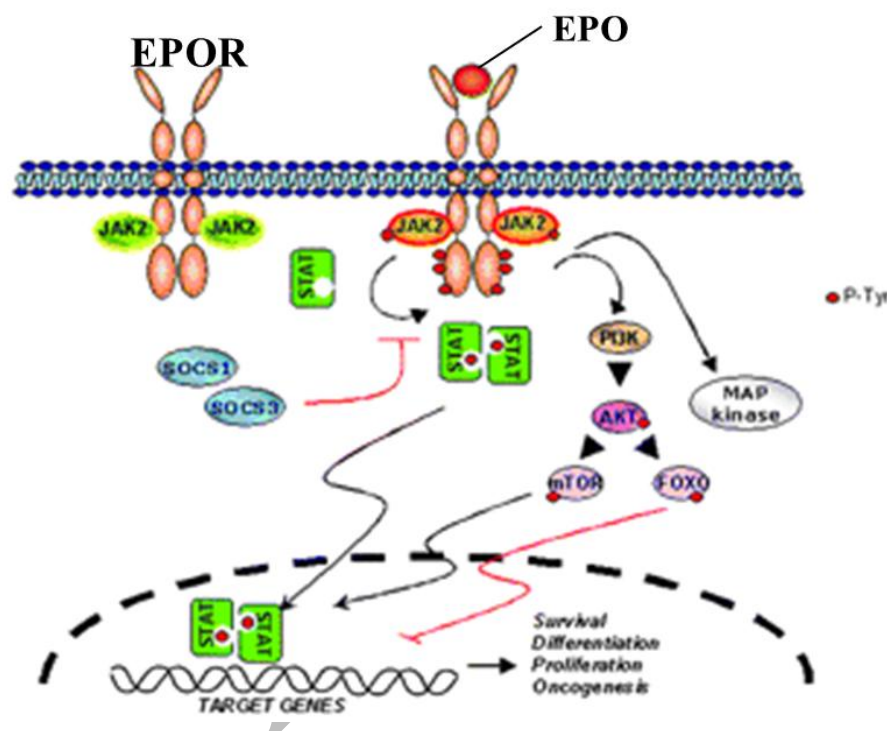
Nhóm nguy cơ	IPSS		DIPSS		DIPSS plus	
	Điểm	Thời gian sống TB (năm)	Điểm	Thời gian sống TB (năm)	Điểm	Thời gian sống TB (năm)
Thấp	0	11,3	0	Chưa kết thúc TD	0	15,4
Trung bình-1	1	7,9	1-2	14,2	1	6,5
Trung bình-2	2	4	3-4	4	2-3	2,9
Cao	$\geq 3$	2,3	5-6	1,5	$\geq 4$	1,3

## ĐIỀU TRỊ

- 30% không triệu chứng và ổn định nhiều năm không cần điều trị.
- Thiếu máu, giảm TC và lách to là lý do chính bắt đầu điều trị:
  - Androgen và glucocorticoide
  - Erythropoietin tái tổ hợp
  - Thuốc điều trị:
    - Hydroxyurea: dùng nhiều nhất,  $\pm$  giảm kthước gan, lách.

- Cytarabin, thalidomide, cyclosporin, etanercept, imatinib, tipifarnib, immunoglobulin, interferons, biphosphonates.
- Xạ trị
- Cắt lách
- Ghép tế bào gốc
- Jakavi (INC424, ruxolitinib): ức chế JAK1 và JAK2, đã được European Commission chấp nhận cho điều trị xơ tủy nguyên phát: lách nhỏ lại và giảm triệu chứng của lách to
  - TC > 200.000/ $\mu$ L: liều khởi đầu 20 mg x 2 lần/ngày (4 viên 5 mg x 2 lần/ngày)
  - TC 100.000/ $\mu$ L - 200.000/ $\mu$ L: liều khởi đầu 15 mg x 2 lần/ngày (3 viên 5 mg x 2 lần/ngày)
  - TC < 100.000/ $\mu$ L: không đủ điều kiện để nhận vào nghiên cứu

## CƠ CHẾ GÂY BỆNH CỦA GEN JACK2



- JAK2: tyrosine kinase, không phải thụ thể.
- Có vùng JH1 (Janus homology domain) và JH2 (2 mặt).
- JH1 có hoạt tính kinase. JH2 không có hoạt tính kinase nhưng có chức năng điều hòa ngược JH1.
- JAK2 rất quan trọng cho sự tạo hồng cầu
- JAK2 luôn gắn với thụ thể của erythropoietin (EPOR)
- Nếu EPO gắn với EPOR, phản ứng bắt cặp của thụ thể xảy ra và JAK2 được hoạt hóa.
- Khi có đột biến JAK2V617F, tín hiệu được truyền đi để sinh hồng cầu mà không cần hiện diện EPO.
- Cùng đột biến JACK2 tạo ra được nhiều kiểu hình do nguyên tắc First Kick, second Kick..., đột biến gen Jack tạo ra bất thường nền, cộng thêm những bất thường khác tạo ra những kiểu hình cụ thể
- Ví dụ: Hiện nay, đột biến gen CALR được phát hiện trong những BN PV và ET không có đột biến JAK2.