

# BỆNH THALASSEMIA

## ❖ MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Định nghĩa được bệnh thalassemia
2. Giải thích được cơ sở di truyền của bệnh thalassemia
3. Nhận biết được sinh lý bệnh của thalassemia
4. Mô tả được đặc điểm chẩn đoán sớm và muộn thalassemia thể nặng
5. Chẩn đoán phân biệt được các bệnh thiếu máu hồng cầu nhỏ thường gặp ở trẻ em
6. Biết được nguyên tắc điều trị và quản lý bệnh thalassemia
7. Liệt kê được các biện pháp sàng lọc bệnh thalassemia trong gia đình và trong cộng đồng

## NỘI DUNG

### 1. TỔNG QUAN

#### 1.1. Phân loại bệnh lý hemoglobin (hemoglobinopathies):

**Hemoglobinopathies có hai nhóm bệnh:** Hội chứng thalassemia gồm có các thể  $\alpha$  thalassemia,  $\beta$  thalassemia, và  $\delta\beta$  thalassemia, và bệnh bất thường cấu trúc hemoglobin như bệnh HbS, HbE, HbC và HbD.

#### 1.2. Tầm suất bệnh:

Bệnh lý hemoglobin là bệnh huyết học di truyền phổ biến nhất trên thế giới. Bệnh xuất phát từ các quốc gia Địa Trung Hải, Phi Châu và Á Châu, Tầm suất người lành mang bệnh  $\beta$  thalassemia giao động từ 1-20%, bệnh  $\alpha$  là 10-20%. Hiện nay, bệnh đã hiện diện ở các quốc gia Âu Châu, Mỹ Châu do quá trình di dân. Số người mang gen lặn trên thế giới khoảng 270 triệu, trong đó 80 triệu người bị  $\beta$  thalassemia. Ước tính khoảng 300.000 - 400.000 sơ sinh bị bệnh hemoglobin nặng được sanh mỗi năm, trong số đó 90% ở các quốc gia có thu nhập trung bình và thấp.

#### 1.3. Bệnh lý hemoglobin tại Việt nam

Tại Việt nam, bệnh thalassemia và Hb E là bệnh thiếu máu di truyền phổ biến nhất. Bệnh có tỉ lệ rất cao ở cộng đồng các dân tộc khu vực miền cao, và biên giới so với cộng đồng sống tại các khu vực đồng bằng.

#### 1.4. Các yếu tố liên quan đến sự phát triển bệnh thalassemia:

##### 1.4.1 Sốt rét:

Tại Papua New Guinea, tỉ lệ nhiễm Plasmodium falciparum và tỉ lệ bị  $\alpha^+$  thalassemia chiếm trên 80% dân số. Tương tự, bệnh HbE có tỉ lệ cao ở khu vực bị sốt rét vùng Đông Nam Á.

##### 1.4.2 Khu vực nhiệt đới có nhiều muỗi sinh sống:

Thống kê thế giới ghi nhận tỉ lệ bị thalassemia cao tại các khu vực có nhiều muỗi phát triển.

##### 1.4.3 Hôn nhân đồng huyết thống:

Tại Sri Lanka có tỉ lệ thalassemia và sốt rét cao, các cặp hôn nhân đồng huyết thống chiếm 7%.

### 2. ĐẶC ĐIỂM HEMOGLOBIN

#### 2.1. Cấu trúc Hemoglobin (Hb):

gồm chuỗi globin liên kết với heme.

### 2.1.1 Cấu trúc globin:

Do các acid amine (aa) liên kết tạo nên chuỗi polypeptide. Các chuỗi globin được đặt tên theo thứ tự chữ cái Hy Lạp và thuộc vào hai nhóm: nhóm chuỗi  $\alpha$ -globin được sản xuất từ gen nằm trên nhiễm sắc thể 16, gồm chuỗi  $\zeta$  và chuỗi  $\alpha$ -globin, và nhóm chuỗi  $\beta$ -globin được sản xuất từ gen nằm trên nhiễm sắc thể 11, gồm các chuỗi  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$  và  $\delta$ . Hai cặp chuỗi chính là chuỗi  $\alpha$  có 141 ac amine và chuỗi  $\beta$  có 146 ac amine (aa) tạo nên Hb A ở người. Chuỗi  $\alpha$  liên kết với các globin thuộc chuỗi  $\beta$  thành các cặp đôi như:  $\alpha_2\beta_2$ ,  $\alpha_2\gamma_2$ ,  $\alpha_2\delta_2$ ,  $\alpha_2\zeta_2$  và  $\alpha_2\epsilon_2$ .

### 2.1.2 Cấu trúc heme:

Heme gồm có 1 ion sắt liên kết 1 porphyrin (4 vòng pyrrol). Sắt có 6 vị trí nối, gồm 4 nối kết với nitrogen của vòng porphyrin, 1 nối cá thể nitrogen của histidine trên chuỗi polypeptide và nối thứ 6 sẽ gắn với oxy.

## 2.2. Phân loại và chức năng Hemoglobin qua tiến trình phát triển ở người:

Mỗi hồng cầu chứa khoảng 300 triệu phân tử Hb, tương đương khoảng 30 pg Hb. Cấu trúc Hb thay đổi để thích nghi với sự phát triển của cá thể nhằm cung cấp oxy cho mô... Các chuỗi globin xuất hiện tuần tự trong quá trình phát triển thai, cho nên khi cặp đôi với nhau sẽ tạo thành bốn loại chính Hb:

### 2.2.1 Hb “phôi”:

Hb “phôi” hiện diện từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 10 của thai kỳ và bao gồm các Hb Gower1 ( $\zeta_2\epsilon_2$ ), Gower2 ( $\alpha_2\epsilon_2$ ), và Portland1 ( $\zeta_2\gamma_2$ ). Các Hb này có tác dụng Bohr thấp. Hậu quả là Hb có ái lực mạnh với oxy so với Hb A của mẹ nên giữ được oxy hòa tan từ máu mẹ sang máu con vì giai đoạn này oxy khuếch tán từ máu mẹ sang phôi.

### 2.2.2 Hb “thai” (HbF $\alpha_2\gamma_2$ ):

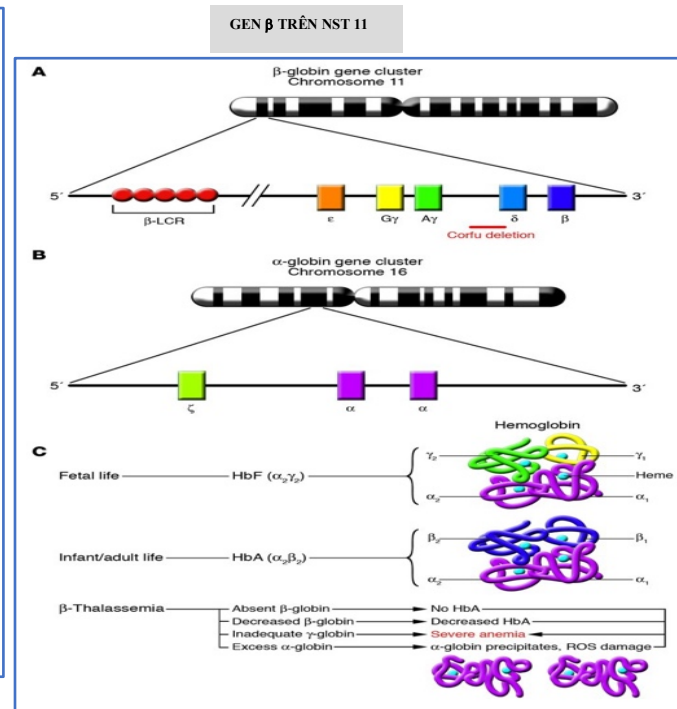
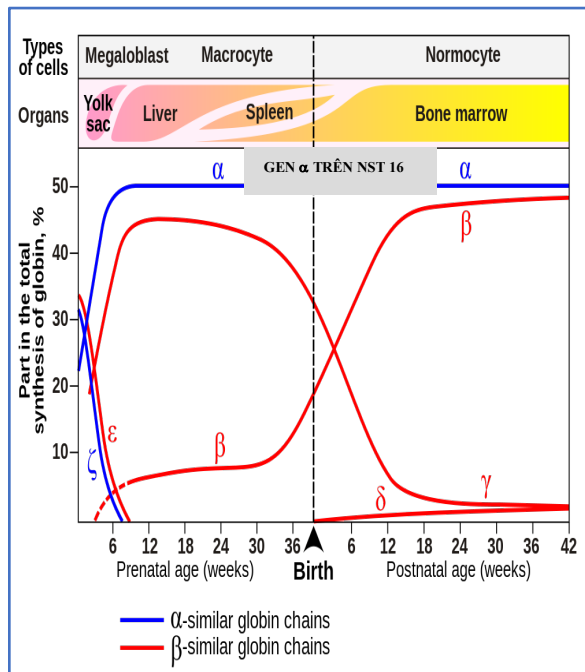
Hb “thai” là Hb chính chuyên chở oxy trong thai kỳ, sau khi bánh nhau được thành lập. Đặc điểm tuần hoàn thai là sự vận chuyển oxy trong môi trường lỏng với lỏng (máu mẹ qua nhau vào máu con) khác với tuần hoàn sau sanh là khí với lỏng (phổi và máu). Tốc độ chuyển hóa của mô trong thai cao, do Hb F có ái lực với oxy cao sẽ bắt giữ oxy tại nhau tốt hơn HbA. Nhờ tác dụng Bohr tăng và giảm khả năng liên kết với 2,3 DPG nên Hb F cung cấp oxy cho mô thai có hiệu quả. Nồng độ HbF cao nhất trong thai kỳ, sau sanh ra đến 6 tháng tuổi thì HbF giảm dần, đến 1 tuổi nồng độ HbF còn 1-2 % và nồng độ Hb F thấp thật sự ổn định khi 5 tuổi.

### 2.2.3 Hb “người lớn” (HbA $\alpha_2\beta_2$ ):

Sau sanh, tuần hoàn và hô hấp thai chuyển sang giai đoạn độc lập. Tỉ lệ Hb A gắn oxy lệ thuộc vào áp suất phần của  $PO_2$  mmHg trong tuần hoàn, HbA có khả năng cung cấp oxy cho mô cao hơn so với Hb F. Sự thay đổi thành phần Hb A và Hb F thường hoàn tất sau 6 tháng đến 12 tháng tuổi và ổn định sau 5 tuổi. HbA tăng dần và đạt ngưỡng tối đa bình thường từ sau 6-12 tháng tuổi: 97-98%

### 2.2.4 HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ):

Là loại Hb ở người lớn, có tỉ lệ rất thấp so với HbA1, khoảng 2,0-3,3%. Giới hạn bình thường của HbA2 là  $\geq 1,5 - \leq 3,5\%$ .



Hình 1: Sự tổng hợp chuỗi globin theo tuổi.

Hình 2: Gen tổng hợp chuỗi globin.

### 3. DI TRUYỀN

#### 3.1. Gen tổng hợp Hemoglobin:

Gen tổng hợp chuỗi polypeptide thuộc nhóm  $\alpha$  nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 16. Gồm có 3 gen chức năng [  $\zeta$   $\alpha 1$   $\alpha 2$  ] và 3 gen phụ là [  $\psi\zeta$ ,  $\psi\alpha 1$ ,  $\psi\alpha 2$  ] (không rõ chức năng trong quá trình tiến hóa). Gen tạo chuỗi polypeptide thuộc nhóm  $\beta$  thì nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 11, có 5 gen chức năng  $\epsilon$ ,  $G\gamma$ ,  $A\gamma$ ,  $\delta$  và  $\beta$ . Gen  $G\gamma$ ,  $A\gamma$ : khác nhau ở vị trí aa 136 (glycine và alanine). Gen  $\delta$  có nồng độ thấp < 3% so với  $\beta$  (95%).

#### 3.2. Đặc điểm phân loại bệnh Thalassemia và Hemoglobin:

##### 3.2.1 Bệnh Thalassemia:

Là bệnh do đột biến gen tạo chuỗi globin để tổng hợp nên Hb. HbA là Hb chính nên đột biến gen  $\alpha$  hay  $\beta$  gây bệnh  $\alpha$  thalassemia hoặc  $\beta$ -thalassemia là các bệnh phổ biến. Ngoài ra còn một số gen trong nhóm chuỗi tương tự như  $\beta$  là gen  $\gamma$  hay gen  $\delta$  bị đột biến cũng gây bệnh thalassemia, nhưng hiếm gặp và triệu chứng lâm sàng không trầm trọng. Sự khác biệt cơ bản giữa bệnh thalassemia với bệnh hemoglobin là bệnh thalassemia thường làm giảm số lượng của chuỗi globin sản xuất, trong khi bệnh hemoglobin là sự thay đổi chất lượng (cấu trúc) của globin.

##### 3.2.1.1 Bệnh $\beta$ -thalassemia:

Khi gen phụ trách chuỗi  $\beta$  globin bị đột biến làm giảm số lượng aa cấu thành chuỗi  $\beta$ , hậu quả chuỗi  $\beta$  bị ngắn hơn so với bình thường.

- $\beta^0$ -thalassemia
- $\beta^+$ -thalassemia
- Silent  $\beta^0$ -thalassemia

### 3.2.1.2 Bệnh $\alpha$ -thalassemia:

Khi gen phụ trách chuỗi  $\alpha$  bị xóa mất làm cho sự tổng hợp aa của chuỗi  $\alpha$  giảm, chuỗi  $\alpha$  ngắn hơn.

- $\alpha^0$  thalassemia ( $--/\alpha\alpha$ )
- $\alpha^+$  thalassemia ( $-\alpha/\alpha\alpha$ )
- Deletion ( $-\alpha$ )
- Non-deletion ( $\alpha T$ )

### 3.2.1.3 Bệnh- $\delta$ -thalassemia

- $(\delta\beta)^0$ -thalassemia  $(\delta\beta)0/A$
- $(\delta\beta)^+$ -thalassemia Lepore  $\beta\text{Lepore}/A$
- Lepore  $\beta\text{Lepore}/\beta\text{Lepore}$

### 3.2.1.4 Bệnh $\gamma$ -thalassemia ( $\gamma A \gamma G$ )/A

## 3.2.2 Bệnh Hemoglobin:

Khi 1 aa trên chuỗi globin bị thay đổi.

### 3.2.2.1 Sự thay đổi aa trên chuỗi $\beta$ :

- Bệnh HbS  $\alpha 2 \beta 2 \text{6glu} \rightarrow \text{val}$
- Bệnh HbC  $\alpha 2 \beta 2 \text{6glu} \rightarrow \text{lys}$
- Bệnh HbE  $\alpha 2 \beta 2 \text{26glu} \rightarrow \text{lys}$

### 3.2.2.2 Thay đổi aa trên chuỗi $\alpha$ :

- Hb Ottawaa  $\alpha 2 \text{15lis} \rightarrow \text{arg} \beta 2$
- Hb Anantharaja  $\alpha 2 \text{11lis} \rightarrow \text{glu} \beta 2^*$

## 3.2.3 Tăng chiều dài chuỗi:

Hb Constant Spring:  $\alpha 2 = 141 + 31 = 172 + \beta 2$

## 3.2.4 Bệnh Thalassemic hemoglobinopathy:

Sự phối hợp giữa Thalassemia và hemoglobin: Như bệnh HbE và  $\beta$ -thalassemia,

## 3.3. Đặc điểm di truyền các bệnh thalassemia phổ biến

Bệnh Thalassemia được xem như một bệnh do sự đột biến một gen, gây di truyền từ cha mẹ qua con cái theo định luật Mendel, kiểu di truyền thể lặn. Cá thể mang một gen đột biến (gọi là gen lặn hay dị hợp tử (heterozygotes), thì không có triệu chứng lâm sàng, nên được xem là người lành mang bệnh (healthy carrier) hay thalassemia trait. Khi 2 cá thể dị hợp tử lập gia đình với nhau, thì có thể sinh ra con có cả 2 gen đột biến (gọi là đồng hợp tử (homozygotes) thường có biểu hiện lâm sàng.

### 3.3.1 Bệnh $\beta$ thalassemia:

$\beta$ -thalassemia do sự giảm chuỗi  $\beta$  globin, dư chuỗi  $\alpha$ . Người bình thường có 2 gen  $\beta$ , khi bị đột biến cả hai gen (thể đồng hợp tử) sẽ gây giảm sản xuất  $\beta$  globin. Tuy nhiên đặc điểm đột biến gen  $\beta$  là đột biến điểm, do đó tùy vị trí bị đột biến mà có thể gây bệnh cảnh lâm sàng thay đổi.  $\beta 0$ -thalassemia: khi chuỗi  $\beta$  hoàn toàn không được sản xuất. Bệnh nhân bị di truyền đồng hợp tử  $\beta 0$  thì không sản xuất được chuỗi  $\beta$ . ( $\text{HbA1} = 0$ ).  $\beta +$ -thalassemia khi chuỗi  $\beta$  bị giảm sản xuất. Bệnh nhân bị di truyền đồng hợp tử  $\beta +$  thì chuỗi  $\beta$  vẫn còn. ( $\text{HbA1} = +$ ). Như vậy.  $\beta 0$ -thalassemia thường nặng hơn.  $\beta +$ -thalassemia.

thalass: người  
lành mang  
bệnh= thể trait

### 3.3.1.1 Hội chứng- $\beta$ Thalassemia:

Hội chứng  $\beta$  -thalassemia thường chỉ các bệnh nhân bị đột biến cả hai gen  $\beta$  và có triệu chứng lâm sàng:

- Bệnh  $\beta$ -thalassemia thể nặng hay còn gọi là bệnh Cooley, để chỉ bệnh nhân cần truyền máu nhiều lần để sống. Thể này thường là nhóm  $\beta^0$ -thalassemia đồng hợp tử. Hay  $\beta^0$  dị hợp tử kết hợp với bệnh HbE.
- Bệnh  $\beta$ -thalassemia thể trung gian để chỉ bệnh nhân ít nặng hơn, không cần truyền máu thường xuyên trong giai đoạn trẻ em. Thể này thường là nhóm  $\beta^+$ -thalassemia đồng hợp tử.

### 3.3.1.2 Người lành mang bệnh (healthy carrier):

Cá thể mang đột biến 1 gen  $\beta$ . Các cá nhân này thường không có biểu hiện lâm sàng, ngoại trừ có hồng cầu nhỏ, nhược sắc.

### 3.3.1.3 Phân loại $\beta$ -thalassemia

- Thalassemia nặng ( $\beta^0$ -Thalassemia):  $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^+\beta^0$  hay E/  $\beta^0$ )
- Thalassemia trung gian/ nặng ( $\beta^+$ -Thalassemia nặng):  $\beta^+/\beta^+$
- Thalassemia trait (thalassemia dị hợp tử  $\beta^0$  hay  $\beta^+$ )  $\beta^0/A$ ,  $\beta^+/A$
- Thalassemia thể lặn (silent với  $\beta^+/\beta^+$ ):  $\beta^+/A$

### 3.3.2 $\alpha$ . Thalassemia:

Đặc điểm đột biến di truyền của gen  $\alpha$  là kiểu bị mất đoạn gen. Người bình thường có 4 gen tạo chuỗi  $\alpha$ , khi số gen càng bị xóa mất thì bệnh nặng hơn.

#### 3.3.2.1 Đặc điểm di truyền $\alpha$ - thalassemia

- Đột biến  $\alpha^0$ : khi không còn sản xuất chuỗi  $\alpha$
- Đột biến  $\alpha^+$ : khi giảm sản xuất chuỗi  $\alpha$ .
- Thể mất 1 gen allele  $\alpha$ : ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ).
- Thể mất 2 gen allele  $\alpha$  ( $\alpha^0$ -Thal hay  $\alpha$ -Thal 1 hay homozygous  $\alpha^+$ -Thal): ( $--/\alpha\alpha$ ) hay ( $-\alpha/-\alpha$ ).
- Thể mất 3 gen allele, Hb H: ( $--/-\alpha$ ).
- Thể mất 2 gen allele+ Constant Spring:  $--/\alpha$ ,  $\alpha$  Constant Spring
- Thể mất 4 gen allele ( $--/--$ ) Thể Hb Bart's hay phù nhau.

## 4. SINH LÝ BỆNH

### 4.1. Sinh lý bệnh $\beta$ Thalassemia

Sự tạo máu tại tủy không hiệu quả: Do chuỗi  $\beta$  globin bị giảm và  $\alpha$  bình thường đưa đến chuỗi  $\alpha$  bị dư, sẽ bị tủa lại trong tế bào chất (TBC) của hồng cầu (HC) gọi là thể ứ. Thể ứ và chuỗi  $\alpha$  tự do sẽ làm HC non bị phá hủy sớm trong tủy xương, gây thiếu máu sớm tại tủy. Tủy phản ứng lại bằng tăng hoạt động sản xuất HC. Thiếu máu làm hepcidin giảm, và tăng sự hấp thu sắt từ đường tiêu hóa vào máu, giúp cho tủy tăng tạo HC. Khi Hb giảm làm HC kích thước nhỏ, và số Hb trong HC giảm gây nhược sắc.

Đặc điểm Hb của bệnh  $\beta$  thalassemia nặng: Thể  $\beta^0$  thalassemia hoàn toàn không sản xuất HbA1, nên chuỗi  $\alpha$  sẽ tăng kết nối  $\gamma$ . Ngoài ra do phản ứng sinh tồn, có sự tăng sản xuất chuỗi  $\gamma$ . Đưa đến Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) tăng cao. Trong bệnh.  $\beta$  thalassemia trait sự tổng hợp chuỗi  $\delta$  không bị xáo trộn nên HbA2( $\alpha_2\delta_2$ ) chỉ thay đổi nhẹ.  $\beta$  thalassemia thể nặng thì thiếu máu sẽ lộ ra ở giai đoạn Hb A1 tăng phát triển sau sanh (sau 6 tháng tuổi), khi đó sự tổng hợp HbA1 không đủ vì thiếu chuỗi  $\beta$ .



#### 4.2. Sinh lý bệnh $\alpha$ thalassemia:

**Bệnh Phù nhau thai, bệnh Hb Bart:** (--/--): Xảy ra khi sự phối hợp 2 cá thể bị xóa 2 gen allele  $\alpha$  (--/ $\alpha$ ,  $\alpha$ ), thai bị mất hoàn toàn gen tạo  $\alpha$ . **Giai đoạn phôi**, thiếu  $\alpha$  sẽ làm chuỗi  $\gamma$  kết hợp với  $\zeta$  tạo nên Hb Portland ( $\gamma_2\zeta_2$ ). **Sang giai đoạn thai**, Hb Bart được thành lập ( $\gamma_4$ ). Thai chỉ có Hb Portland 1 và Bart's nên bị thiếu máu rất nặng, vì Hb Bart có ái lực rất cao với oxy nên không cung cấp oxy cho thai. Thiếu máu nặng làm tăng sản xuất ở tủy xương, tạo hồng cầu nhỏ, nhược sắc. **Gan lách to do tăng sự tạo máu ngoài tủy**. Hậu quả thai bị suy tim có cung lượng tim cao, và yếu tố vascular endothelial growth factors (VEGF) đưa đến thoát mạch gian bào, gây phù toàn thân và phù nhau thai. Mẹ bị biến chứng như đa ối, cao huyết áp. Thai thường tử vong giai đoạn giữa thai kỳ cuối hay vài giờ sau sanh. Điện di Hb khi sanh Hb Bart 90%, Hb Gower 1, và 2, và Hb Portland 1-2%, hoàn toàn không có HbF, Hb A1, Hb A2

**Đặc điểm Hb H (--/- $\alpha$ ):** Do giảm chuỗi  $\alpha$  với tỉ lệ  $a/b = 0,3-0,6$ . **Ngay và trước sanh** thường có Hb Bart's cao. **Sau sanh** thì chuỗi  $\beta$  thành lập nhiều hơn chuỗi  $\gamma$ , cho ra Hb H( $\beta_4$ ). Chuỗi  $\beta_4$  thường lắng đọng trong tế bào chất của HC già. HC càng già bị tăng bắt giữ ở lách. Ngoài ra, heme kết hợp  $\beta_4$  khi bị oxyt hóa sẽ cho ra hemichromes. Các hemichromes chứa sắt sẽ thành chất oxy phản ứng (reactive oxygen species: ROS). Các ROS sẽ oxyt hóa protein trên màng, làm cho thực bào tăng bắt giữ HC. Do đó bệnh nhân bị thalassemia Hb H rất dễ bị cơn tán huyết nặng khi nhiễm trùng, sau dùng thuốc hay khi sanh.

#### 4.3. Sinh lý bệnh Thalassemic hemoglobinopathy (HbE/. $\beta$ Thalassemia):

##### 4.3.1 Theo di truyền:

Bệnh kết hợp giữa 1 gen đột biến tạo Hb E và 1 gen đột biến tạo chuỗi  $\beta$  từ cha và mẹ. Đặc điểm chẩn đoán: tùy mức độ giảm sản xuất chuỗi  $\beta$ , thể phối hợp có dấu hiệu thiếu máu tán huyết từ nhẹ đến nặng.

##### 4.3.2 Thể $\beta$ /Hb E nặng

Có đặc điểm tương tự bệnh  $\beta$  thalassemia thể nặng, có Hb thấp 4-5g/dL, và cần truyền máu để sống.

##### 4.3.3 Thể Hb E/ $\beta$ thalassemia trung bình

Tương tự bệnh  $\beta$  thalassemia thể trung gian có Hb 6-7 g/dL, không lệ thuộc hoàn toàn vào truyền máu.

##### 4.3.4 Thể Hb E/ $\beta$ thalassemia nhẹ

có Hb 9-12 g/dL, không lệ thuộc truyền máu, thường không có dấu hiệu lâm sàng nặng.

#### 4.4. Sinh lý bệnh tồn tại huyết sắc tố bào thai

(Hereditary Persistent Fetal Hemoglobin: HPFH):

Người bình thường, tỉ lệ HbF sau sanh giảm dần, tới 2 tuổi còn 1%. **Sự tăng Hb F ở một số trường hợp sau:**

##### 4.4.1 Tăng Hb F mắc phải:

Do phản ứng phục hồi tủy sau một số bệnh như: ghép tủy, suy tủy, loạn sinh tủy, Juvenile chronic myeloid leukemia.

##### 4.4.2 Tăng Hb F do di truyền:

$\delta\beta$ - thalassemia, Tồn tại Hb F di truyền (HPFH), vài bệnh  $\beta$ -thalassemia

#### 4.4.2.1 HPFH thể trait:

Do đột biến mất đoạn lớn trong cụm gen hay đột biến điểm vị trí gen  $\gamma G$  hay khu vực promoter của gen  $\gamma A$ . Cá thể có Hb F cao 5-35%.

#### 4.4.2.2 $\delta\beta$ -thalassemia trait:

Do đột biến làm gen  $\delta$  và gen  $\beta$  không bộc lộ. Cá thể mắc bệnh có MCH và MCV giảm, Hb F 5-18%.

### 4.5. Phân loại thalassemia theo độ nặng của bệnh:

Hiện nay, trên thế giới tại các khu vực có tần suất mắc bệnh thalassemia cao, Thalassemia được phân nhóm để tăng cường phát hiện sớm, nâng cao hiệu quả điều trị, quản lý và ngừa bệnh trong cộng đồng.

#### 4.5.1 Thalassemia phụ thuộc truyền máu (transfusion dependent – thalassemia: TDT)

Bệnh nhân thể này cần được truyền máu đều đặn để duy trì đời sống, khi không được truyền máu đủ bệnh nhân sẽ mang các biến chứng và giảm tuổi thọ. Xếp vào nhóm TDT gồm có các thể  $\beta$  thalassemia thể nặng, HbE/ $\beta$  -thalassemia thể nặng, Hemoglobin H và hemoglobin Constant Spring (Thể xóa 2 gen allele+ Constant Spring: --/ $\alpha$ ,  $\alpha$  Constant Spring.)

#### 4.5.2 Thalassemia không phụ thuộc truyền máu (Non- transfusion Dependent Thalassemia: NTD)

Bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu nhẹ, trung bình trong giai đoạn trẻ em từ giai đoạn bắt đầu đi học (4-6 tuổi), và không lệ thuộc truyền máu định kỳ như nhóm TDT. Tuy nhiên một số bệnh nhân trở thành nhóm TDT sau trưởng thành, hoặc khi bị stress như nhiễm trùng, có thai. Bệnh nhân nhóm này gồm các bệnh  $\beta$  -thalassemia trung gian, HbE/ $\beta$  thalassemia thể nhẹ, và bệnh Hb H.

### 5. CHẨN ĐOÁN BỆNH THALASSEMIA

#### 5.1. Chẩn đoán xác định bệnh Thalassemia thể phụ thuộc truyền máu (Thalassemia Dependent Transfusion: TDT)

##### 5.1.1 Triệu chứng sớm

- **Thiếu máu tán huyết:** Thời điểm xuất hiện rất sớm từ 6 tháng đến trước 24 tháng, một số ca từ 3 tháng tuổi. Biểu hiện da niêm nhợt nhạt, vàng da, tiểu sậm.
- **Gan lách to:** Do tán huyết và tăng tạo máu ngoài tủy.
- **Xạm da nhẹ:** quanh môi, móng, nếp gấp chi.

##### 5.1.2 Triệu chứng muộn, biến chứng ứ sắt:

bệnh nhân TDT nếu không được phát hiện chẩn đoán sớm, điều trị truyền máu kịp thời và theo dõi ứ sắt sẽ xuất hiện các dấu hiệu bất thường:

- **Thiếu máu tán huyết mạn:** thiếu máu, gan lách to, chắc. Lách to gây cường lách. Gan to, bị xơ gan và ứ sắt gây sỏi mật.
- **Biến dạng xương đầu, mặt, chi** do loãng xương toàn bộ. Bệnh nhân có u trán, chẩm và u đỉnh, xương hàm trên nhô ra. Sống mũi dẹt, các răng mọc không đều, dễ bị mòn rang, sâu rang do vỏ xương mỏng. Bệnh nhân dễ bị gãy xương tay, chân vì vỏ xương mỏng. Cột sống dễ bị chèn ép gây hội chứng chèn ép tủy và thần kinh khi lớn tuổi làm bệnh nhân hay đau xương cột sống.
- **Dấu hiệu ứ sắt mạn:** xam da toàn thể.

- **Chậm phát triển chiều cao, cân nặng và không dấu hiệu dậy thì** (cơ quan sinh dục ngoài không tăng trưởng). Dễ bị tiểu đường và suy giáp. dậy thì do ứ sắt mạn gây rối loạn nội tiết.
- **Tổn thương tim mạch:** Cơ tim phì đại do thiếu máu mạn gây rối loạn dẫn truyền, nhịp tim chậm. Ứ sắt cơ tim gây suy tim, loạn nhịp, có thể gây tử vong.
- **Đau nhức mạn tính:** hầu hết bệnh nhân TDT thường có cơn đau mạn tính, kéo dài ở các khu vực lưng, chân, đầu đầu...

### 5.1.3 Xét nghiệm chẩn đoán thalassemia phụ thuộc truyền máu

#### 5.1.3.1 Huyết học

- **Thiếu máu:** Hb <5 g/dL, MCV:50-70fL, MCH :12-20pg, có trường hợp thiếu máu rất nặng Hb < 3g/dL.
- Phết máu hồng cầu nhỏ (microcytosis), nhược sắc (hypochromia), hồng cầu bất thường kích thước (anisopoikilocytosis), hồng cầu bia (target cells), hồng cầu đa sắc (polychromasia) tăng, hồng cầu nhân (nucleated RBC).
- Hồng cầu lưới tăng cao: (bình thường là 0-2%, số lượng tuyệt đối: 20-100x10<sup>9</sup>/L)

#### 5.1.3.2 Sinh hóa:

- Tán huyết: bilirubin gián tiếp tăng, bilirubin trực tiếp không tăng, Ferritin máu tăng > 300 µg/L
- **Ứ sắt:** khi ferritin máu tăng :500-1000 µg/L.

#### 5.1.3.3 X quang:

- **Xương chi, sọ:** đánh giá loãng xương, Thalassemia thể nặng mạn thì toàn bộ các xương dài bị loãng xương với vỏ mỏng, tủy tăng sinh, dễ gãy xương.
- **Xương sọ hình bàn chải** (thalassemia thể nặng)
- **Tạo máu ngoài tủy xương:** các khúm hồng cầu ở tủy tăng sinh quá mức lan ra khỏi tủy, tới vỏ xương tạo thành khối u ở vùng lưng chậu. Các u này có thể gây chèn ép mô chung quanh.

#### 5.1.3.4 Sinh học phân tử: dùng xác định di truyền bệnh

### 5.1.4 Chẩn đoán xác định TDT

#### 5.1.4.1 Lâm sàng

có dấu hiệu thiếu máu nặng vàng da, gan lách to, xuất hiện sớm trước 2 tuổi.

#### 5.1.4.2 Xét nghiệm:

- Thiếu máu Hb: ≤ 5g/dL, MCV <80fL, MCH <27 pg)
- Phết máu HC nhỏ, HC nhược sắc, HC bia, thể ẩn trong HC
- HC lưới tăng 5-10%.
- Ferritin tăng >12 µg/L

#### 5.1.4.3 Điện di Hb: TDT

- **β thalassemia thể nặng:** Hb F: ↑100%, HbA2↑>2%.
- **HbE/β-thalassemia thể nặng:** HbE 40-60%, HbF 60-40%, HbA2↑>2%.
- **Alpha thalassemia thể mất 2 gen allele có Hb Constant Spring**, hay Hemoglobin H thể không xóa kèm Hb Constant Spring: --/α, α Constant Spring: Điện di Hb khi sanh có Bart's cao (20-40%), trẻ em có Hb H 5-30% và Hb Constant spring

#### 5.1.4.4 Chẩn đoán xác định:

- Phân tích DNA khảo sát đột biến gen β bằng phương pháp PCR



- Dùng Gap-PCR cho 7 đột biến xóa đoạn thường gặp.

### 5.1.5 Chẩn đoán xác định NTDT

#### 5.1.5.1 Lâm sàng:

thiếu máu tán huyết từ sau 4-5 tuổi, diễn tiến từ từ

#### 5.1.5.2 Xét nghiệm:

Hb  $\geq 7$ -10g/dL

Ferritin  $> 12 \mu\text{g/L}$

#### 5.1.5.3 Điện di Hb

- $\beta$  thalassemia trung gian: Hb F: 10- 50%, HbA<sub>2</sub> $>4\%$ .
- HbE/ $\beta$  thalassemia nhẹ, trung bình: Hb E 40-60%, HbF 60-40%  $\pm$  Hb A<sub>1</sub> (+), HbA<sub>2</sub>  $\uparrow$ .
- Hemoglobin H thể xóa 3 gen allele: Điện di khi sanh Hb Bart's  $\leq 20$ -40%, điện di trẻ em có Hb H 5-30%.

### 5.2. Chẩn đoán phân biệt Thalassemia

#### 5.2.1 Các bệnh tán huyết di truyền

- Hồng cầu hình cầu (Hereditary Spherocytosis): Tiền sử gia đình, thiếu mãn tán huyết mạn, Coomb trực tiếp âm, MCHC  $\uparrow$ , phết máu có HC hình cầu. Xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán: sức bền HC giảm, khảo sát protein màng hồng cầu.
- Thiếu men G6PD: Vàng da sơ sinh, tán huyết mạn, Coomb trực tiếp âm, HC kích thước bình thường HC có thể Heinz. Định lượng men G6PD gián tiếp bằng đo nồng độ NADPH.

#### 5.2.2 Bệnh lý hồng cầu nhỏ nhược sắc

##### 5.2.2.1 Thiếu máu thiếu sắt (TMTS)

- Tiền sử đẻ non, dinh dưỡng không phù hợp, dịch tể giun móc.
- Lâm sàng: thiếu máu mạn, không tán huyết
- Hb  $\downarrow$ , MCV $\downarrow$  ( $<80\text{fL}$ ) MCH $\downarrow$  ( $<27\text{pg}$ ), RDW $\uparrow$   $> 16,5\%$ .
- Ferritin  $<12 \mu\text{g/L}$  (Xem bài Thiếu máu do Thiếu Sắt)
- Điện di Hb: bình thường Hb A<sub>1</sub>  $\geq 95\%$ , Hb A<sub>2</sub>  $\leq 3,5\%$ , Hb F  $\leq 2,5\%$ . (Theo Nelson, 2016)
- Thiếu máu có cải thiện (Hb $\uparrow$   $>1\text{g/dL}$ ) sau bổ sung sắt 2-4 tuần.

##### 5.2.2.2 Thalassemia thể lẫn hay thể trait

- Lâm sàng: da nhợt nhạt,
- Không đáp ứng bổ sung sắt sau 4 tuần
- Hb: 9-12g/dL
- MCV  $<80\text{fL}$ , MCH  $<28\text{pg}$ ,
- Phết máu: HC nhỏ, Hc nhược sắc, HC bia.
- Ferritin máu  $>12\mu\text{g/L}$
- Điện di Hb:
  - o  $\beta$ Thalassemia trait: Hb A<sub>2</sub>  $\geq 3,5\%$ , Hb F 0,1-7%
  - o  $\alpha$ Thalassemia trait: Hb A<sub>2</sub>  $\leq 3,5\%$ , Hb F  $<1\%$

##### 5.2.2.3 Tồn tại di truyền của huyết sắc tố bào thai (hereditary persistence of Hb F HPFH):

Là Hb F có tỉ lệ cao ở trẻ lớn và người lớn và không kèm theo bất thường về huyết học. Đặc điểm chẩn đoán: thể đồng hợp tử và dị hợp tử của bệnh tồn tại HbF là không có triệu

chứng lâm sàng, không thiếu máu, chỉ số hồng cầu trong giới hạn bình thường, chỉ có Hb F tăng cao (5-35%)

## 6. NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ THEO DÕI BỆNH THALASSEMIA THỂ PHỤ THUỘC TRUYỀN MÁU

### 6.1. Truyền máu

#### 6.1.1 Mục tiêu

Mục tiêu truyền máu cho bệnh nhân TDT là cung cấp đủ HC để bệnh nhân duy trì tốc độ tăng trưởng, sinh hoạt thể lực, và hạn chế hoạt động tạo máu quá mức của tủy xương. Bệnh nhân cần truyền máu suốt đời nên lên lịch truyền máu cho bệnh nhân.

#### 6.1.2 Chỉ định truyền máu lần đầu

6.1.2.1 *Chẩn đoán xác định bệnh thalassemia*

6.1.2.2 Hb <7g/dL (thứ 2 lần, cách trên 2 tuần trừ trường hợp nhiễm trùng) HOẶC\*\*Hb >7g/dL

6.1.2.3 VÀ có một trong các biểu hiện lâm sàng sau:

- Mặt biến dạng,
- Chậm tăng trưởng,
- Gãy xương
- Dấu hiệu tăng tạo máu ngoài tủy

#### 6.1.3 Quy chế an toàn về chế phẩm máu truyền máu cho bệnh nhân TDT

- Kiểm tra HC người cho cùng nhóm máu ABO, Cc, D, E, e, và Kell.
- Phản ứng chéo, Sàng lọc kháng thể trước truyền máu.
- Truyền HC lắng lọc bớt bạch cầu
- Sử dụng HC rửa cho bệnh nhân bị dị ứng nặng nhiều lần khi truyền máu

#### 6.1.4 Khoảng cách truyền máu

Truyền cách khoảng 2-5 tuần tùy vào từng cơ địa để duy trì Hb trước truyền là  $\geq 9\text{g/dL}$  và sau truyền đạt ngưỡng  $\geq 13\text{g/dL}$ .

### 6.2. Thải sắt

#### 6.2.1 Sinh lý bệnh ứ sắt:

TDT ứ sắt cao do truyền máu nhiều lần và tăng hấp thu sắt ở ruột. Bình thường trong huyết tương sắt liên kết với transferrin ở dạng  $\text{Fe}^{+++}$  và sắt được chuyên chở tới các tế bào có thụ thể transferrin như tủy xương, gan, đại thực bào trong hệ lưới. Khi xâm nhập tế bào, sắt sẽ tổng hợp Hb hoặc ở dạng dự trữ ferritin hoặc hemosiderin. Khi sắt bị ứ đọng nhiều, vượt quá ngưỡng liên kết với transferrin, sắt trở thành sắt không liên kết trong huyết tương hay còn gọi là sắt tự do (Non-transferrin bounding iron: NTBI). Sắt tự do hấp thu nhanh ở một số mô như tim, gan, tuyến nội tiết. Khi NTBI ứ đọng trong mô, ở dưới dạng ferritin hoặc hemosiderin (nên dễ phát hiện với MRI). NTBI dễ dàng tạo ra các gốc tự do oxyt hóa (reactive oxygen species: ROS), ROS là chất oxy hóa mạnh, gây tổn thương màng tế bào, nhân tế bào, rối loạn hoạt động điều hòa tế bào cuối cùng làm chết tế bào. Khi hiện tượng ứ sắt không được phát hiện và thải sắt sớm thì các cơ quan ứ sắt sẽ bị tổn thương khó hồi phục. Cơ quan bị tổn thương sớm và dễ gây nguy hiểm nhất là tim, gan kế là tuyến nội tiết.

### 6.2.2 Chỉ định thải sắt lần đầu:

- Sau khi truyền máu được 10-12 lần hay
- Ferritin huyết thanh > 1000µg/L sau 2 lần liên tiếp cách nhau 2 tuần.
- Trên 2 tuổi.

### 6.2.3 Các thuốc thải sắt:

Thuốc thải sắt có tác dụng lên sắt từ chuyển hóa hồng cầu ở đại thực bào hoặc tế bào gan và thải ra đường tiêu và phân. Chính vì vậy khi sắt quá tải ở dạng NTBI hay LPI ứ đọng nhiều ở tim, hay cơ quan nội tiết, thì các thuốc thải cần thời gian lâu dài hơn mới có hiệu quả.

### 6.2.4 Đặc tính sử dụng các thuốc thải sắt

#### 6.2.4.1 Desferrioxamne: DFO

- Chỉ định: Thalassemia nặng, > 2 tuổi.
- Cách dùng: Truyền dưới da mỗi ngày.
- Theo dõi: thính lực, thị giác, sốt theo dõi nhiễm Yersinia, Klesiella.

#### 6.2.4.2 Deferasirox: DFX

- Chỉ định: ứ sắt ở trẻ 2 tuổi, Thalassemia thể nặng, NTDT.
- Cách dùng: uống ngày 1 lần,
- Theo dõi: Suy thận, tổn thương gan.

#### 6.2.4.3 Deferiprone: DFP

- Chỉ định: khi không dung nạp với các thuốc thải sắt khác.
- Cách dùng: Uống ngày 3 lần.
- Theo dõi: giảm bạch cầu hạt, đau nhức khớp.

### 6.3. Theo dõi chức năng hoạt động các cơ quan đích có nguy cơ ứ sắt:

#### 6.3.1 Tổn thương tim:

- Theo dõi lâm sàng triệu chứng suy tim (khó thở khi gắng sức, khó thở nằm, phổi ran). Triệu chứng suy tim phải (tĩnh mạch cổ nổi, phù ngoại biên, gan to hơn). Xét nghiệm kiểm tra: ECG, siêu âm tim, cộng hưởng từ tim (cardiac magnetic resonance: CMR)
- Cao áp phổi: Cơ chế do sự tương tác cơ học và sinh hóa gây rối loạn chức năng tế bào nội mạc, cơ trơn tăng sinh, và co thắt mạch máu. Xét nghiệm sàng lọc: Siêu âm tim 2 lần trong năm.

#### 6.3.2 Tổn thương gan:

- Gan rất dễ bị tổn thương do ứ sắt, nhiễm trùng, tắc mật, sỏi mật, tăng áp lực tĩnh mạch cửa.
- Xét nghiệm tầm soát: Mỗi 6 tháng kiểm tra men gan, α-fetoprotein. Siêu âm gan.

#### 6.3.3 Sang thương lách

##### 6.3.3.1 Chỉ định cắt lách

- Tăng nhu cầu truyền máu dù đã được truyền đủ máu từ trước và thải sắt đầy đủ. Đã truyền HC 200-220 ml /kg/năm.
- Cường lách: có giảm 3 dòng.
- Lách to gây chèn ép: đau bụng vùng lách, nguy cơ vỡ lách.

#### 6.3.3.2 Phòng ngừa biến chứng sau cắt lách:

- Huyết khối: Aspirin khi tiểu cầu tăng  $> 1.000 \times 10^9/L$
- Nhiễm trùng: tiêm ngừa *Streptococcus pneumonia*, *Hemophilus influenzae* type B, *Neisseria meningitidis*, *Influenzae*. Tiêm ngừa ít nhất 2 tuần trước cắt lách.
- Uống kháng sinh penicillin sau cắt lách. uống tới bao giờ??

#### 6.3.4 Nhiễm trùng

##### 6.3.4.1 Nhiễm trùng liên quan tới truyền máu:

tuân thủ qui định truyền máu an toàn.

##### 6.3.4.2 Nhiễm trùng liên quan tới cắt lách:

- Chẩn đoán OPSI: Là một cấp cứu y khoa với các tiền triệu như sốt, run, đau cơ, ói, tiêu chảy, đau đầu. Sốc nhiễm trùng xảy ra chỉ sau vài giờ (hội chứng Waterhouse-Friderichsen syndrome) với vô niệu, tụt huyết áp, hạ đường máu, rối loạn đông máu nội mạch và xuất huyết thượng thận ồ ạt, bệnh tiến triển tổn thương đa cơ quan và tử vong nhanh.
- Nhiễm trùng liên quan tới điều trị thải sắt: Biến chứng này gặp khi dùng thuốc thải sắt DFO là một thuốc thải có tác dụng ái sắt (siderophoric iron chelator), nên ảnh hưởng tới sự phát triển của một số vi trùng. Xử trí: ngưng DFO khi có dấu hiệu sốc nhiễm trùng, cho đến khi xác định tác nhân gây bệnh, tăng cường kháng sinh phổ mạnh trị liệu. Còn DFP và DFX thì không phải là chất ái sắt (nonsiderophoric iron chelator) cho nên tạm thời DFP và DFX có dùng cho bệnh nhân bị sốt.

#### 6.3.5 Nội tiết:

Là biến chứng thường gặp nhất của bệnh TDT, tần suất mắc bệnh thay đổi tùy vào mức độ điều trị thải sắt và độ nặng ứ sắt khi bắt đầu thải sắt.

- Các biểu hiện nội tiết thường gặp là Chậm tăng trưởng, chậm dậy thì, suy sinh dục, suy giáp, tiểu đường.
- Xét nghiệm sàng lọc: Xét nghiệm sàng lọc nội tiết nên bắt đầu vào 9 tuổi hay sớm hơn tùy vào dấu hiệu lâm sàng phát hiện và điều kiện xét nghiệm (Theo Nelson 2016, tuổi khảo sát xét nghiệm nội tiết có thể từ 5 tuổi, hay sau 3 năm truyền máu)
- Phòng ngừa biến chứng nội tiết:
  - o Truyền máu duy trì Hb  $> 9g/dL$ ,
  - o Thải sắt giữ ngưỡng ferritin máu  $< 1000\mu g/L$ .
  - o Điều chỉnh dinh dưỡng phù hợp

#### 6.4. Dinh dưỡng bệnh nhân:

Cung cấp năng lượng giúp tăng cường phát triển thể chất trong giai đoạn tuổi trẻ

- **Kẽm:** Cung cấp kẽm được khuyến cáo có hiệu quả cho trẻ nhỏ 10-13 tuổi và cho người thải sắt liên tục bằng DFP. Liều là 125mg, 1-3 lần trong ngày.
- **Canxi và vitamin D:** vitamin D và canxi cho tất cả bệnh nhân liều 2000 IU/ngày kèm chế độ ăn giàu sữa, phô mai, dầu cá.
- **Folic acid:** Khuyến cáo cung cấp ac folic 1mg/ngày
- **Vitamin E** bổ sung vitamin E qua thực phẩm giàu vitamin E như trứng, dầu thực vật, như dầu olive, dầu hướng dương, đậu phộng, ngũ cốc thì an toàn lâu dài.
- **Sắt:** Cần hạn chế sắt qua thức ăn, nên dùng trà đậm trong các bữa ăn để giảm hấp thu sắt, ngược lại thức ăn giàu vitamin C sẽ tăng hấp thu sắt.

- **Vitamin C:** Vitamin C là chất chống oxy hóa và tăng sự thải sắt của DFO. Tuy nhiên vitamin C làm tăng sự hấp thu sắt qua đường ăn uống và tăng nồng độ NTBI cho nên chỉ dùng vitamin C trong khi thải sắt bằng DFO, liều 2-3mg/kg.

## 7. PHÒNG BỆNH

### 7.1. Đối tượng mắc bệnh thalassemia

- Cấp phiếu Thalassemia.
- Tham vấn cha mẹ bệnh nhân về cơ sở di truyền của bệnh, phòng bệnh, hướng dẫn tái khám định kỳ, tuân thủ chế độ truyền máu và thải sắt.

### 7.2. Gia đình

- Kiểm tra huyết học, điện di Hb các thành viên trong gia đình, tiến tới kiểm tra di truyền các đối tượng mang gen ẩn.
- Khuyến khích các thành viên gia đình nên được cố vấn tiền hôn nhân, hoặc chẩn đoán tiền sanh.

### 7.3. Cộng đồng:

Theo thông báo của TIF (Thalassemia International Federation) và WHO khuyến cáo

- Tăng cường hiểu biết trong cộng đồng quốc tế về Thalassemias và các bệnh Hemoglobin, hỗ trợ phương tiện và thuốc men cho cơ quan y tế và để phòng bệnh và quản lý bệnh nhân.
- Cung cấp kỹ thuật và hướng dẫn cho các hội viên các nước về chính sách và chiến lược phòng chống và quản lý bệnh.
- Đẩy mạnh sự hợp tác các quốc gia trong phát triển đào tạo và chuyên môn hoá, hỗ trợ cung cấp kỹ thuật và chuyên môn cho các nước đang phát triển.
- Tiếp tục chức năng chuẩn hoá của WHO qua các phác đồ về phòng bệnh và quản lý bệnh Thalassemia. Hỗ trợ thành lập hội bệnh nhân Thalassemia tại địa phương.
- Đẩy mạnh nghiên cứu về Thalassemia và các bệnh hemoglobin để cải tiến chất lượng và thời gian sống của bệnh nhân.
- Xây dựng chiến dịch tuyên truyền vào Ngày Quốc Tế Thalassemia (The International Thalassemia Day) ngày 8 tháng năm mỗi năm.

## ❖ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Bệnh thiếu máu tán huyết di truyền phổ biến nhất trên thế giới là bệnh

- A. Hemoglobinopathies Đ
- B. Hemophilia A
- C. Hemochromatosis
- D. Henoch Schoenlein

2. Bệnh Thalassemia thể nặng có điểm gì khác biệt với bệnh hồng cầu hình cầu ?

- A. Thiếu máu tán huyết di truyền
- B. Hồng cầu có hình bìa Đ
- C. Coomb test trực tiếp âm tính
- D. Thiếu máu từ nhũ nhi



3. Thành phần Hb A1 gồm có
  - A.  $\alpha 2\gamma 2$
  - B.  $\alpha 2\beta 2$**  Đ
  - C.  $\alpha 2\delta 2$
  - D.  $\alpha 2\varepsilon 2$
4. Cho biết Hb nào hiện diện trong điện di Hb của bệnh **phù nhau thai khi sinh**
  - A. Hb S
  - B. Hb F
  - C. Hb A<sub>2</sub>
  - D. Hb Portland 1** Đ
5. Bệnh Thalassemia thể phụ thuộc truyền máu có đặc điểm thiếu máu xuất hiện vào thời điểm nào?
  - A. Tháng đầu tiên sau sinh
  - B. Tháng 6 sau sinh** Đ
  - C. Tháng 24 sau sinh
  - D. Tháng 36 sau sinh
5. Biểu hiện lâm sàng nào được xem là **xuất hiện muộn** ở bệnh nhân bị Thalassemia thể nặng.
  - A. Thiếu máu nặng
  - B. Gan lách to
  - C. Xạm da
  - D. U xương trán, cằm** Đ
6. Biện chứng ứ sắt ở bệnh nhân bị thalassemia thể nặng có chỉ định thải sắt khi:
  - A. Ferritin máu > 400  $\mu\text{g/L}$
  - B. Ferritin máu > 600  $\mu\text{g/L}$
  - C. Ferritin máu > 800  $\mu\text{g/L}$
  - D. Ferritin máu > 1000  $\mu\text{g/L}$**  Đ
7. Chế phẩm máu phù hợp cho bệnh nhân bị thalassemia **dị ứng** nặng tái phát khi truyền máu là
  - A. Hồng cầu nhóm máu O<sup>+</sup>
  - B. Hồng cầu nhóm máu O<sup>-</sup>
  - C. Hồng cầu rửa** Đ
  - D. Hồng cầu lọc bớt bạch cầu
8. Bệnh nhân chuẩn bị cắt lách nên được tiêm ngừa các loại thuốc chủng , NGOẠI TRÙ
  - A. Hemophilus influenzae type b
  - B. Varicella** Đ
  - C. Streptococcus pneumoniae
  - D. Nesseria meningococcus
9. Bệnh nhân bị thalassemia thể nặng nên hạn chế chất nào sau đây
  - A. Vitamin B12
  - B. Folate
  - C. Vitamin B1

❖ **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Angastiniotis, M, et al (2013). The Impact of Migration on the Health Services for Rare Diseases in Europe: The Example of Haemoglobin Disorders. The Scientific World Journal. (2013) V 2013, 10 pages.
2. Brandow AM. (2018). Pallor and Anemia.NELSON- PEDIATRIC SYMPTOM-BASED DIAGNOSIS.
3. Center for Disease Control and Prevention (2015). Hemoglobinopathies: Current Practice for Screening, Confirmation and Follow-up.
4. Cunningham, MJ et al (2009). The Thalassemias. NATHAN and OSKI'S HEMATOLOGY and ONCOLOGY of INFANCY and CHILDHOOD .7th edition.1:1015-1106. Saunders Elsevier HEMATOLOGY OF INFANCY AND CHILDHOOD David G. Nathan, and Stuart H. Orkin (2009) The Thalassemias. Hematology of Infancy and Childhood, 2009. 1: p. 1015-1106
5. DeBaun, MR, Frei-Jones, MJ, Vichinsky, EP (2016). Thalassemia Syndrome.NELSON TEXTBOOK of PEDIATRICS 20TH. 462.10: 2349-2352.
6. DeBaun, MR, Frei-Jones, MJ, Vichinsky, EP (2016). Hemoglobinopathies.NELSON TEXTBOOK of PEDIATRICS 20TH. 462.10: 2336
7. Farmakis, D. Angastiniotis, M., Eleftheriou, A. (2017). A Short Guide for Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). 3rd edition. Thalassemia International Federation:TIF Publication No.20,
8. Kwiatkowski JL. (2017). Hemoglobinopathies.LANZKOWSKY 'S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY,6th edition.11: 186- 195. Elsevier.
9. Nguyen Cong Khanh. Tan suat benh Hemoglobin tai Vietnam. Nhi khoa, (1995) Tan suat benh Thalassemia tai Viet nam. Nhi khoa, 4, 64-65.
10. Old, JA et al (2013). Prevention of Thalassemia and others Haemoglobin Disorders” Thalassemia International Federation. 2013.
11. Salah, NB et al (2017). Revising beta thalassemia intermedia: past, present, and future prospects. Hematology, 2017 V.22, No.10, 607-616.
12. Sanctis VD et al (2017)  $\beta$ - Thalassemia Distribution in the Old World: An Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. Mediter J Hematol Infect Dis 2017; 9; é 2017018
13. Tạ A H (1998). Bệnh Thalassemia. Bộ Môn Nhi Trường Đại học Y Dược TPHCM. Bài giảng Nhi khoa ,2nd edition, tập 2: 755-765
14. Weatherall, D.J (2018) The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassemia. Hematol Oncol Clin N Am 32 (2018) 165-175.
15. The World Health Organization (2017). Genetic Hemoglobin Disorders. NUTRITIONAL ANEMIAS: TOOLS FOR EFFECTIVE PREVENTION AND CONTROL.C2.22.

