

# BỆNH HEMOPHILIA

TS.BS ĐÀO THỊ THANH AN

BỘ MÔN NHI

ĐỐI TƯỢNG SINH VIÊN Y6 NĂM 2020

# MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Hiểu được đặc điểm dịch tễ bệnh hemophilia.
2. Hiểu được vai trò của các yếu tố VIII, IX trong các giai đoạn đông cầm máu và xét nghiệm liên quan.
3. Trình bày được đặc điểm về lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán, điều trị bệnh hemophilia.
4. Hướng dẫn được các nguyên tắc phòng bệnh hemophilia cho thành viên gia đình.

# TỔNG QUAN

biểu hiện lâm sàng sớm hay muộn tùy thuộc thể bệnh

- Hemophilia là bệnh ưa chảy máu.
- Phân loại:
  - Hemophilia A: bệnh lý di truyền theo kiểu lặn trên NST X, bệnh thiếu hụt yếu tố VIII
  - Hemophilia B: bệnh giảm yếu tố IX (bệnh Christmas) di truyền theo kiểu lặn trên NST X
  - Hemophilia C: bệnh giảm yếu tố XI (bệnh Rosenthal) di truyền theo kiểu lặn NST thường

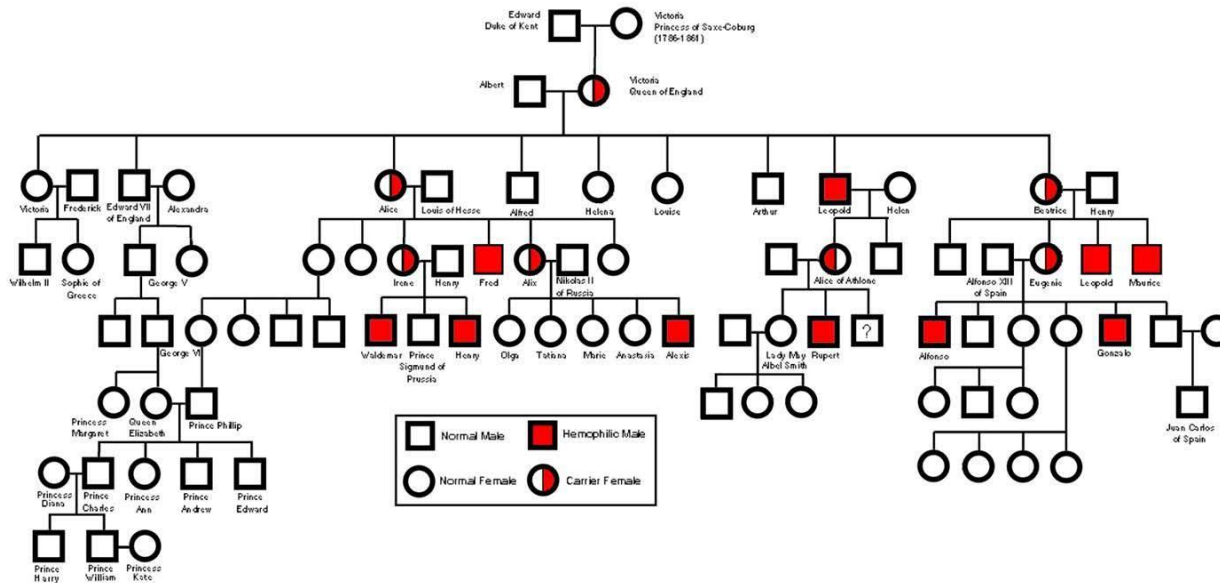
# DỊCH TỄ

- Tỷ lệ mắc bệnh (WHO) 1/10000-1/15000 dân
  - Bệnh Hemophilia A chiếm 80% bệnh Hemophilia.
  - Bệnh Hemophilia B chiếm 10-15%.
  - Bệnh Hemophilia C chiếm 5%.
- Giới :
  - Hemophilia A và Hemophilia B : nam.
  - Bệnh Hemophilia C: nam & nữ.

C khó thấy trên lâm sàng

# DỊCH TỄ

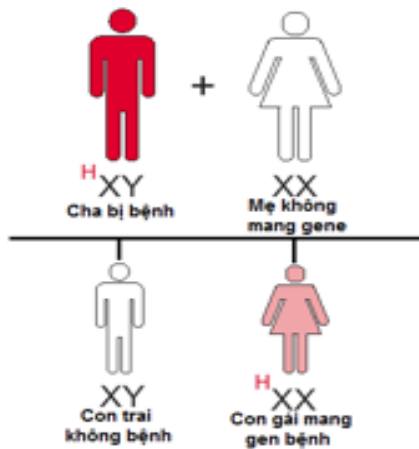
- Tên hemophilia được giới thiệu lần đầu tiên ở Đại học Zurich năm 1828.
- Căn bệnh “Hoàng gia” Anh, từ thời nữ hoàng Victoria (1837-1901)



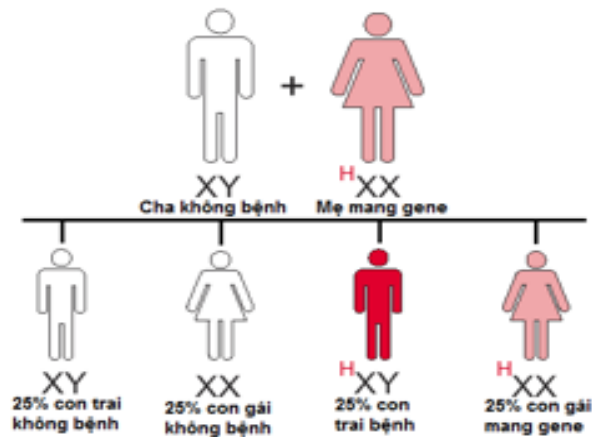
# ĐẶC ĐIỂM DI TRUYỀN

- Bệnh hemophilia A và B là bệnh di truyền kiểu lặn trên nhiễm sắc thể giới tính X.  
*Gen nằm trên nhánh ngắn của NST X*
- Gen *F8* tổng hợp yếu tố VIII và gen *F9* tổng hợp yếu tố IX lần lượt ở vị trí Xq28, Xq27 trên nhiễm sắc thể X.
- Đột biến gen gây bệnh hemophilia rất đa dạng: đột biến điểm, chuyển đoạn hay đột biến sai nghĩa... làm giảm khả năng tổng hợp các yếu tố đông máu.
- Hemophilia C di truyền lặn trên NST thường

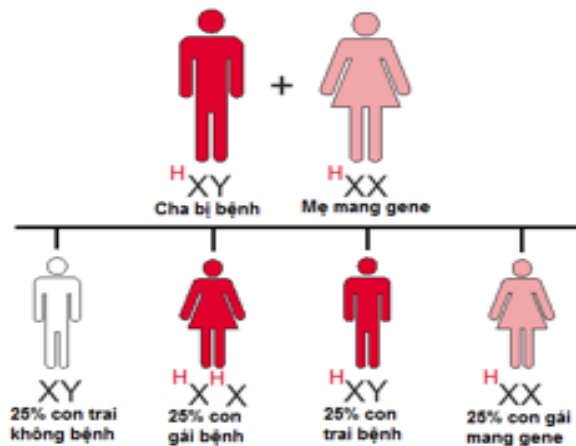
# ĐẶC ĐIỂM DI TRUYỀN



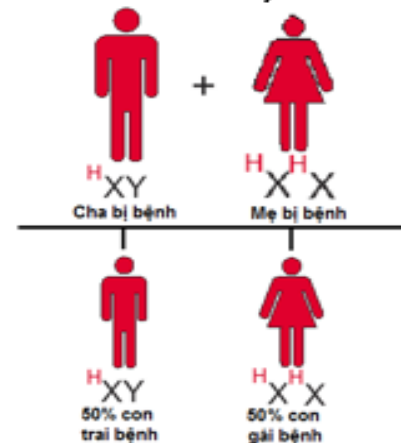
a)



b)



c)



d)

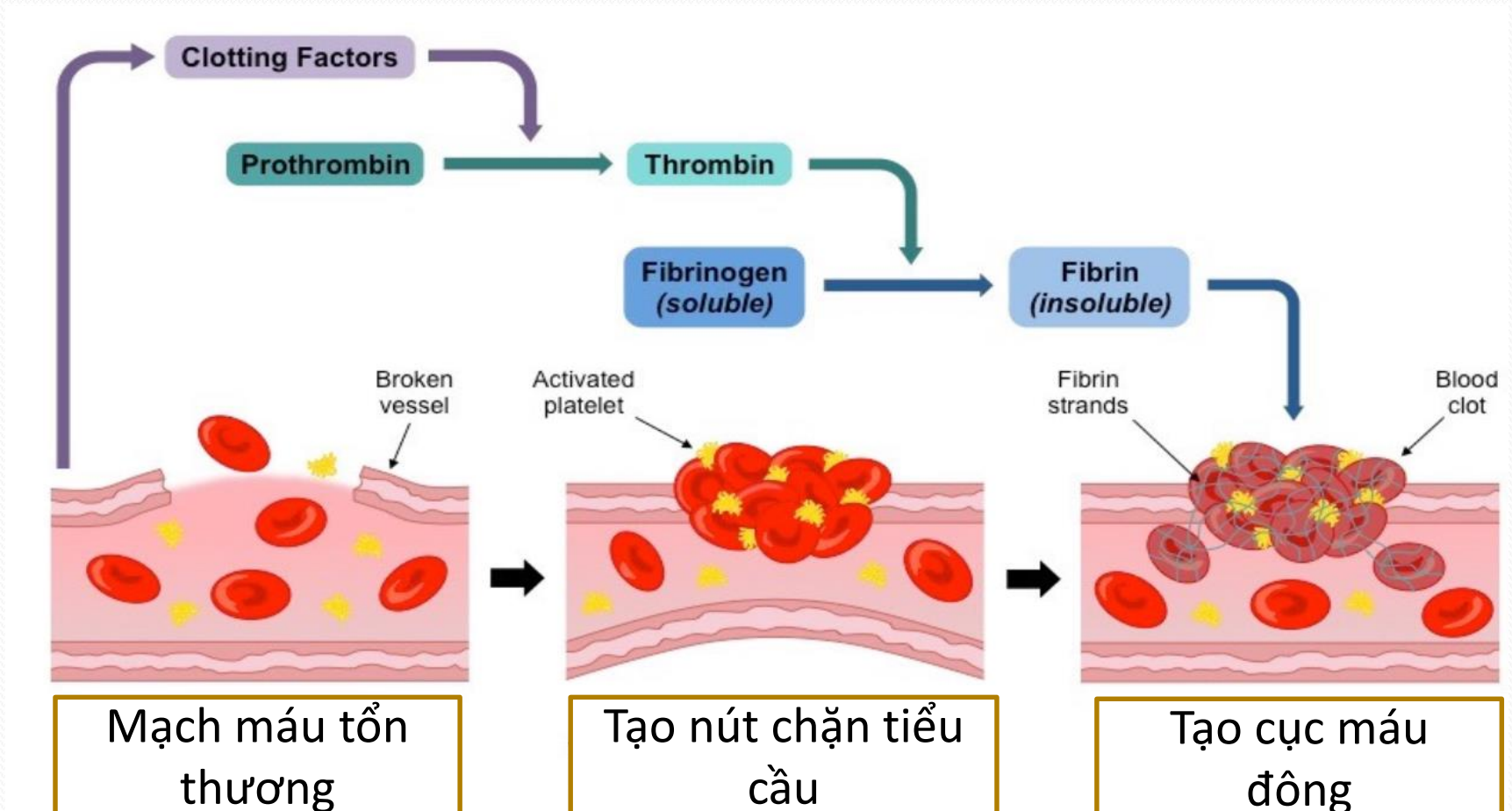
Hay gặp hình B

# CƠ CHẾ ĐÔNG MÁU

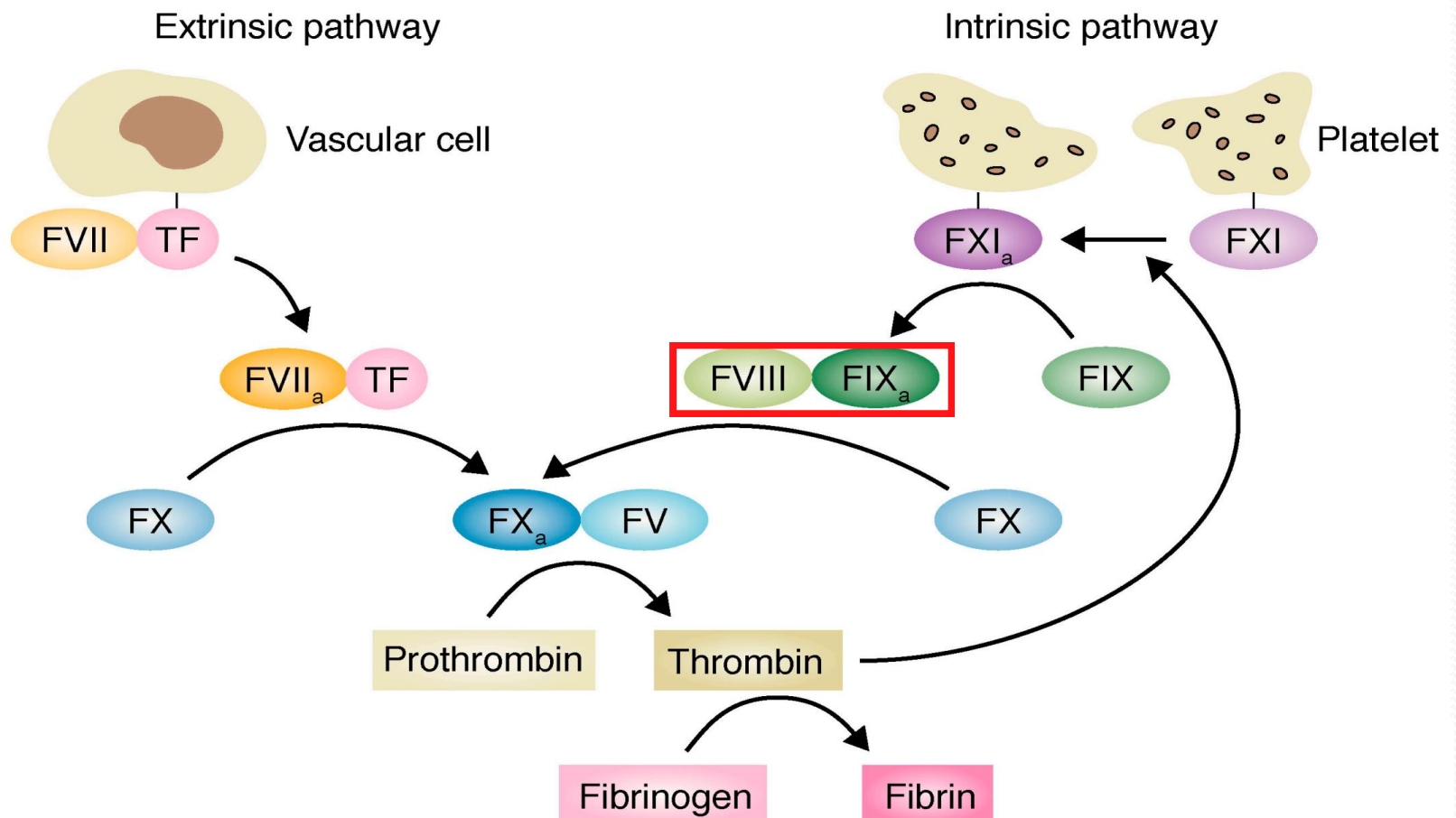
- Giai đoạn cầm máu ban đầu: Co thắt mạch máu do thần kinh và cơ trơn chi phối  
1. Co thắt mạch máu  
2. Thành lập nút chặn tiểu cầu  
Gồm tiểu cầu, thụ thể trên tiểu cầu, von willibrand, fibrinogen tham gia thành lập nút chặn tiểu cầu.
- Giai đoạn cầm máu duy trì:  
1. Thành lập phức hợp men prothombinaz  
Cơ chế đông máu nội sinh  
Cơ chế đông máu ngoại sinh  
2. Thành lập thrombin  
3. Thành lập fibrin



# CƠ CHẾ ĐÔNG MÁU

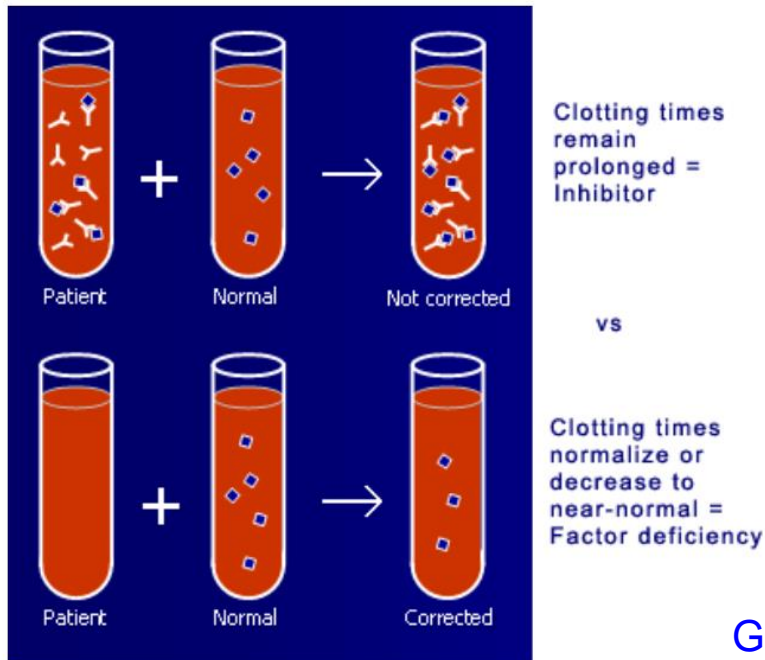


# CƠ CHẾ ĐÔNG MÁU



# Mixing study- thời gian đông máu hỗn hợp

## Thời gian aPTT hỗn hợp



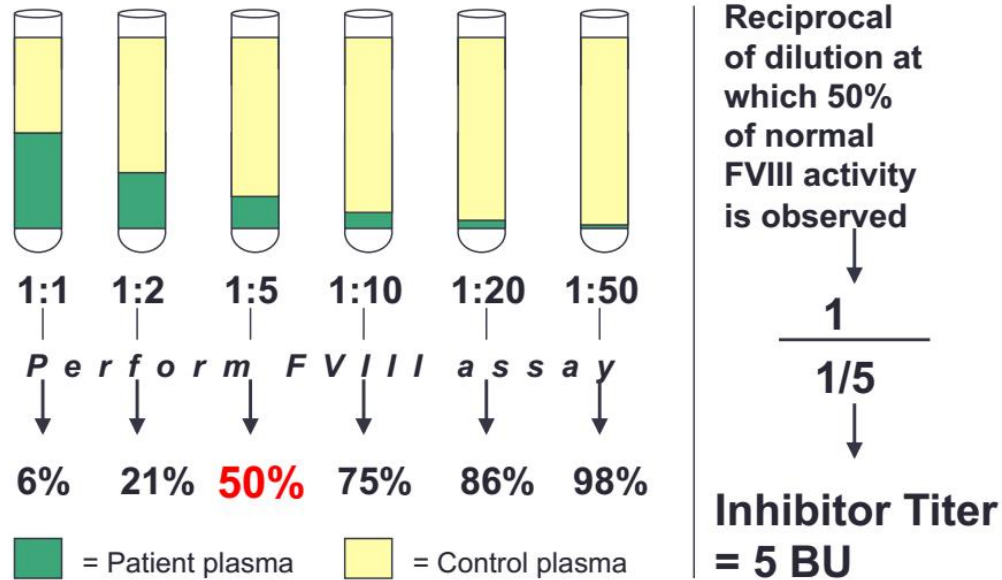
Phân biệt nguyên nhân kéo dài aPTT

- Giảm yếu tố đông máu
- Chất ức chế (Inhibitor)
- Trộn plasma bệnh nhân với plasma bình thường theo tỉ lệ 1:1 và lặp lại việc đo aPTT
  - aPTT hh bình thường: giảm yếu tố đông máu
  - aPTT hh dài: chất ức chế

Giúp xác định có kháng thể trong máu hay ko (có thể do bệnh lý tự miễn hoặc do truyền máu nhiều lần nên xuất hiện kháng thể)

# Bethesda assay

Xác định nồng độ chất ức chế bằng phương pháp pha loãng nhiều lần



Một đơn vị Bethesda: lượng chất ức chế có khả năng bất hoạt 50% nồng độ yếu tố VIII/IX trong 2 giờ khi lượng yếu tố VIII/IX còn lại trong khoảng 25-75U/dL

ví dụ pha 1 phần HT BN với 9 phần HT bình thường  
=> tỷ lệ 1:10  
đem ủ xong đo lại còn 50% yếu tố VIII  
=>  $1 \times 10 = 10$  đơn vị Bethesda

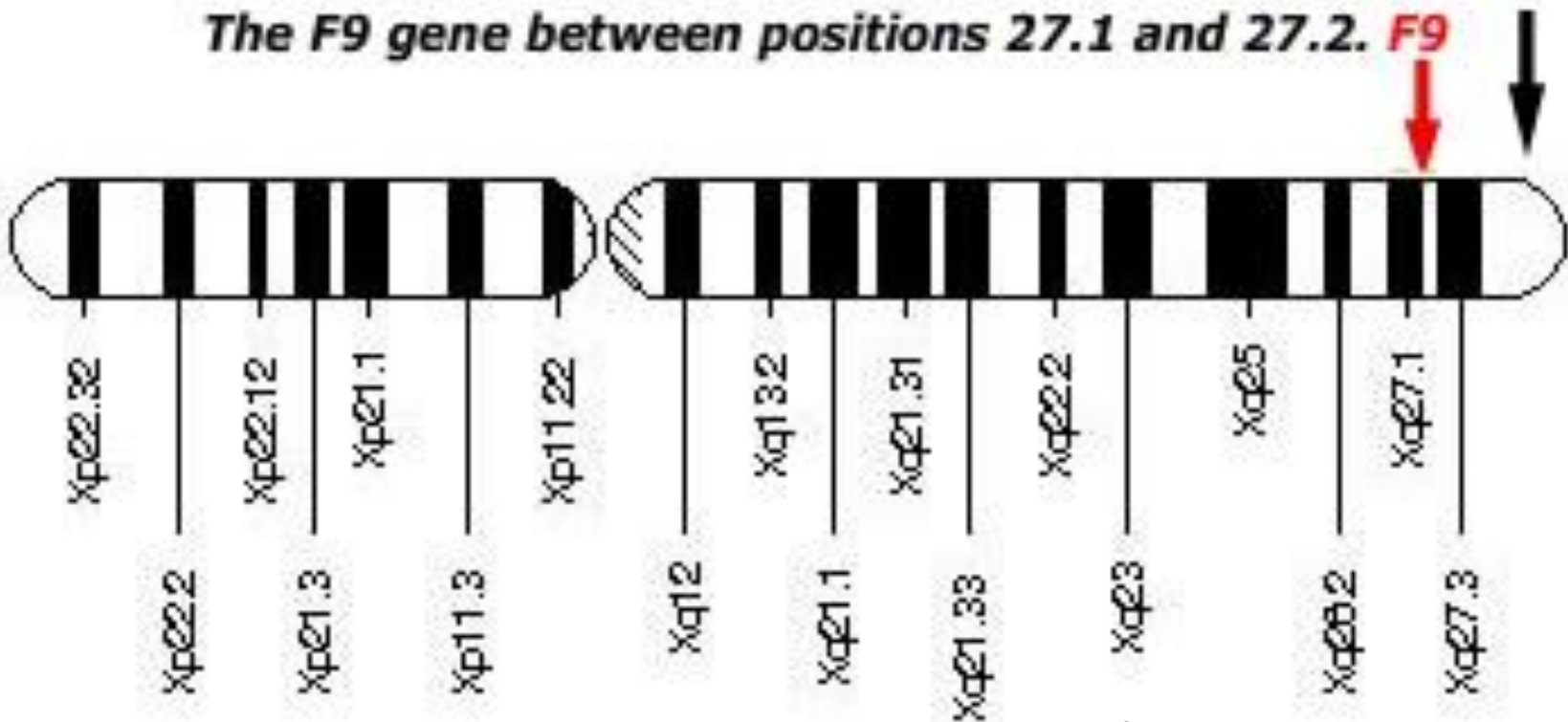
Muốn xác định lượng nồng độ ức chế nhiều hay ít, lấy huyết tương bn pha loãng nhiều đậm độ sau đó định lượng yếu tố số 8, lọ nào có 50% yếu tố số 8 là 1 đơn vị Bethesda. Trên 5 đơn vị là phải tìm phương pháp điều trị khác, truyền ko còn tác dụng

# SINH LÝ BỆNH

- Yếu tố VIII, IX, XI là các yếu tố đông máu hiện diện trên đường đông máu nội sinh, có tác dụng thành lập thromboplastin → hoạt hoá prothrombin thành thrombin.
- Khi số lượng yếu tố đông máu bị giảm → thromboplastin không thành lập → không hoạt hoá được prothrombin thành thrombin → không hình thành được mạng fibrin nên bệnh nhân dễ dàng chảy máu.

# SINH LÝ BỆNH

*The F8 gene on X chromosome at position 28 F8  
The F9 gene between positions 27.1 and 27.2. **F9***



Mũi tên đen là nơi tổng hợp gen F8, đỏ là F9.  
Đột biến ở đó gây giảm sản xuất yếu tố 8,9



# SINH LÝ BỆNH

## Molecular genetics of hemophilia A: Clinical perspectives

Làm xác định gen để tiên lượng

Azza A.G. Tantawy \*

*Pediatric Hematology/Oncology Unit, Children's Hospital, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt*

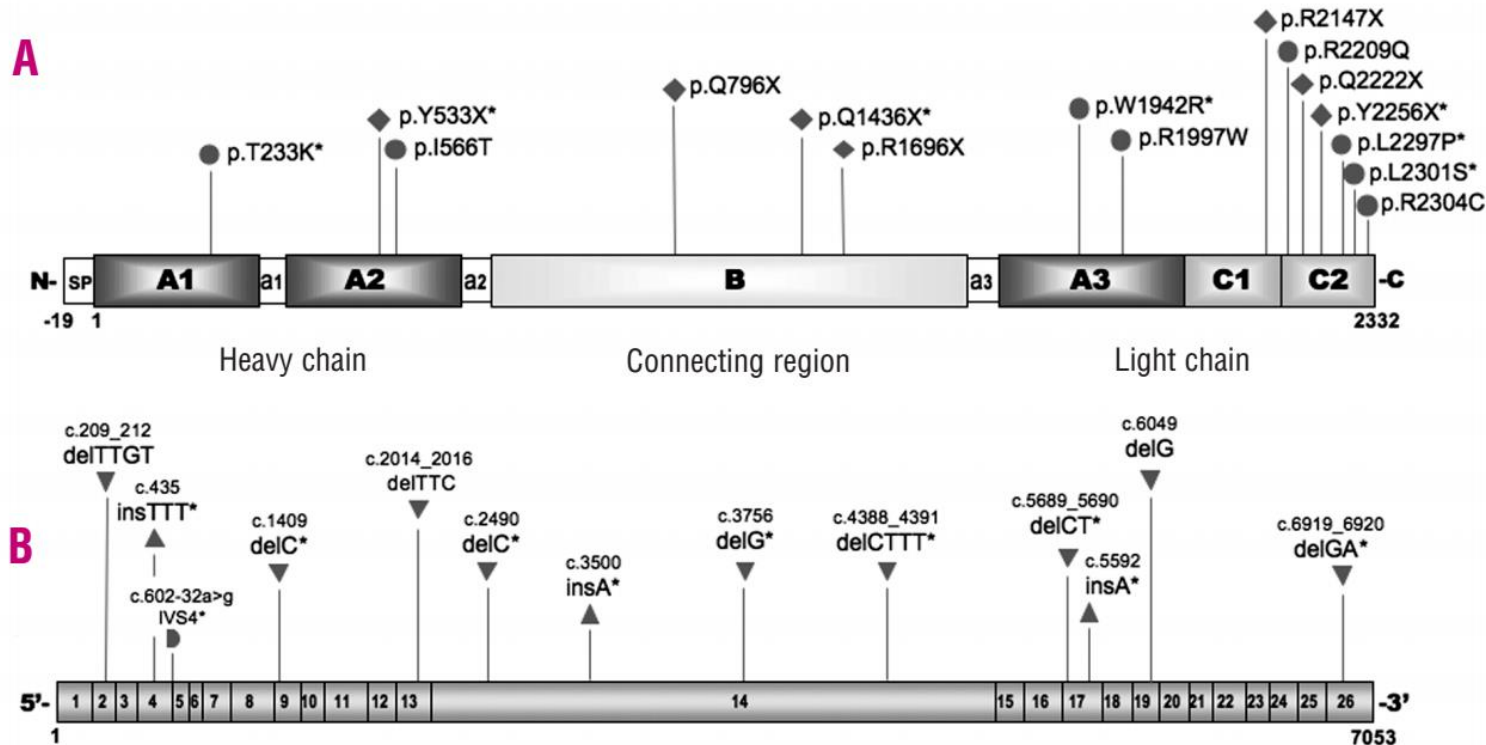
Received 12 September 2009; accepted 2 January 2010

**Table 4** Molecular genetic testing and phenotype /genotype relation in hemophilia A [6].

Test method	Mutations detected	Mutation detection frequency by test method	
		Probands with severe hemophilia A	Probands with mild to moderately severe hemophilia A
Targeted mutation analysis	<i>F8</i> intron 22-A gene inversion	48%	0%
	<i>F8</i> intron 1 gene inversion	3%	0%
Mutation scanning or sequence analysis	<i>F8</i> sequence variants	43%	98%
Deletion analysis	<i>F8</i> exonic and large gene deletions	6%	< 1%

# Sixteen novel hemophilia A causative mutations in the first Argentinian series of severe molecular defects

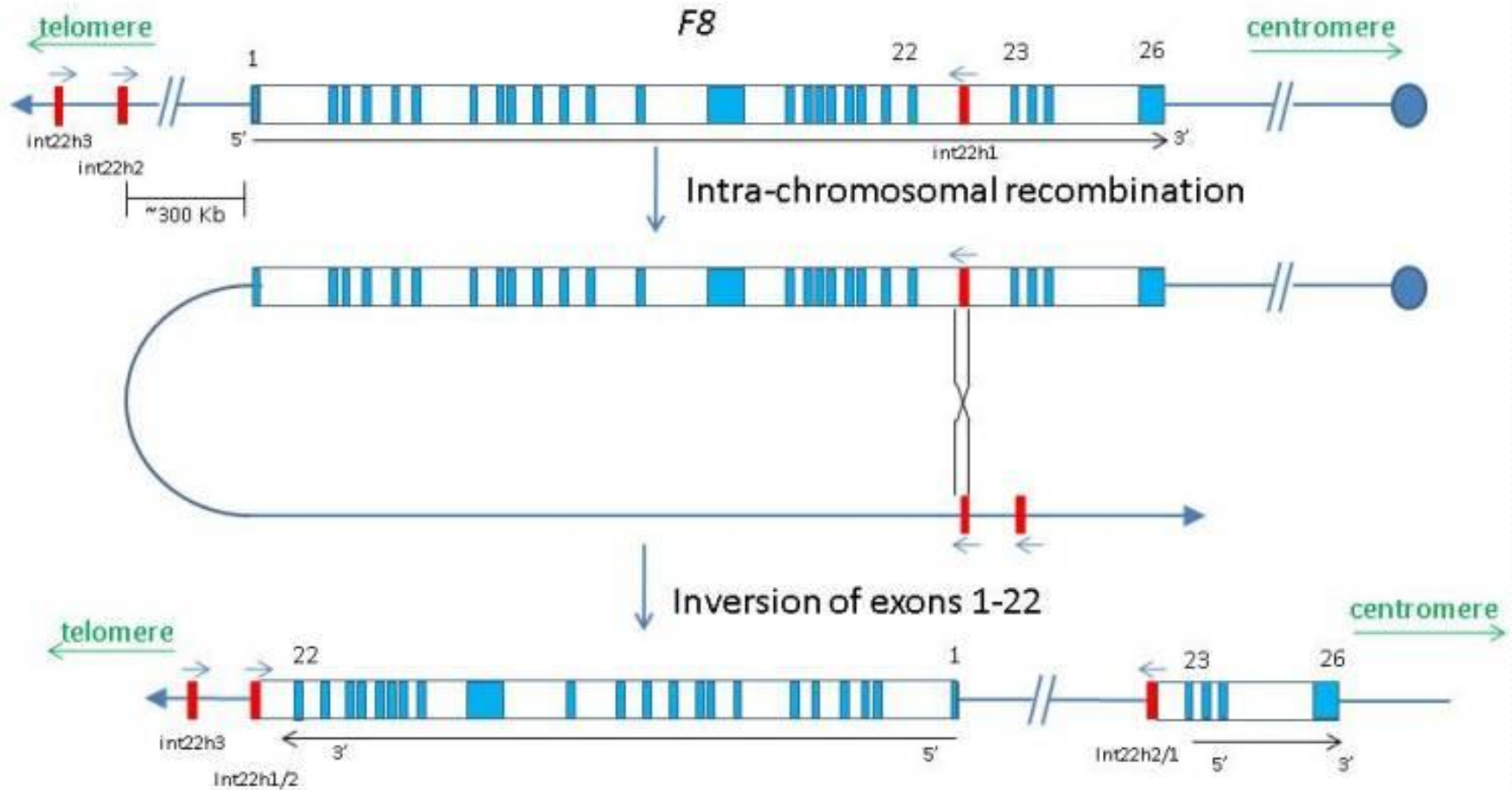
Liliana C. Rossetti, Claudia Pamela Radic, Miguel Candel, Miguel de Tezanos Pinto, Anne Goodeve, Irene B. Larripa, Haematologica 2007; 92:842-845  
©2007 Ferrata Storti Foundation



**A.** Location of 8 missense changes (circles) and 7 nonsense (diamonds) in the FVIII domains. SP, indicates signal peptide; A1, A2, A3, B, C1 and C2, major FVIII domains; a1, a2 and a3, minor acidic peptides. **B.** Location of 12 small Ins/Del mutations in the *F8* cDNA, 3 small insertions (upward triangles), and 9 small deletions (downward triangles) and 1 potential splice site mutation (half-circle).



# SINH LÝ BỆNH




Đảo đoạn intron 22

Hình đầu tiên là gạch đỏ là giới hạn intron 22.  
Đảo đoạn intron sẽ làm mất chiều đi của gen,  
dẫn tới mất tổng hợp cả đoạn gen

# SINH LÝ BỆNH

LETTER TO THE EDITOR

WILEY Haemophilia 

## Mutation characteristic of 103 haemophilia A patients in Vietnam: Identification of novel mutations

Loại đột biến	Số ca
Đảo đoạn intron 22	35 ca
Đột biến sai nghĩa	22 ca
Đột biến lệch khung	13 ca
Đột biến vô nghĩa	7 ca
Đột biến mất đoạn lớn	4 ca
Đột biến splicing	3 ca

# TIẾP CẬN XUẤT XUYẾT

ĐẶC ĐIỂM	RL CẦM MÁU BAN ĐẦU	RL ĐÔNG MÁU HUYẾT TƯƠNG
Khởi phát	Tự nhiên hay sau chấn thương	Thường sau chấn thương
Dạng xuất huyết	Chấm, đốm, mảng xuất huyết	Tụ máu, mảng xuất huyết
Vị trí xuất huyết	Da, niêm mạc, hiếm xuất huyết nội tạng	Khớp, cơ, nội tạng
Cách cầm máu	Chèn gòn gạc	Truyền YTĐM

Hemophili ko có xuất huyết dạng chấm

# BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

1. Xuất huyết da dạng mảng bầm có nhân (tụ máu), xuất huyết thường chậm và dễ tái phát .
2. Xuất huyết khớp: khớp gối, khớp khuỷu, khớp cổ chân khớp hang...
3. Xuất huyết nội tạng :xuất huyết tiêu hóa, tiết niệu, não.

tiền căn chảy máu rốn kéo dài, tụ máu chỗ tiêm chích, bầm máu sau chấn thương, chảy máu kéo dài sau nhổ răng.

# Xuất huyết nào trong bệnh haemophilia?



Hình tụ máu ở gối, CT chảy máu nội sọ là bệnh hemophili. Hình bầm da ở chân ko chắc là hemophilli vì chỉ mới biết 1 chân cần phải đánh giá toàn cơ thể

# TIẾP CẬN XUẤT XUYẾT

- Bệnh sử: tuổi, **giới**, tiền căn bệnh lý, tiền căn dùng thuốc
- Tiền căn xuất huyết trước đây
- Tiền căn xuất huyết trong gia đình
- Khám lâm sàng: huyết động học, mức độ xuất huyết, các bất thường khác

Bổ sung fibrinogen vì có thể gặp giảm fibrinogen bẩm sinh

Cận lâm sàng: **CTM, PT/INR, aPTT** fibrinogen

TC đếm, PT/INR, aPTT bình thường

nếu biết thiếu YTDM thôi chứ ko định lượng được YT VIII hay IX thì có thể truyền HTTĐL (chứ kết tủa lạnh thì chỉ có VIII), tuy nhiên quan trọng vẫn là hỏi kỹ tiền căn gia đình

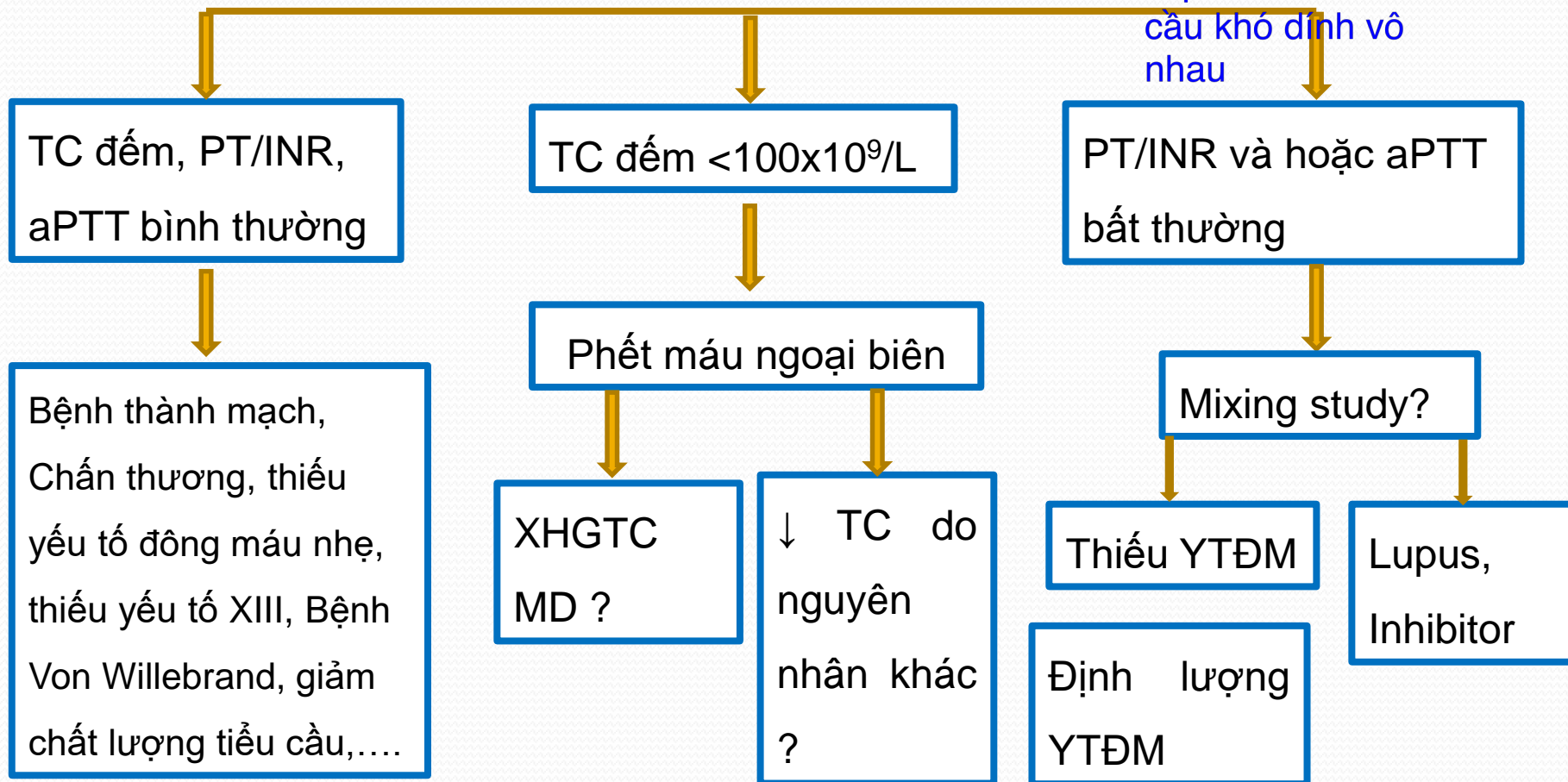
TC đếm  $<100 \times 10^9/L$

PT/INR và hoặc aPTT bất thường



# TIẾP CẬN XUẤT XUYẾT

Giảm chất lượng tiểu cầu có thể dùng thời gian PFA 100, co cục máu đông (cái này phụ thuộc người làm). Bẩm sinh do thiếu glycoprotein trên bề mặt tiểu cầu làm tiểu cầu khó dính vào nhau



# CẬN LÂM SÀNG

Bt hết thì có thể giảm chất lượng tiểu cầu, yếu tố đông máu giảm ít quá (giảm 30% mới xét nghiệm PT, aPTT ra), von willibrand (đặc trưng ở đây thì, kì kinh đầu tiên rong kinh rất nhiều; bà mẹ sinh em xong thì rong kinh rong huyết băng huyết sau sinh còn lúc mang thai thì bình thường, em bé cũng xuất huyết thì gợi ý, di truyền trội trên NST thường, thường là thể nhẹ), hoặc là bn bình thường

1. Xét nghiệm chẩn đoán Hemophilia:  
aPTT (TCK): thời gian đông máu nội sinh kéo dài  
PT (TQ): thời gian đông máu ngoại sinh bình thường,  
Tiểu cầu, TS, fibrinogen: bình thường
2. Xét nghiệm chẩn đoán xác định:  
- Định lượng yếu tố VIII/ IX giảm
3. Xét nghiệm gene đột biến gây bệnh

Đã điều trị thì định lượng lại sau 12 tuần



# CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

## Tiền căn:

Tiền căn gia đình ko có cũng ko loại trừ

- Bản thân: hay chảy máu kéo dài, xuất huyết tái phát.
- Gia đình có anh em trai ruột, anh em trai họ bên ngoại, cậu ruột bị xuất huyết, chảy máu lâu cầm.

**Lâm sàng:** Dạng xuất huyết do rối loạn đông máu huyết tương

## Xét nghiệm:

fibrinogen bình thường

- aPTT(TCK) dài, PT (TQ) và tiểu cầu bình thường.
- Định lượng VIII giảm (Hemophilia A), IX giảm (Hemophilia B)
- Đột biến gene gây bệnh

# CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Xét nghiệm gen là  
chẩn đoán xác định,  
tiên lượng bệnh  
nhân, vị trí đột biến  
liên quan tới nồng độ  
chất ức chế

**Table 3** Clinical applications of hemophilia A molecular genetic testing [4,11,15].

- Molecular genetic testing is performed on a proband to detect the family-specific mutation in *F8* in order to obtain information for genetic counseling of at-risk family members
- It is indicated for prognostication in individuals who represent a simplex case (i.e., who are the only affected member in a family), identification of the specific *F8* mutation can help predict the clinical phenotype and assess the risk of developing a factor VIII inhibitor
- Carrier testing for at-risk relatives requires prior identification of the disease-causing mutations in the family
- Prenatal diagnosis and preimplantation diagnosis for at-risk pregnancies require prior identification of the disease-causing mutation in the family

# MỨC ĐỘ NẶNG CỦA BỆNH

Mức độ	ND VIII	Biểu hiện
Nhẹ	> 5 - 40%	Hiếm khi chảy máu, có thể chảy máu sau chấn thương nặng hay phẫu thuật
Trung bình	$\geq 1 - \leq 5\%$	Tuổi biết đi Chảy máu sau chấn thương, sau nhổ răng, thủ thuật, có thể có xuất huyết khớp
Nặng	< 1%	Sớm Xuất huyết tự nhiên

# MỨC ĐỘ

Nặng quá dưới 1% có thể chảy máu tự nhiên, chỗ nào xuất huyết rồi thì có thể xuất huyết tự nhiên ngay chỗ đó

Đặc điểm	Thể nặng	Thể trung bình	Thể nhẹ
<b>Yếu tố thiếu hụt</b>	< 1% hay <1UI/dL	1-5% hay 1-5IU/dL	>5≤ 40%, > 5≤ 40IU/dL
<b>Tần suất</b>			
<b>Hemophilia A</b>	70%	15%	15%
<b>Hemophilia B</b>	50%	30%	20%
<b>Dấu hiệu XH</b>			
<b>Tuổi xuất hiện</b>	≤ 1 tuổi	1-2 tuổi	2-lớn
<b>XH sơ sinh</b>			
<b>Sau cắt qui đầu</b>	Thường gặp	Thường gặp	Không
<b>XH não</b>	Đôi khi	Hiếm	Hiếm
<b>XH cơ khớp</b>	Tự nhiên	Sau chấn thương nhẹ	Sau chấn thương nặng
<b>XH não</b>	Nguy cơ cao	Nguy cơ trung bình	Hiếm
<b>XH sau phẫu thuật</b>	Thường gặp	Thường gặp	Hiếm
<b>XH răng miệng</b>	Thường gặp	Thường gặp	Hiếm

# CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Bệnh Von Willebrand
- Các nguyên nhân gây TCK kéo dài khác
  - Thiếu yếu tố XI,XII tiền căn BN có truyền YTĐM nhiều lần
  - Kháng đông lưu hành chống yếu tố VIII (IX) mắc phải
  - Kháng thể kháng Lupus có kèm biểu hiện khác của Lupus

# CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Hemophilia thì phân biệt với type 2n (đột biến gen trội trên NST thường => tiền sử gia đình giúp ích nhiều)  
XHGTC thì phân biệt với type 2b

**BỆNH VON WILLEBRAND:** Von Willebrand là protein cần cho tiểu cầu kết dính với thành mạch đồng thời chuyên chở yếu tố VIII

- Bệnh di truyền gặp ở nam và nữ.
- Xuất huyết da niêm
- APTT: kéo dài (trong trường hợp V WF mức độ nhẹ có thể bình thường), Định lượng yếu tố VIII: Giảm nhẹ (hiếm khi <5%)
- TS kéo dài
- Định lượng V WF kháng nguyên và hoạt tính (vWF:Ag và vWF:Act): Giảm
- Phân tích chức năng tiểu cầu (PFA): Kéo dài

PFA 100 đánh giá chức năng tiểu cầu và VWF =>  
Khi PFA 100 kéo dài nếu nghĩ cái nào trong 2 cái đó thì làm tiếp độ tập trung tiểu cầu rồi xét nghiệm chuyên biệt cho từng cái (nếu độ tập trung tiểu cầu bình thường thì hướng bệnh lý VWF và ngược lại)

Có thể làm xn Von Willebrand từ đầu nhưng Vn ko làm do đắt. Làm khi gia đình có bệnh hoặc lâm sàng ko phù hợp mức độ giảm yếu tố số VIII

# CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

## **KHÁNG THỂ CHỐNG VIII, IX:**

- Cơ địa Hemophilia A, B được truyền máu nhiều lần hay bệnh nhân có bệnh tự miễn có KT lưu hành chống YTĐM.
- TCK dài đơn độc
- XN tìm kháng đông lưu hành: TCK mẫu huyết tương bình thường và huyết tương của bệnh nhân: kéo dài
- Xác định mức độ KT hoạt động: đơn vị Bethesda  
1đv Bethesda: số lượng KT cần bất hoạt 50% VIII(IX) trong 2h khi nồng độ VIII(IX) còn lại 25 – 75% đv/ml

# NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

điều trị suốt đời

có XH là có chỉ định điều trị

- Cung cấp yếu tố đông máu càng sớm càng tốt khi có XH  
Nâng nồng độ YTĐM **> 30 %** đối với xuất huyết nhẹ, **100%** đối với xuất huyết nặng hoặc phẫu thuật lớn.  
cơ, khớp  
não

- Giảm và phòng ngừa các yếu tố nguy cơ gây xuất huyết.

1. Vị trí XH
2. Lượng YT ĐM cần truyền
3. Loại chế phẩm lựa chọn

XH cơ khớp, não, nội tạng, xh mũi kéo dài thì điều trị còn nhẹ có thể chỉ cần theo dõi



# NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

- Công thức tính lượng yếu tố VIII và IX cần bù:
  - VIII cần bù = cân nặng (kg) x (VIII cần đạt) x 0,5
  - IX cần bù = cân nặng (kg) x (IX cần đạt).

Truyền 1 đơn vị số IX/kg tăng 1%,  $t_{1/2} = 24h$   
1 đơn vị số VIII/kg tăng 2%,  $t_{1/2} = 8-12h$

Lựa chọn chế phẩm:

XH nặng (cần nâng càng nhanh càng tốt) => lựa chọn yếu tố đậm đặc, tiêm cho nhanh => YT **VIII đông khô** (chiết từ HT người bình thường, đậm đặc, pha tiêm tĩnh mạch).

Nếu không có thì dùng **kết tủa lạnh** (cũng từ HT người bình thường, đông lạnh rồi rã đông, lấy tủa, trong đó có YT VIII, VWF và fibrinogen, XIII, không được truyền nhanh mà truyền từ từ tốc độ phù hợp tránh quá tải dịch nhưng phải hết trong vòng 4h). Trong 50ml KTL chứa 140 đơn vị.

YT VIII thời gian bán hủy  $1/2$  => phải truyền 2-3 lần/ngày tùy vị trí: cơ khớp 2 lần, não 3 lần

YT IX thì  $t_{1/2} = 24h$  lặn nên có thể truyền 1 lần/ngày thôi

Trung bình BN khỏe mạnh ko bệnh lý tim phổi gì hết thì truyền tốc độ 3-5ml/kg/giờ

# ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA

phác đồ cho các nước thu nhập thấp

Hình thức xuất huyết (XH)	Hemophilia A		Hemophilia B	
	Mức độ cần đạt (IU/dL <sup>-1</sup> )	Thời gian truyền (ngày)	Mức độ cần đạt (IU/dL <sup>-1</sup> )	Thời gian truyền (ngày)
XH khớp	10-20	1-2 hay lâu hơn tùy đáp ứng	10-20	1-2, hay lâu hơn tùy đáp ứng
XH cơ nông	10-20	2-3 hay lâu hơn tùy đáp ứng	10-20	2-3, hay lâu hơn tùy đáp ứng
cơ khớp truyền 1-2 ngày là được rồi chỉ cần BN giảm sưng giảm đau là có thể XV				
XH cơ thắt lưng chậu, cơ sâu có dấu thần kinh mạch máu bị chèn ép		1-3 ngày đầu ko giảm liều, phải duy trì sau 3 ngày ổn mới giảm liều Thời gian điều trị phụ thuộc vào vị trí xh		
Khởi đầu	20-40	3-5, đôi khi lâu hơn	15-30	3-5, đôi khi lâu hơn
Duy trì	10-20	để dự phòng thứ phát lúc tập VLTL	10-20	để dự phòng thứ phát lúc tập VLTL
XH não				
Khởi đầu	50-80	1-3	50-80	1-3
Duy trì	30-50	4-7	30-50	4-7
điều trị đến 14 ngày	20-40	8-14	20-40	8-14

Hình thức xuất huyết (XH)	Hemophilia A		Hemophilia B	
	Mức độ cần đạt (IU/dL <sup>-1</sup> )	Thời gian truyền (ngày)	Mức độ cần đạt (IU/dL <sup>-1</sup> )	Thời gian truyền (ngày)
XH họng và cổ Khởi đầu Duy trì	30-50	1-3	30-50	1-3
	10-20	4-7	10-20	4-7
XH tiêu hóa Khởi đầu Duy trì	30-50	1-3	30-50	1-3
	10-20	4-7	10-20	4-7
XH tiết niệu	20-40	3-5	15-30	3-5
Vết rách sâu	20-40	5-7	15-30	5-7
Phẫu thuật lớn Tiền phẫu Hậu phẫu	60-80		50-70	
	30-40	1-3	30-40	1-3
	20-30	4-6	20-30	4-6
	10-20	7-14	10-20	7-14
Phẫu thuật (PT) nhỏ Tiền phẫu Hậu phẫu	40-80		40-80	
	20-50	1-5, tùy loại PT	20-50	1-5, tùy loại PT

# CÁC CHẾ PHẨM ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA

	Sản phẩm từ huyết tương	Yếu tố VIII tái tổ hợp
Ảnh hưởng huyết động	Tăng khối lượng huyết tương	Không
An toàn (nhiễm vi sinh)	Có thể nhiễm vi sinh	+/-
Tinh lọc	+	+++
Kháng thể kháng yếu tố đông máu	++++	+
Chi phí	Thấp	Cao
Ví dụ	Huyết tương tươi đông lạnh Kết tủa lạnh Yếu tố VIII/IX đông khô	Yếu tố VIII/IX tái tổ hợp

# KẾT TỦA LẠNH

- Được điều chế bằng cách giải đông huyết tương tươi đông lạnh ở nhiệt độ 4°C, ly tâm lấy phần kết tủa và trữ đông lại.
- Thể tích: 40-50 ml  $\pm 10\%$ /1 túi. Lâm sàng: 1 túi khoảng 25ml thôi
- Chứa các yếu tố đông máu: Yếu tố VIII 140-150 đơn vị, Fibrinogen > 150 mg, Von Willebrand factor, Yếu tố XIII- Không chứa yếu tố IX.

Huyết tương tươi đông lạnh có nồng độ yếu tố VIII 1 đơn vị/1ml

Kết tủa lạnh có nồng độ yếu tố đông máu cao hơn huyết tương tươi

# YẾU TỐ VIII ĐÔNG KHÔ

Tiêm tm chậm 1 lọ 10ph  
dùng xh nặng như xh  
não, tiêu hoá

- Hemofil M (Antihemophilic Factor (Human) Method M):  
250 UI, 500 UI bột pha tiêm tĩnh mạch.
- Được điều chế từ huyết tương
- Chứa thuần VIII tinh lọc hơn so với KTL và HTTĐL
- Tốc độ truyền tối đa là 10ml/phút

Yếu tố VIII tái tổng hợp có thể tạo từ vi khuẩn, thêm 1  
đoạn Fc làm tăng thời gian bán huỷ và giảm sinh ra  
kháng thể

càng tinh lọc và tái tổ hợp thì mắc tiền hơn

# HUYẾT TƯƠNG TƯƠI ĐÔNG LẠNH

- Được điều chế từ máu toàn phần sớm trong vòng 6 - 8 giờ sau lấy máu, và được đông lạnh ngay ở nhiệt độ  $\leq -25^{\circ}\text{C}$ .
- Thể tích #  $150\text{ ml} \pm 10\%$  hoặc  $250\text{ ml} \pm 10\%$ .
- Chứa các yếu tố đông máu, albumin và immunoglobulin với nồng độ như huyết tương tươi bình thường
- Liều dùng: **10-15ml/kg/ ngày** max là 20ml/kg/ngày với XH nặng như XH não vì truyền nhiều quá sẽ quá tải tuần hoàn do huyết tương là dịch keo sẽ kéo dịch vào lòng mạch.

XH nặng mà chuyển qua huyết tương tươi đông lạnh  
hay kết tủa lạnh sớm quá dễ làm XH lại

nồng độ YT VIII IX tùy thuộc người cho, không biết được nồng độ  
lượng truyền tính theo thể tích thôi.  
tuy nhiên có thể ước lượng 1 đơn vị/1ml

# ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ

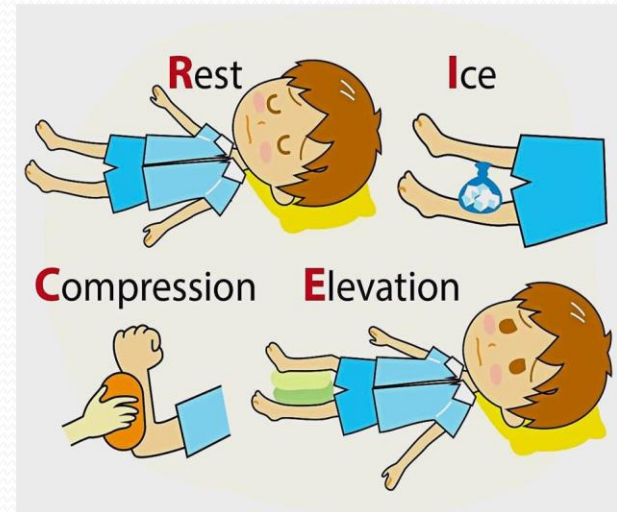
XH não: nằm đầu cao tránh phù não  
XHTH: nhìn ăn để đường TH nghỉ ngơi

- **RICE**

- **R: REST** Nghỉ ngơi
- **I: ICE** Chườm lạnh
- **C: COMPRESS** Băng ép
- **E: ELEVATE** Để cao vị trí tổn thương

- Giảm đau:

- Chống chỉ định NSAID
- Giảm đau an toàn với paracetamol hoặc paracetamol kết hợp codein.





# ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ

- **Tranexamic acid (Transamin):** Là chất chống ly giải fibrin, ức chế cạnh tranh sự hoạt hóa plasminogen thành plasmin → bền vững cục máu đông.

Tác dụng giảm đau tốt trong xuất huyết niêm mạc

Liều tĩnh mạch: 10mg/kg/lần x 3-4 lần trong 2-8 ngày

Liều uống: 20-25mg/kg (max, 1.5g) x 3 lần/ngày

Chỉ định trong XH niêm mạc, ko dùng trong XH khớp, XH tiết niệu (do có thể gây cục máu đông trong lòng niệu quản có thể gây bí tiểu, suy thận)

# ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ

- **Thuốc kích thích giải phóng yếu tố VIII Desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin-DDAVP):** dùng trong hemophilia A thể nhẹ thường sử dụng cho BN VWF hơn do bệnh Hemophilia vô BV thì thường là thể nặng rồi  
Liều 0,3-0,4 $\mu$ g/kg trong 30-50ml NaCl 0.9% TTM 15-20 phút, dùng cách ngày.
- Bổ sung thêm sắt để tái tạo máu trong trường hợp xuất huyết ra ngoài

Dùng trong hemophillia thể nhẹ

# ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG XUẤT HUYẾT

áp dụng cho Hemophilia thể nặng, nhẹ và trung bình không cần phải dự phòng

## Điều trị dự phòng tiên phát:

- Bổ sung định kỳ các yếu tố đông máu bị thiếu hụt cho bệnh nhân Hemophilia thể nặng nhằm duy trì nồng độ yếu tố đông máu của bệnh nhân luôn  $>1\%$  giúp hạn chế chảy máu bệnh nhân có thể sinh hoạt, làm việc như người bình thường
- Liều dùng: Hemophilia A: 25-40 đơn vị/kg 3 lần /tuần, Hemophilia B: 2lần/tuần mới đủ để nồng độ đáy luôn trên 1%
- Nên bắt đầu từ khi bệnh nhân chưa có bệnh khớp mạn tính Thử lại yếu tố VIII trước khi chích để chỉnh liều

Chích tĩnh mạch, nhiều lần, tốn kém => nước mình chưa áp dụng, chỉ truyền khi XH thôi chứ không điều trị dự phòng

# ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG XUẤT HUYẾT

## Điều trị dự phòng thứ phát:

- Sau khi chảy máu não, chảy máu khớp tái phát liên tục.
- Liệu trình kéo dài 1-3 tháng, liều lượng tùy thuộc vào điều kiện có sẵn các chế phẩm máu
- Liều dùng thông thường: 25 đơn vị/kg

cũng chưa áp dụng tại VN

Đánh giá lại xuất huyết mỗi 24h cho XH cơ khớp, nào XN nặng mới 8h

Đánh giá là đi khám lại coi có giảm đau không, cử động khớp đc không, kích thước khớp có tăng hơn không

Xuất viện khi giảm đau giảm sưng thì có thể XV

Truyền YT VIII để ngăn XH còn XH này chờ tự hấp thu Đánh giá đáp ứng dựa trên LS, nếu không đáp ứng xem lại chẩn đoán, điều trị, hoặc tìm chất ức chế chứ không cần định lượng YT VIII lại, làm khi BN XH não mê khó đánh giá đáp ứng.

# PHÒNG NGỪA

## CÁ NHÂN

- Cấp thẻ hemophilia
- Nhập viện ngay khi có các triệu chứng xuất huyết trong cơ khớp (sưng, đau, giới hạn vận động), chảy máu niêm mạc không tự cầm.
- Tránh tiêm bắp, lấy máu ở những tĩnh mạch lớn; tránh dùng aspirin và các thuốc gây rối loạn đông máu khác.
- Tránh hoạt động thể lực mạnh, chơi các môn thể thao có tính cạnh tranh
- Chủng ngừa viêm gan siêu vi B
- Hướng dẫn chăm sóc ban đầu khi chảy máu

# PHÒNG NGỪA

## GIA ĐÌNH

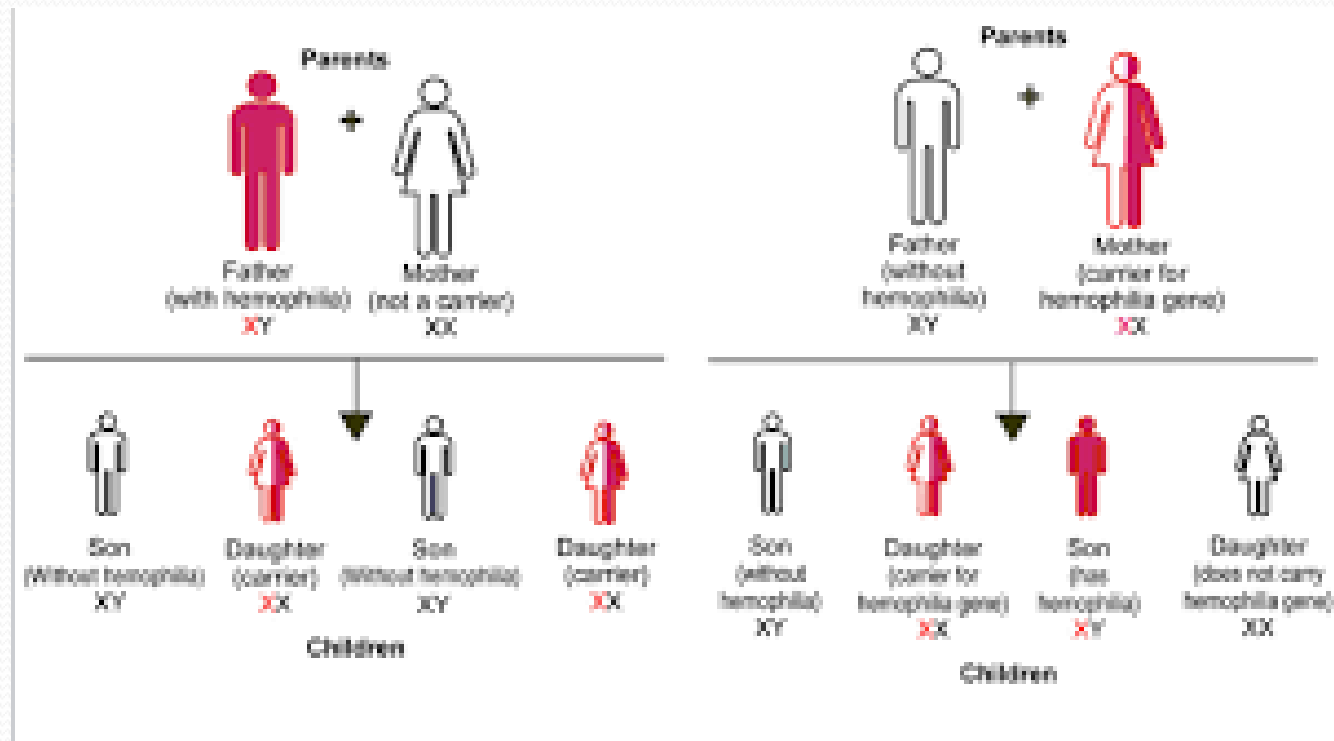
- Tầm soát, định lượng yếu tố thiếu hụt cho các thành viên có nguy cơ bị thiếu
- Tham vấn di truyền bệnh
- Theo dõi thai kỳ : chọc hút ối

Nhà nếu có 1 con bị rồi nên tầm soát cho những người con khác

# XÁC ĐỊNH NGƯỜI MANG GEN BỆNH

Định lượng FVIII, FIX trong huyết tương

Kỹ thuật SHPT: giải trình tự tìm đột biến gen gây bệnh





# XÁC ĐỊNH NGƯỜI MANG GEN BỆNH

- Nên sàng lọc các thành viên gia đình của bệnh nhân hemophilia.
- Siêu âm để xác định giới tính thai vào tuần thứ 9-11.
- Thai nhi giới nam sẽ sàng lọc bệnh qua các biện pháp như: sinh thiết nhau thai (tuần 11-12), chọc ối (amniocentesis).
- Sơ sinh trai: khảo sát máu cuống rốn hay máu tĩnh mạch; không cắt qui đầu sớm trước khi loại bỏ bệnh hemophilia

# TÓM TẮT BÀI GIẢNG

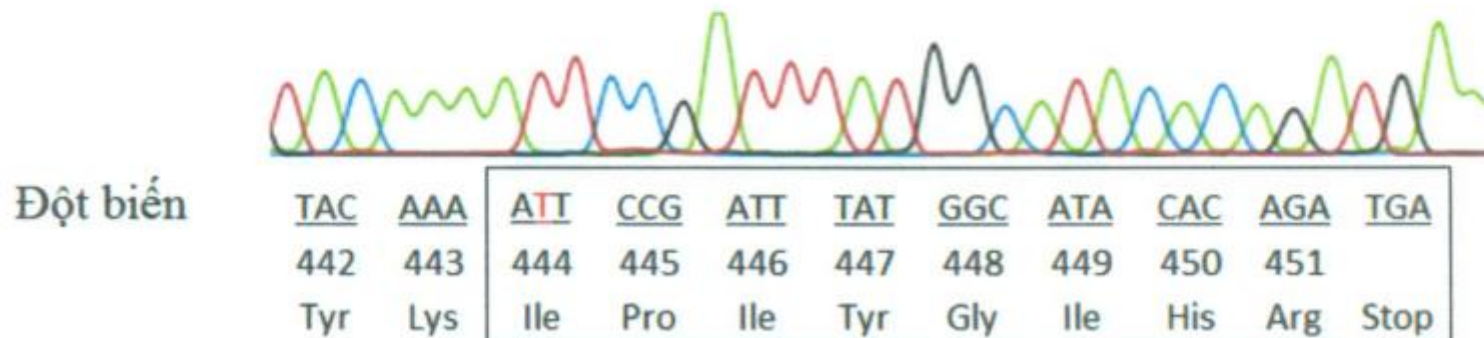
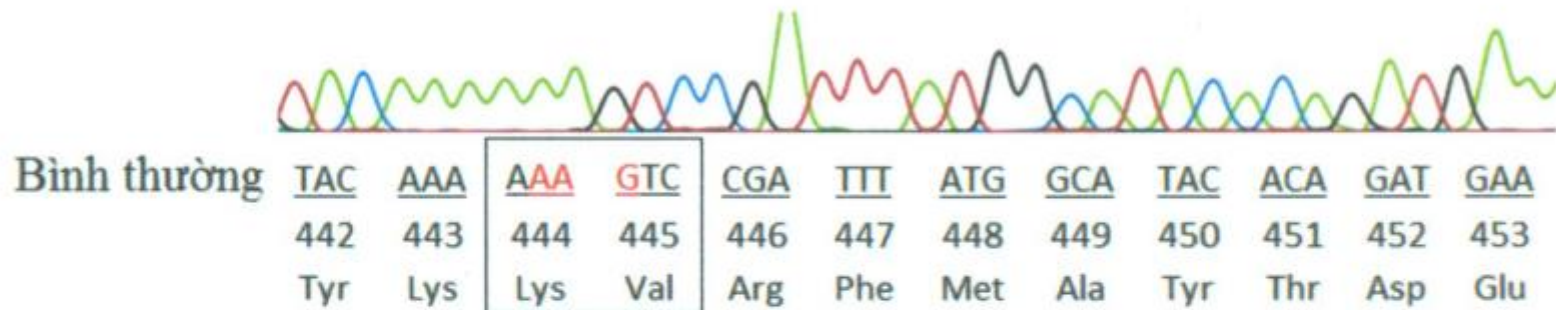
- Hemophilia A/B là bệnh di truyền lặn trên NST giới tính X
- Chẩn đoán bệnh dựa trên: bệnh sử, tiền sử gia đình, xét nghiệm.
- Điều trị tùy thuộc vị trí xuất huyết cấp
- Điều trị dự phòng cần phối hợp nhiều chuyên khoa và có trung tâm chăm sóc bệnh nhân haemophilia.
- Cần xét nghiệm tầm soát người mang gen và tư vấn di truyền tránh truyền bệnh cho thế hệ sau.

# CA BỆNH

Bé trai 4 tháng tuổi nhập viện vì chảy máu vùng lướilâu cầm,  
Sưng khớp gối khi 6 tháng  
APTT 98s  
Yếu tố VIII: 0%

# CA BỆNH

**Kết quả:** Phát hiện đột biến c.1331\_1333>T (p.K444fs\*9), dạng bán hợp tử tại exon 9 của gen yếu tố *VIII*.



# CA BỆNH

**Kết quả: KHÔNG phát hiện đột biến đảo đoạn intron 1 và intron 22 của gen yếu tố VIII.**

(Phương pháp: Inverse Shifting PCR)



- 1, 2: Mẫu bệnh nhân  
P1 : Chứng dương đảo đoạn intron 1, đồng hợp tử  
P2 : Chứng dương đảo đoạn intron 1, dị hợp tử  
P3 : Chứng dương đảo đoạn intron 22 type 2 dị hợp tử  
P4 : Chứng dương đảo đoạn intron 22 type 1 dị hợp tử  
N: Chứng âm (nước)  
M: Thang chuẩn (100bp)

**CẢM ƠN CÁC BẠN ĐÃ  
THEO DÕI**

