

# THALASSEMIA

*ThS.BS. NGUYỄN THỊ MAI LAN*  
*BỘ MÔN NHI- ĐHYD*

# MỤC TIÊU

ĐỐI TƯỢNG: SINH VIÊN Y4 ĐA KHOA

1. Giải thích được cơ chế sinh bệnh của Thalassemia.
2. Phân tích đặc điểm chẩn đoán bệnh Thalassemia.
3. Áp dụng điều trị bệnh Thalassemia.
4. • Vận dụng tham vấn bệnh Thalassemia.

# ĐẠI CƯƠNG

✓ Thiếu máu tán huyết: hồng cầu vỡ sớm hơn bình thường.

Sinh lý bình thường: đời sống HC 120 ngày

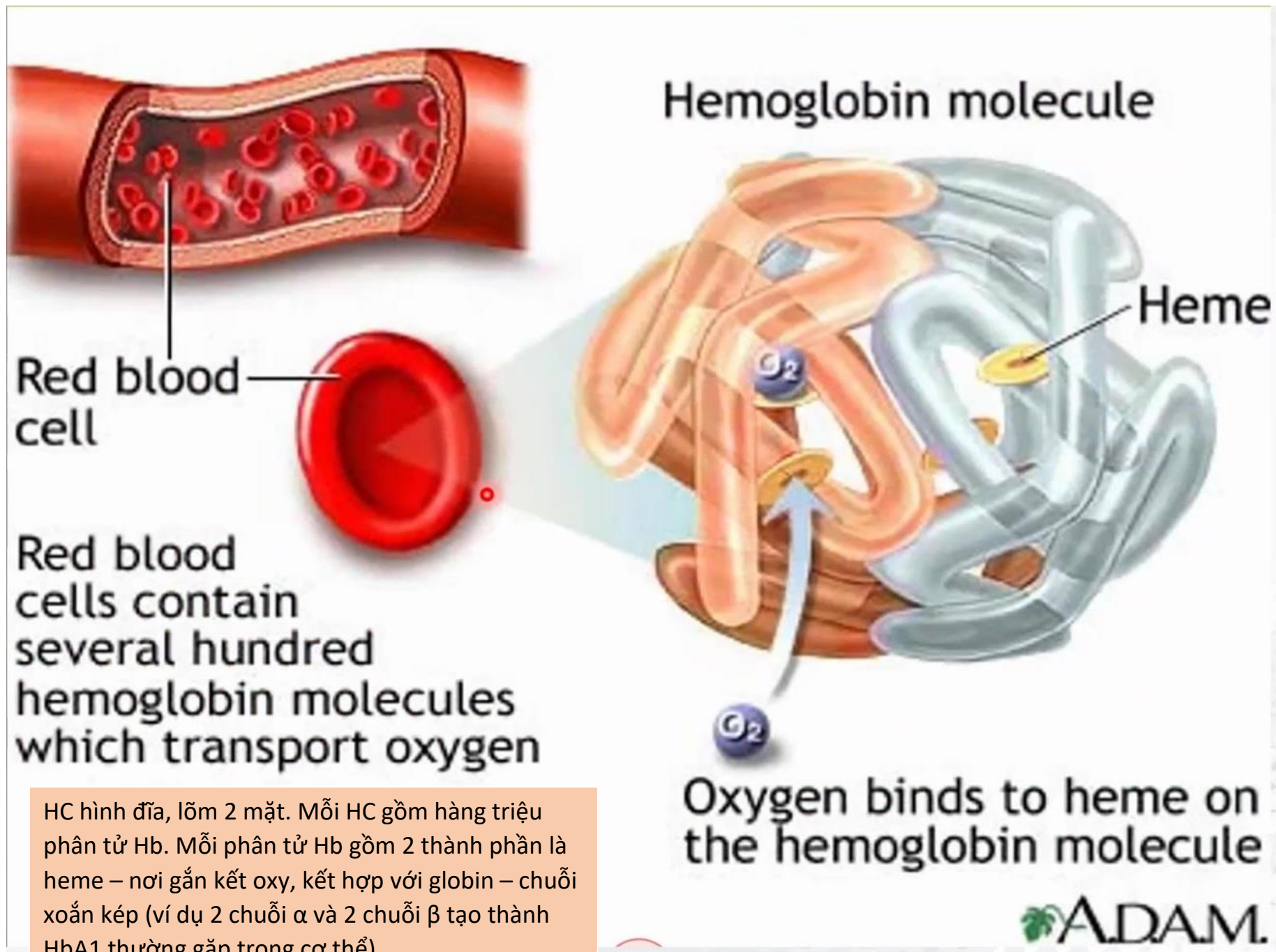
✓ Nguyên nhân:

- **Bên ngoài** tác động vào hồng cầu: kháng thể, ký sinh trùng Sốt Rét, thuốc....
- **Tại hồng cầu**: bất thường hình dạng hồng cầu, thiếu men G6PD, bất thường cấu trúc hemoglobin...

# ĐẠI CƯƠNG

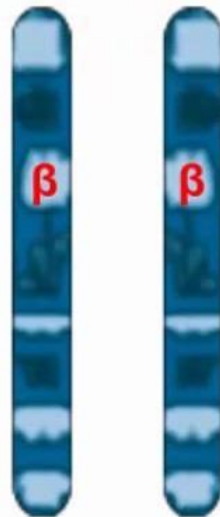
- Bệnh Thalassemia (Thal) là bệnh lý thiếu máu tán huyết do nguyên nhân tại HC.
- Bất thường chuỗi globin gây:
  - **Bệnh Hb:** thay đổi aa trên chuỗi globin như HbS, HbC, HbE.
  - **Bệnh Thalassemia:** giảm tổng hợp chuỗi globin như  $\alpha$  Thal,  $\beta$  Thal.
- Thiếu máu HC nhỏ nhược sắc.





## gen lặn trên NST thường

NST 11



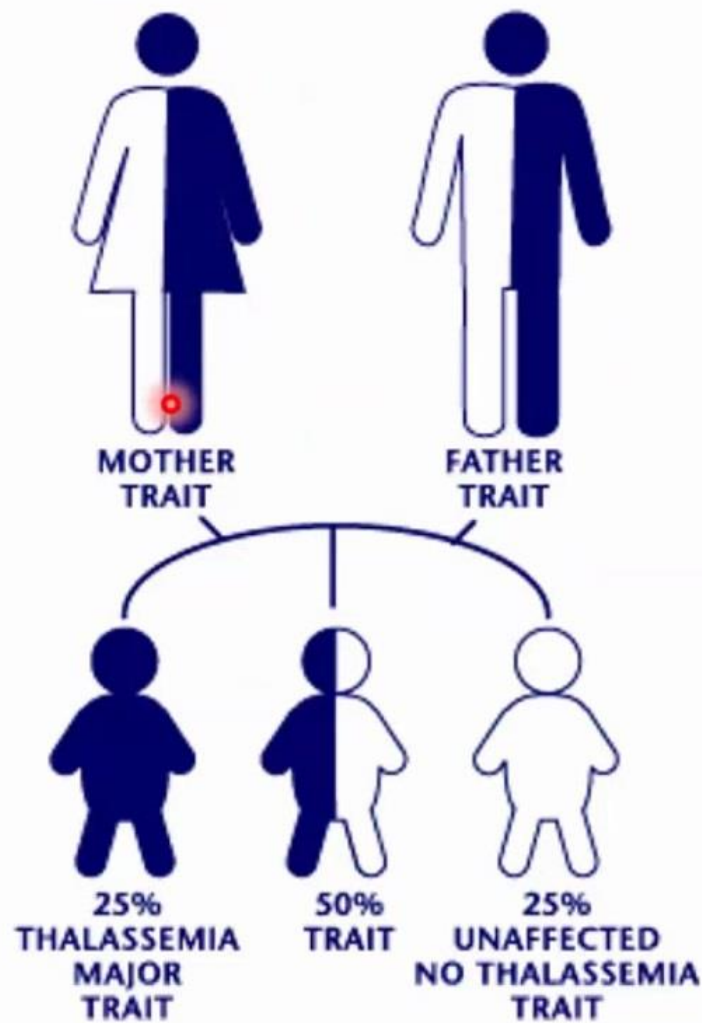
NST 16



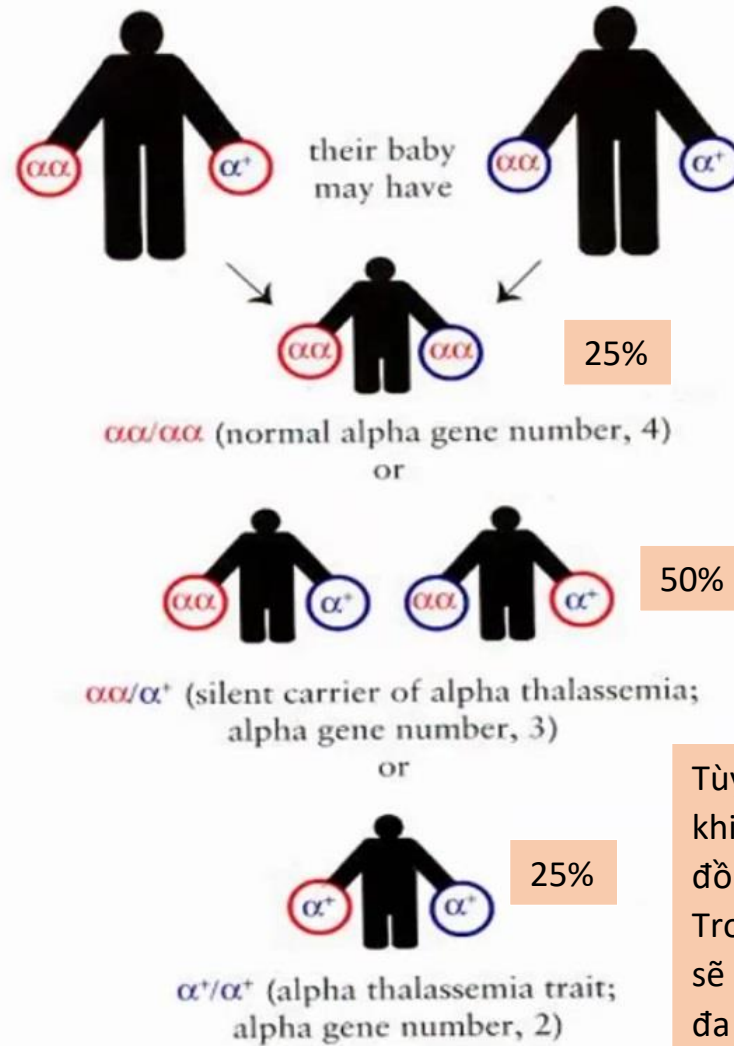
Di truyền lặn nằm trên NST thường.

Gen quy định tổng hợp chuỗi  $\beta$  nằm trên NST 11, mỗi NST chứa 1 gen quy định.

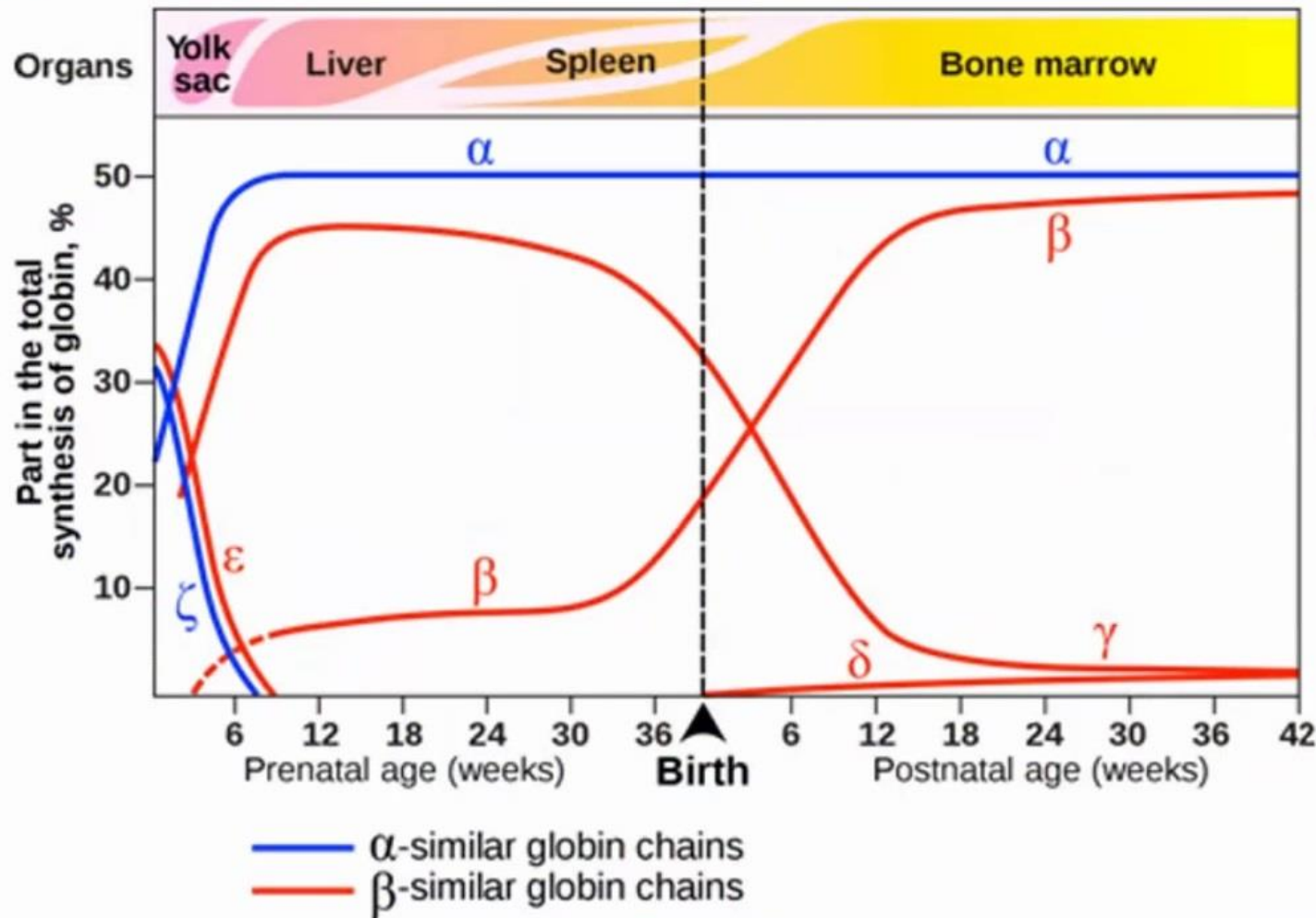
Gen quy định tổng hợp chuỗi  $\alpha$  nằm trên NST 16, mỗi NST chứa 2 gen quy định.



When each parent is a “silent” carrier of alpha thalassemia ( $\alpha\alpha/\alpha^+$ )



Tùy theo vị trí gen  $\alpha$  khiếm khuyết mà sơ đồ lai sẽ thay đổi. Trong  $\alpha$ -Thalassemia sẽ có nhiều sơ đồ lai đa dạng hơn  $\beta$ -Thalassemia



Quá trình tổng hợp các chuỗi globin trong cơ thể

Trong giai đoạn bào thai, gan là cơ quan tạo máu chính, sau đó là lách.

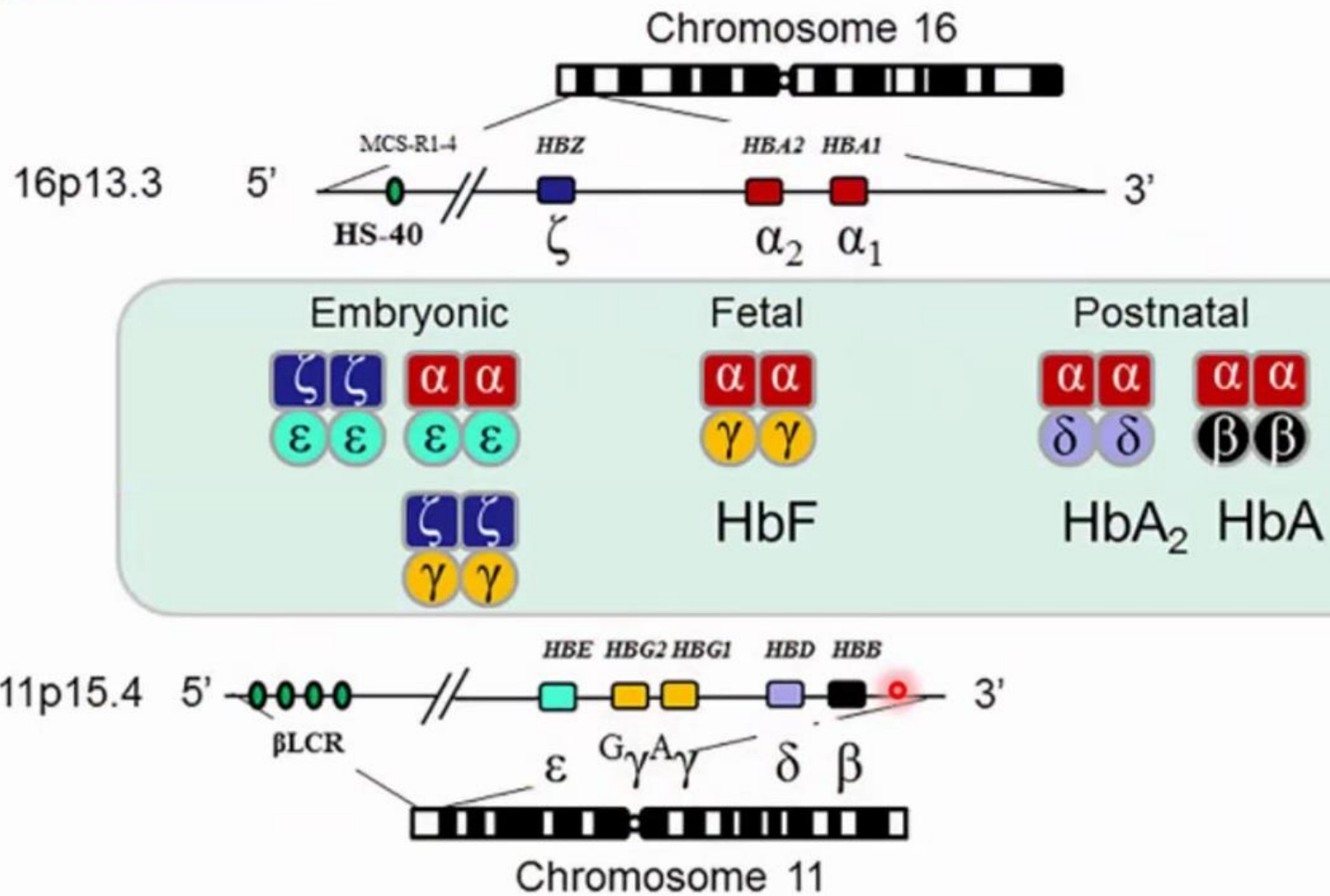
Khi sinh ra đời, tủy xương là cơ quan tạo máu chính.

Sự tổng hợp chuỗi  $\alpha$  khá hằng định trong giai đoạn bào thai cũng như sau sinh.

Tỉ lệ tổng hợp chuỗi  $\gamma$  trong giai đoạn bào thai khá cao trong giai đoạn bào thai tuy nhiên giảm dần sau sanh, thay vào đó là sự tổng hợp chuỗi  $\beta$  càng lúc càng tăng.

Sự kết hợp  $\alpha_2\beta_2$  tạo thành HbA1 – Hb trưởng thành ở trẻ sau sinh.





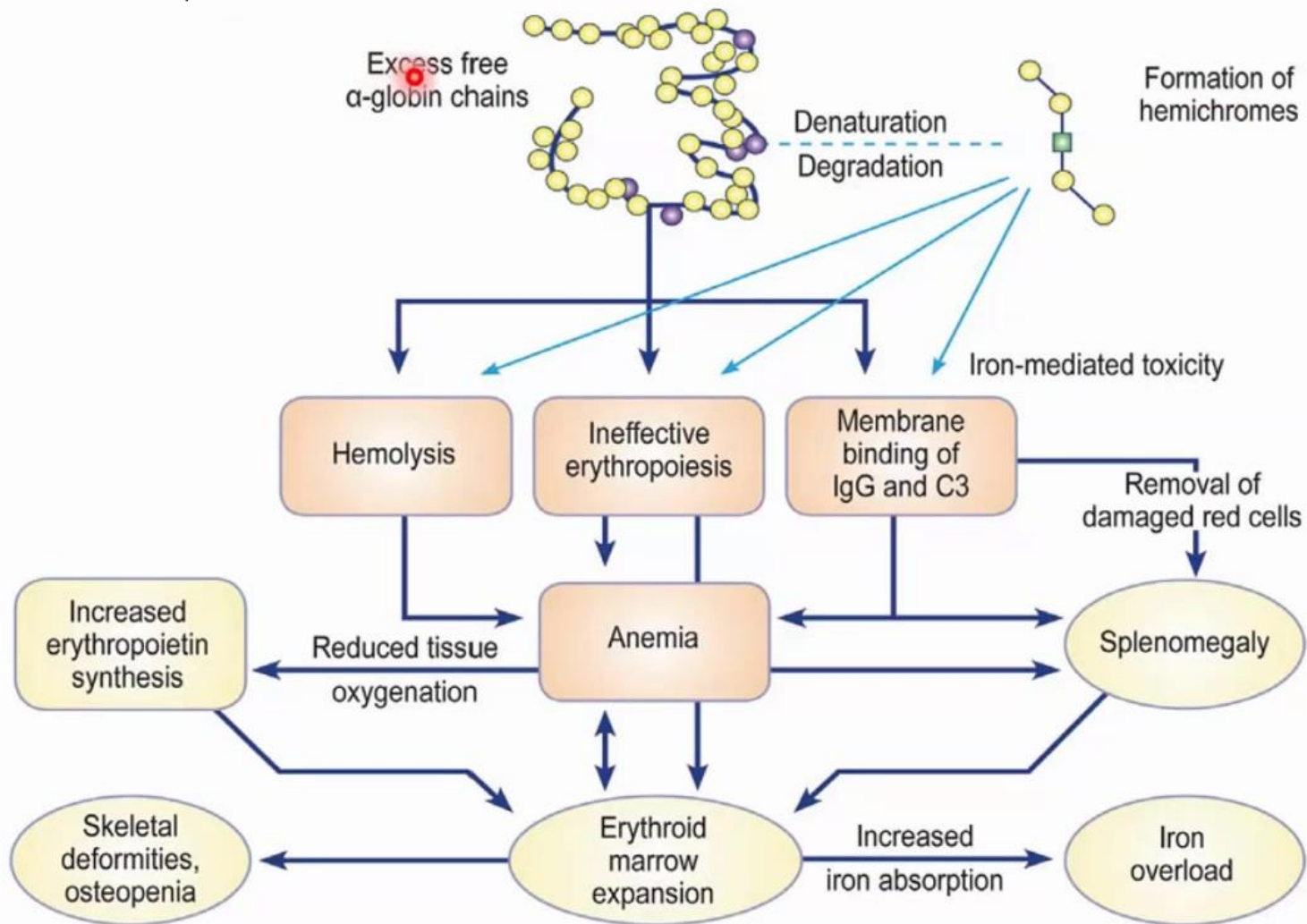
# ĐẠI CƯƠNG

Loại Hb	Cấu trúc	Sơ sinh	> 6 tháng
HbA <sub>1</sub>	$\alpha_2 \beta_2$	< 28%	95-97%
HbA <sub>2</sub>	$\alpha_2 \delta_2$	1,5-2%	1,5-2%
HbF	$\alpha_2 \gamma_2$	70%	< 2%

Giảm dần do sự giảm tổng hợp chuỗi  $\gamma$

Sau 6 tháng  
tỉ lệ khá  
hằng định.

# BỆNH SINH THALASSEMIA



Excess free  $\alpha$ -globin chains causes ineffective erythropoiesis and a variety of clinical sequelae. Primary disease processes are shown.

## Sơ đồ nói về cơ chế bệnh sinh của $\beta$ -Thalassemia

Giảm tổng hợp chuỗi  $\beta$

⇒ Tăng quá mức chuỗi  $\alpha$

⇒ Tích tụ thành hemichromes

⇒ Chuỗi  $\alpha$  dư thừa gây nên bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân  $\beta$ -Thalassemia

⇒ Bệnh nhân sẽ có biểu hiện của tán huyết: HC bị vỡ, tạo máu không hiệu quả, tổn thương màng tế bào

⇒ Từ đó gây nên tình trạng thiếu máu

⇒ Thiếu oxy mô ⇒ tăng tiết erythropoietin ⇒ kích thích tủy xương tạo máu ⇒ tủy xương càng lúc càng rộng ra, vỏ xương mỏng lại

⇒ Biến dạng xương có chức năng tạo máu.

⇒ Tăng tái hấp thu sắt tại đường ruột ⇒ Quá tải sắt

⇒ Tạo HC không hiệu quả ⇒ Tăng phá hủy + tăng sản xuất tại gan lách ⇒ Gan lách to



# LÂM SÀNG

Trên lâm sàng biểu hiện khá giống nhau, chủ yếu dựa vào kết quả xét nghiệm

- $\beta$ Thalassemia và  $\alpha$ Thalassemia thể ẩn hay thể nhẹ:

- ✓ Thường không có biểu hiện lâm sàng
- ✓ Hoặc chỉ thiếu máu nhẹ, gan lách to nhẹ
- ✓ Sinh hoạt bình thường

# LÂM SÀNG

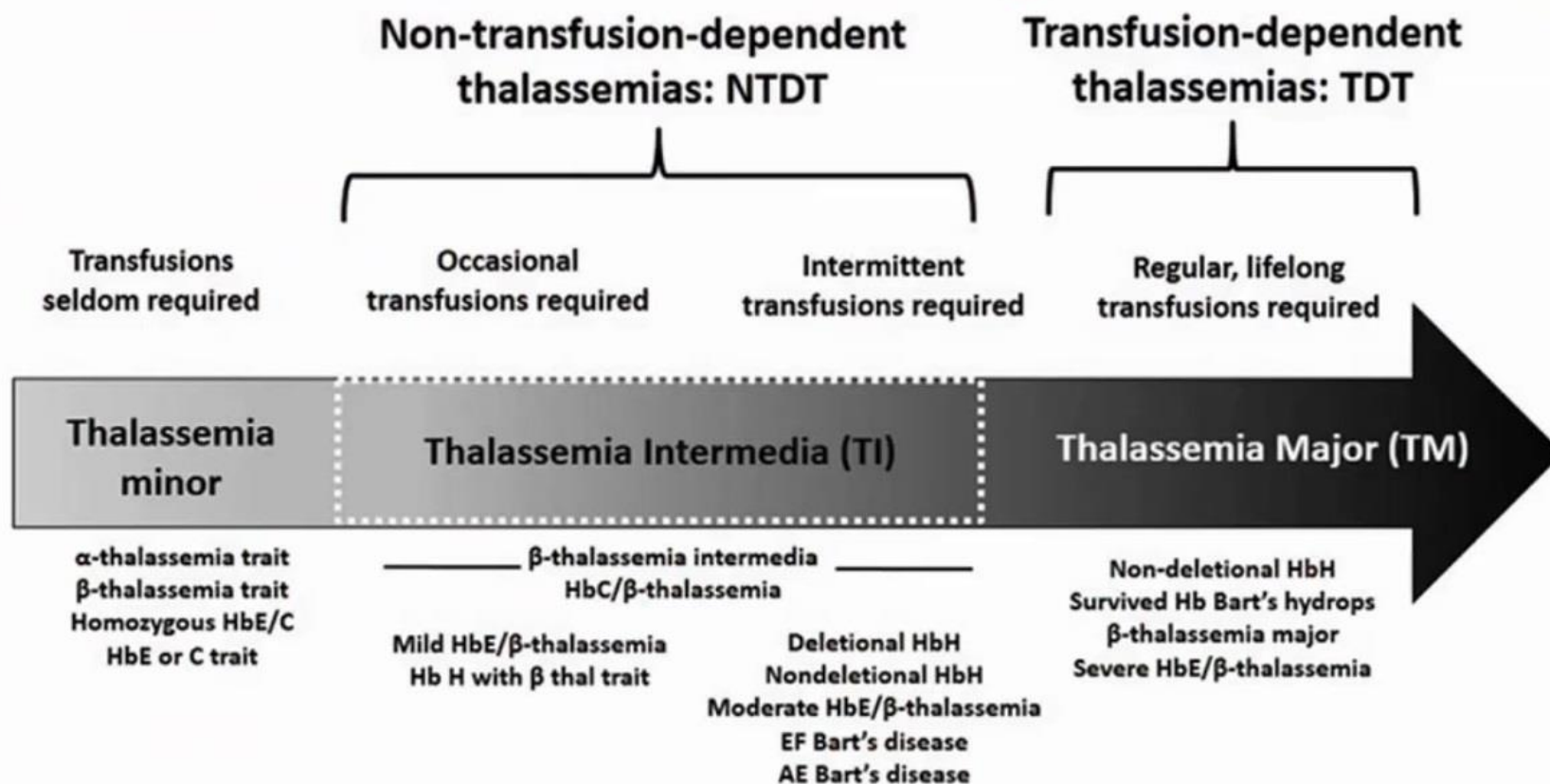
- $\beta$ Thalassemia thể trung bình và nặng (Cooley):

- ✓ Biểu hiện 3-6 tháng.
- ✓ Thiếu máu mạn: da niêm nhạt.
- ✓ Tán huyết mạn: vàng da, gan lách to, sạm da.
- ✓ Biến dạng xương: bướu trán, đỉnh, mũi tẹt, hàm trên hô, xương dễ gãy.
- ✓ Chậm phát triển thể chất.

# LÂM SÀNG

- $\alpha$ Thalassemia thể HbH ( $--/-\ \alpha$ ): lâm sàng giống thể Cooley.
- $\alpha$ Thalassemia thể nặng: Hb Bart ( $--/--$ )
  - ✓ Thiếu máu nặng và ngạt bào thai, phù nhau thai.
  - ✓ Sau sinh: thiếu máu nặng, suy tim, phù toàn thân, gan lách to và tử vong sau sinh.

# THALASSEMIA LỆ THUỘC TRUYỀN MÁU





Phân chia Thalassemia nhẹ/trung bình/nặng không quan trọng bằng xác định xem bn có lệ thuộc truyền máu hay không – quyết định các triệu chứng, biến chứng

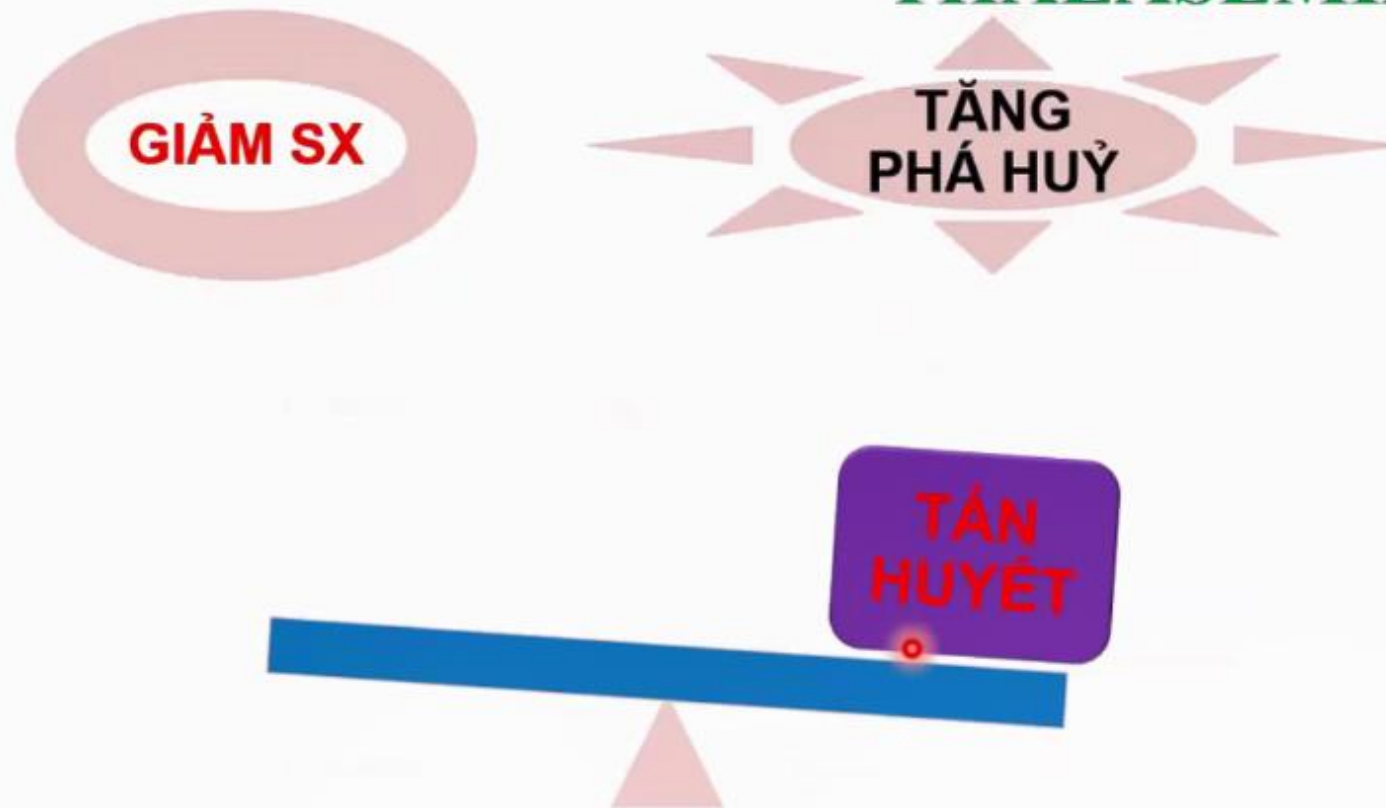
Do đó, phân thành 2 nhóm:

- Thalassemia không lệ thuộc truyền máu: Bn thường không cần truyền máu/thỉnh thoảng vào những giai đoạn cần thiết vd như cần phẫu thuật, dậy thì – giai đoạn ngắn.
- Thalassemia lệ thuộc truyền máu: bn cần truyền máu đều đặn, thường xuyên để duy trì cuộc sống bình thường – Thalassemia thể nặng.

# NGUYÊN NHÂN THIẾU MÁU



# NGUYÊN NHÂN THIẾU MÁU: THALASEMIA



# CẬN LÂM SÀNG

- Thiếu máu tán huyết:

- Huyết đồ: thiếu máu HC nhỏ nhược sắc.
- Phết máu: HC bia, mảnh vỡ HC, HC nhân...
- HC lưới tăng. RDW: thường không tăng.
- Bilirubin gián tiếp tăng, urobilin niệu nhiều.
- Sắt và ferritin tăng.

RDW thường tăng nhiều hơn trong TMTS, thường không tăng trong thalassemia

Tán huyết



TMTS > 13

THALASSEMIA < 13

◦

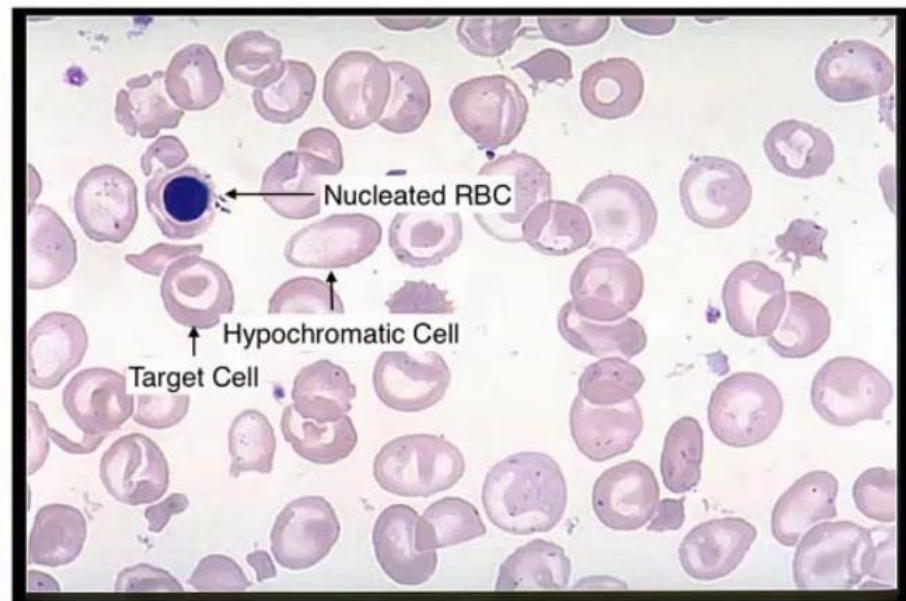
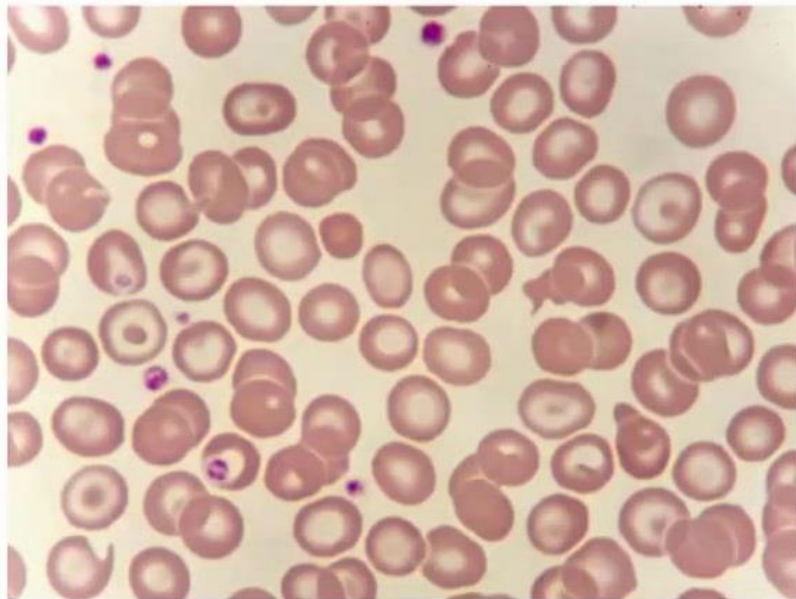
# MENTZER Index



MCV (FL)

RBC count (million/ $\mu$ L)

# PHẾT MÁU: THALASSEMIA



Bình thường vùng sáng trung tâm của HC khoảng 1/3 đường kính HC, trong trường hợp thalassemia vùng sáng trung tâm rộng ra.

HC hình bia.

HC nhân: tăng sinh HC ở tủy xương, phóng thích sớm ra ngoại biên.

# CẬN LÂM SÀNG

- Điện di Hb: HbA<sub>1</sub> giảm

HbA<sub>2</sub> tăng > 3%

HbF tăng 4% - 90%.

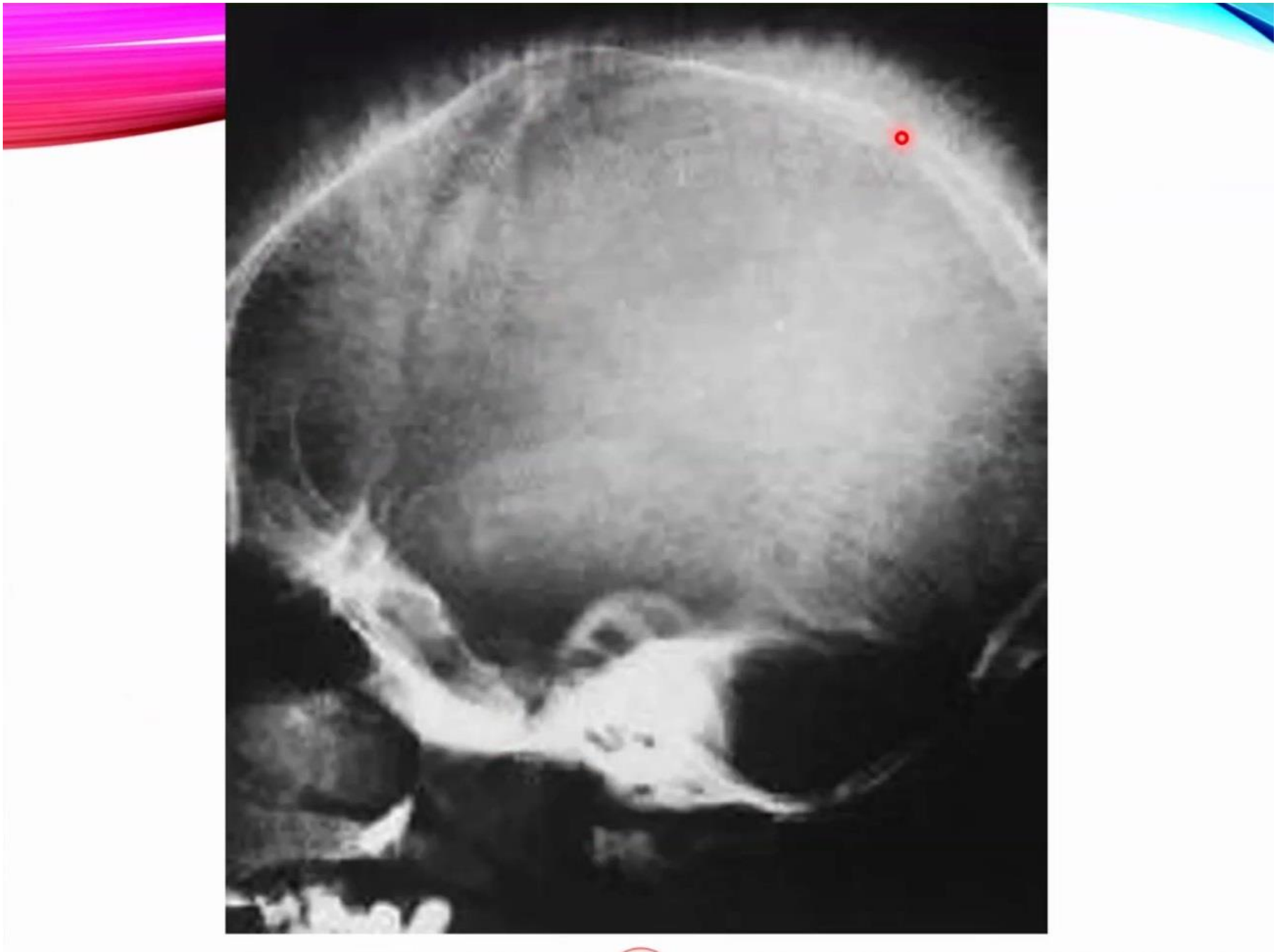
β Thal.

Hb Bart, Hb H: α Thal.

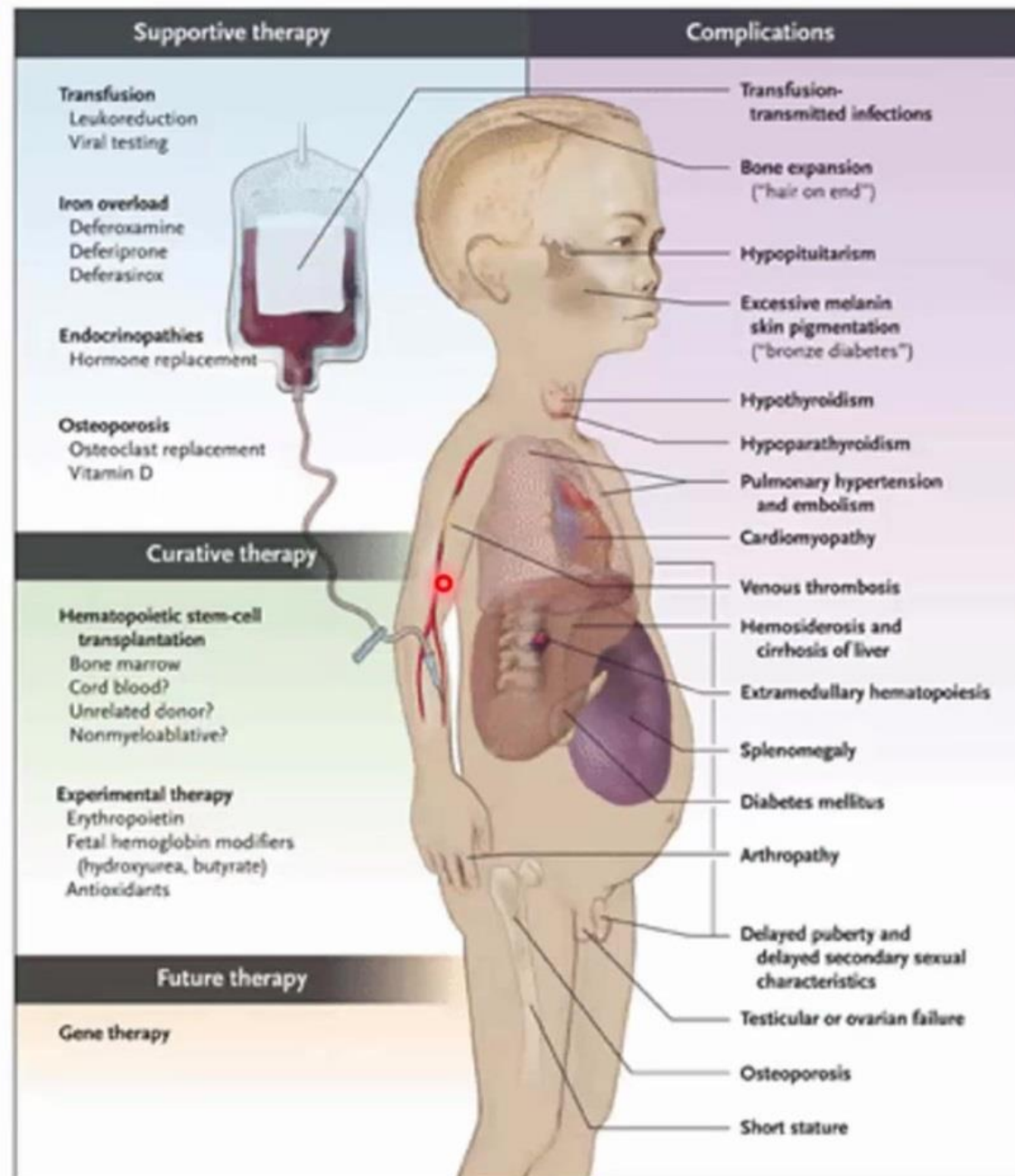
Kèm bệnh Hb như HbE.

- XQ xương sọ: hình bàn chải (nặng).

Do tăng tạo máu tại xương,  
tủy xương to ra, vỏ xương  
mỏng lại.







### **Bức tranh toàn cảnh của bn Thalassemia**

Thalassemia là bệnh lý thiếu máu tán huyết di truyền – bn phụ thuộc truyền máu để duy trì cuộc sống bình thường – bn đeo túi máu.

Thiếu máu kéo dài – tăng sản xuất ở tủy xương – vỏ xương mỏng lại, bản xương rộng ra – biến dạng xương – trán dô, mũi tẹt, xương hàm trên hô.

Biểu hiện của tình trạng tán huyết: gan to, lách to – tán huyết nội mô (có thể do tạo máu ngoài tủy).

Tán huyết, truyền máu nhiều lần, tăng tái hấp thu sắt – tăng lượng sắt trong cơ thể – quá tải sắt – tích tụ ở các cơ quan nội tạng: gan, lách, phổi, tim, thận, cơ quan nội tiết như tuyến giáp, tuyến tụy, tuyến yên – suy cơ quan nội tạng và nội tiết – cần điều trị quá tải sắt ở những bn lệ thuộc truyền máu.

# Điều trị

## Chế độ dinh dưỡng:

- Thal thể nhẹ: không cần hạn chế dinh dưỡng.
- Thal trung bình, nặng: hạn chế thức ăn nhiều sắt và tăng thức ăn ức chế hấp thu sắt. Nên uống trà, sữa, sữa chua trong những bữa ăn nhiều sắt. Để hạn chế hấp thu sắt
- Vitamin E: chất chống oxi hóa, giúp bảo vệ tim mạch.
- Trà và rượu vang đỏ có chứa flavonoid và chất chống oxi hóa tốt cho bệnh nhân Thal.

# Điều trị

## KHI NÀO CẦN TRUYỀN MÁU LẦN ĐẦU?

- Nồng độ hemoglobin < 7 g/dl, 2 lần cách 2 tuần.
- Nồng độ Hb > 7 g/dl nhưng có kèm theo dấu hiệu lâm sàng sau:
  - ✓ Biến dạng sọ mặt.
  - ✓ Chậm tăng trưởng, không tăng cân.
  - ✓ Gãy xương.
  - ✓ Biểu hiện tạo máu ngoài tủy: gan, lách to.

Loại trừ trường hợp bn đang có những bệnh lý tức thời gây giảm tổng hợp HC (nhiễm trùng, viêm)

# ĐIỀU TRỊ

- Điều trị thiếu máu:

- Truyền HC lỏng nâng Hb  $\geq 10\text{g/dl}$

1ml/kg HCL ..... Hct lên 1%

2ml/kg máu tp..... Hct lên 1%

Truyền trong 3-4h.

- Truyền máu tươi nếu chưa có HCL và bn cần truyền máu gấp.

Nếu dự trù bn có thể phải ghép tủy thì không truyền máu người nhà.

HC có thể tia xạ, lọc BC để hạn chế nguy cơ thải ghép về sau.

Mục tiêu truyền máu 10-12g/dl, tuy nhiên trong 1 số giai đoạn cần nhiều máu (vd dậy thì) có thể nâng lên 12-14g/dl.



## Điều trị

- **Thải sắt:**

Cần loại trừ trường hợp ferritin tăng do viêm.

- ✓ Chỉ định: trẻ > 3 tuổi và Ferritin > 1000 ng/ml.
- ✓ Thuốc: desferoxamin 30-40 mg/kg/ 8-12h ban đêm, TB, TDD, TTM.
- ✓ Độc tính: điếc (trẻ < 3 tuổi, liều > 50mg/kg), mù đêm, mù màu, đỏ nơi tiêm...

TÁC DỤNG	Desferrioxamine ( Desferal)	Deferiprone (Ferriprox®, Kelfer® )	Deferasirox ( Exjade)
Thời gian bán hủy	0,3 g		9-11g
Đường dùng	Tiêm dưới da 12giờ	Uống / 3 lần ngày	Uống 1 lần ngày
Liều dùng/ngày	25-50mg/kg/10-12 giờ	75mg/kg/ngày/ chia 3L	20- 30 mg/kg/ngày 1 L
Tuổi bắt đầu dùng	Trên 3 tuổi	Trên 10 tuổi (TIF)	Trên 2 tuổi (FDA)
Chỉ định dùng	10 – 20 lần truyền máu hay khi ferritin huyết thanh tăng trên 1000µg	10 – 20 lần truyền máu hay khi ferritin huyết thanh tăng trên 1000µg/	10 – 20 lần truyền máu hay khi ferritin huyết thanh tăng trên 1000µg/
Chống chỉ định	Sốt không rõ nguyên nhân	Có thai, giảm bạch cầu	Suy thận
Thời gian dùng/ tuần	5 ngày	Uống liên tục	Uống liên tục
Đường thải sắt	Tiểu, mật	Tiểu	Phân
Vitamine C uống	3mg/kg/U/ sau truyền	Không khuyến cáo	
Tác dụng điều trị	Giảm ferritin huyết tương Giảm ứ sắt ở tim, gan, Tăng thời gian sống	Giảm ferritin huyết tương Giảm ứ sắt ở tim, gan, Tăng thời gian sống	Giảm feritin huyết thanh Giảm sắt tim Giảm sắt gan
Độc tính	Đỏ da, ngứa, sốc phản vệ Yersinia enterocolitica Tổn thương thị giác, thính giác	Giảm bạch cầu đa nhân. Mất bạch cầu hạt Tổn thương thị giác, .. Tăng men gan	Rối loạn tiêu hóa Phát ban Tăng creatinine

# Điều trị

## • Cắt lách:

- ✓ Trẻ > 5 tuổi. Điều kiện cần
- ✓ Lách quá to dọa vỡ. Điều kiện đủ
- ✓  $\beta$ Thalassemia + HbE. Điều kiện cần
- ✓ Lách to cường lách ( giảm 3 dòng). Điều kiện đủ
- ✓ Lượng HCL > 250 ml/kg/năm. Điều kiện đủ
- ✓ Khoảng cách giữa 2 lần truyền < 3 tuần. Điều kiện đủ

Bn Thalassemia sau cắt lách vẫn còn biểu hiện của bệnh, chỉ có thể giảm được thời gian truyền máu chút ít. Do đó cắt lách không phải là lựa chọn tối ưu, chỉ cần thiết khi triệu chứng lâm sàng của lách quá nhiều. Sau cắt lách bn sẽ gặp nhiều nguy cơ biến chứng – nhiễm trùng, tăng đông.

## Điều trị

### • Biến chứng sau cắt lách:

- Nhiễm trùng: Phế cầu, HI, NMC.

Phòng ngừa: tuổi > 5tuổi, chủng ngừa trước cắt lách, uống PNC sau cắt lách đến 15 tuổi. Kháng sinh, phòng sốt rét khi cần.

- Tăng BC, TC. Điều trị: dùng Aspirin.

Điều trị khác: ghép tủy

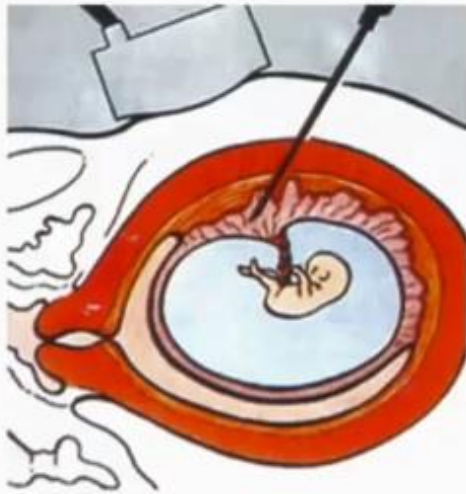
## THAM VẤN

- Điện di Hb cho các thành viên trong gia đình.
- Tư vấn trước lập gia đình. Khảo sát đột biến gen.
- Chẩn đoán trước sinh bằng cách khảo sát DNA bào thai.

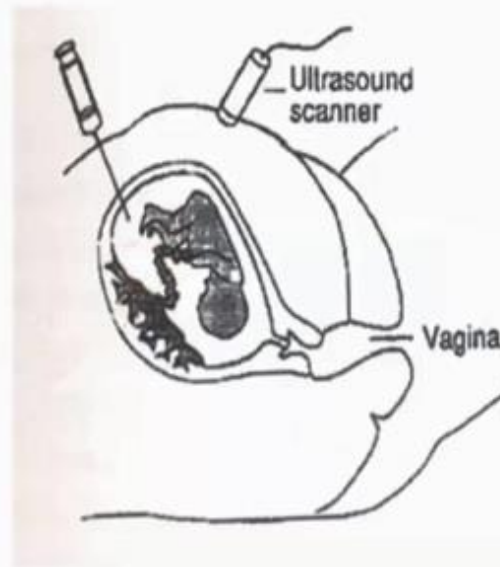


# CHẨN ĐOÁN TIỀN SANH

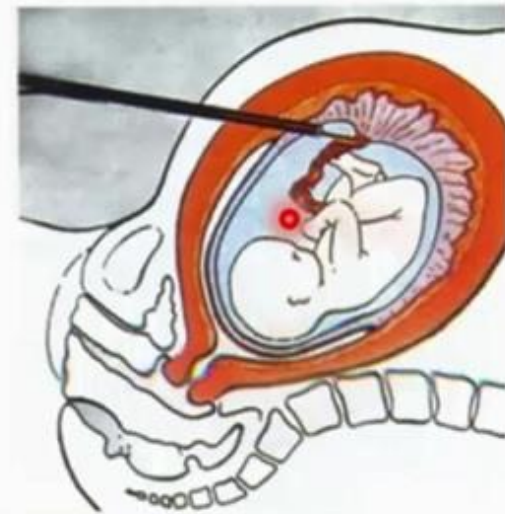
**Sinh thiết nhau thai**



**Chọc hút ối**



**Khảo sát máu cuống rốn**



# CHẨN ĐOÁN TIỀN SANH

Phương pháp	% Thành công	Tuần thai	Thời gian chẩn đoán	Biến chứng
Sinh thiết nhau thai	>99	>10 tuần	48 giờ	1%
Chọc ối	>99	>15 tuần	2-16 ngày	0.5-1%
Khảo sát máu cuống rốn	>95	>20 tuần	72h	2%