



BỆNH HEMOPHILIA

ĐỐI TƯỢNG: SVY4

TS.BS ĐÀO THỊ THANH AN
BỘ MÔN NHI- ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

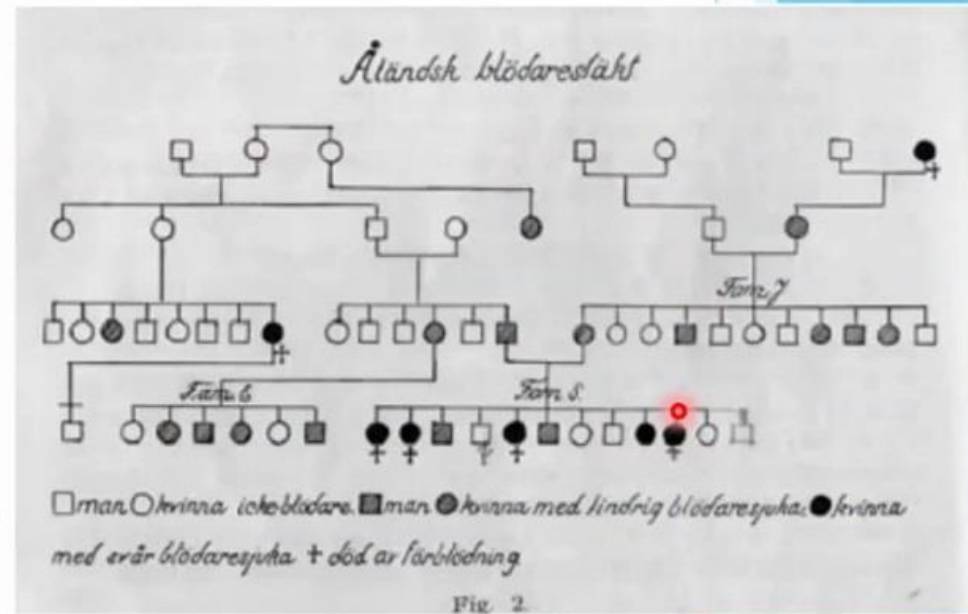
MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

- ▶ 1. Hiểu được đặc điểm chung của các bệnh thiếu hụt yếu tố đông máu di truyền.
- ▶ 2. Hiểu được 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.

ĐẶC ĐIỂM CỦA THIẾU YẾU TỔ ĐÔNG MÁU DI TRUYỀN

► 1. LỊCH SỬ BỆNH

Bệnh von Willebrand (vW): Bệnh được bác sĩ Erik Adolf von Willebrand người Phần Lan mô tả lần đầu năm 1926 với bệnh cảnh là bệnh nhân nữ trẻ bị chảy máu nhiều lần và xuất huyết khớp cổ chân; đến khi bệnh nhân 14 tuổi thì tử vong vì rong kinh kéo dài; tiền sử gia đình có 3 anh chị ruột bị chết vì xuất huyết



Bệnh xảy ra ở cả nam và nữ nên không liên quan đến NST giới tính mà là liên quan NST thường.

ĐẶC ĐIỂM CỦA THIẾU YẾU TỔ ĐÔNG MÁU DI TRUYỀN

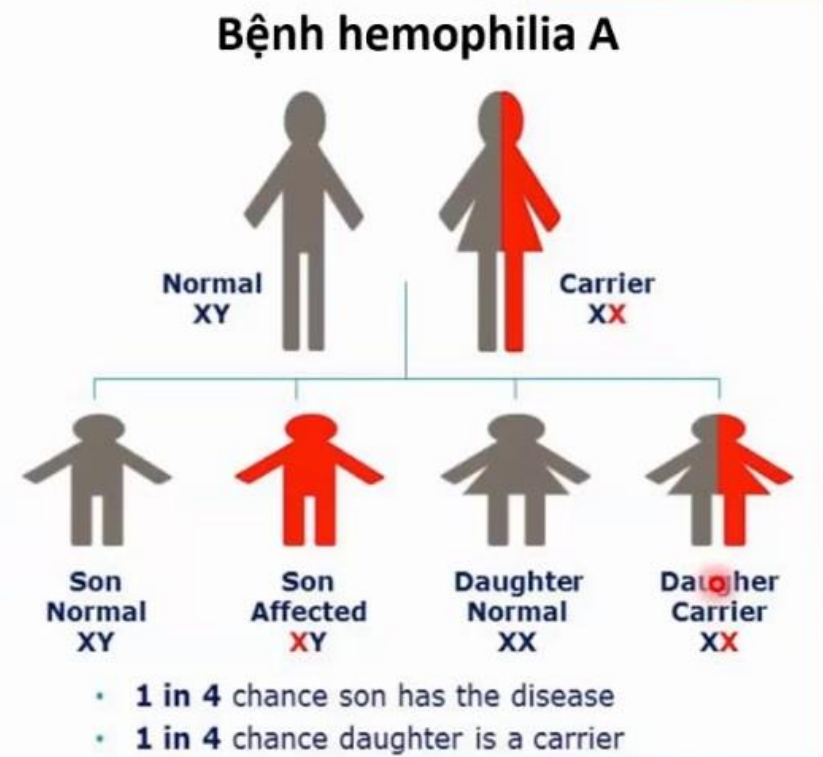
▶ 2. TÌNH HÌNH MẮC BỆNH:

- ▶ Trong số đó bệnh hemophilia và von Willebrand có tỉ lệ cao chiếm 95 -97% trong toàn thể bệnh thiếu hụt yếu tố đông máu di truyền.
- ▶ Bệnh hemophilia có 3 thể là hemophilia A (thiếu yếu tố VIII), hemophilia B (thiếu yếu tố IX) và hemophilia C (thiếu yếu tố XI).
- ▶ Hemophilia A có tần suất cao nhất là 1/5000 trẻ nam, hemophilia B là 1/30.000 trẻ nam.
- ▶ Trong số các bệnh nhân hemophilia, hemophilia A chiếm tỉ lệ 80-85%, hemophilia B chiếm 10-15%.

ĐẶC ĐIỂM CỦA THIẾU YẾU TỔ ĐÔNG MÁU DI TRUYỀN

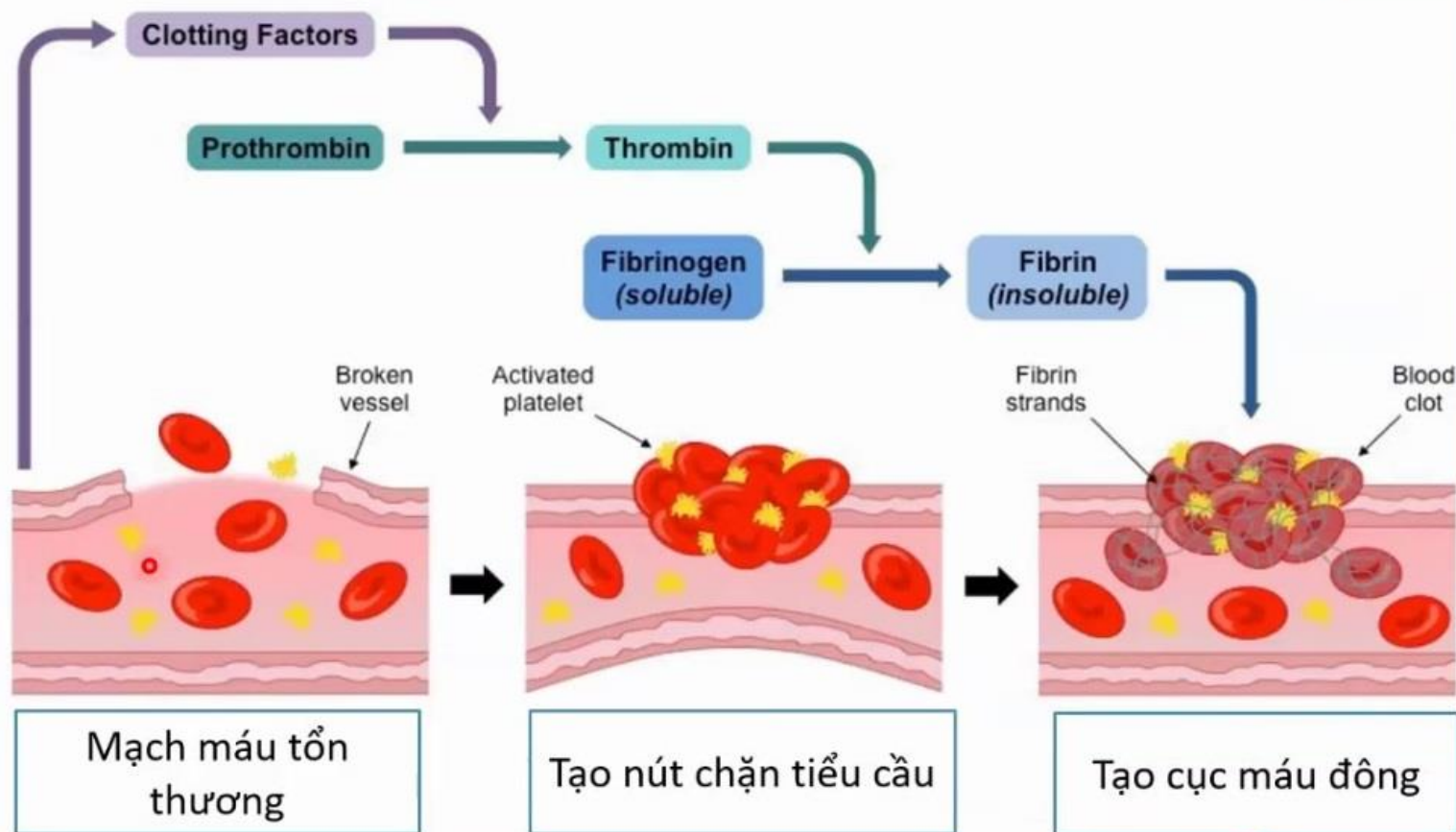
▶ 3. ĐẶC ĐIỂM DI TRUYỀN:

- ▶ Bệnh hemophilia A và B là bệnh di truyền kiểu lặn trên nhiễm sắc thể giới tính 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 có thể là đột biến điểm, chuyển đoạn hay đột biến sai nghĩa... làm giảm khả năng tổng hợp các yếu tố đông máu.
- ▶ Bé trai bị bệnh vì mang gen đột biến trên nhiễm sắc thể X từ mẹ truyền sang, nam bệnh sẽ không truyền bệnh cho con trai nhưng truyền 100% gen bệnh cho con gái.
- ▶ Hemophilia C di truyền lặn trên NST thường



Người con trai bị bệnh thừa hưởng gen lặn trên NST X từ mẹ và người mẹ này cũng có khả năng truyền gen bệnh cho con gái.

NHẮC LẠI CÁC GIAI ĐOẠN ĐÔNG CẦM MÁU

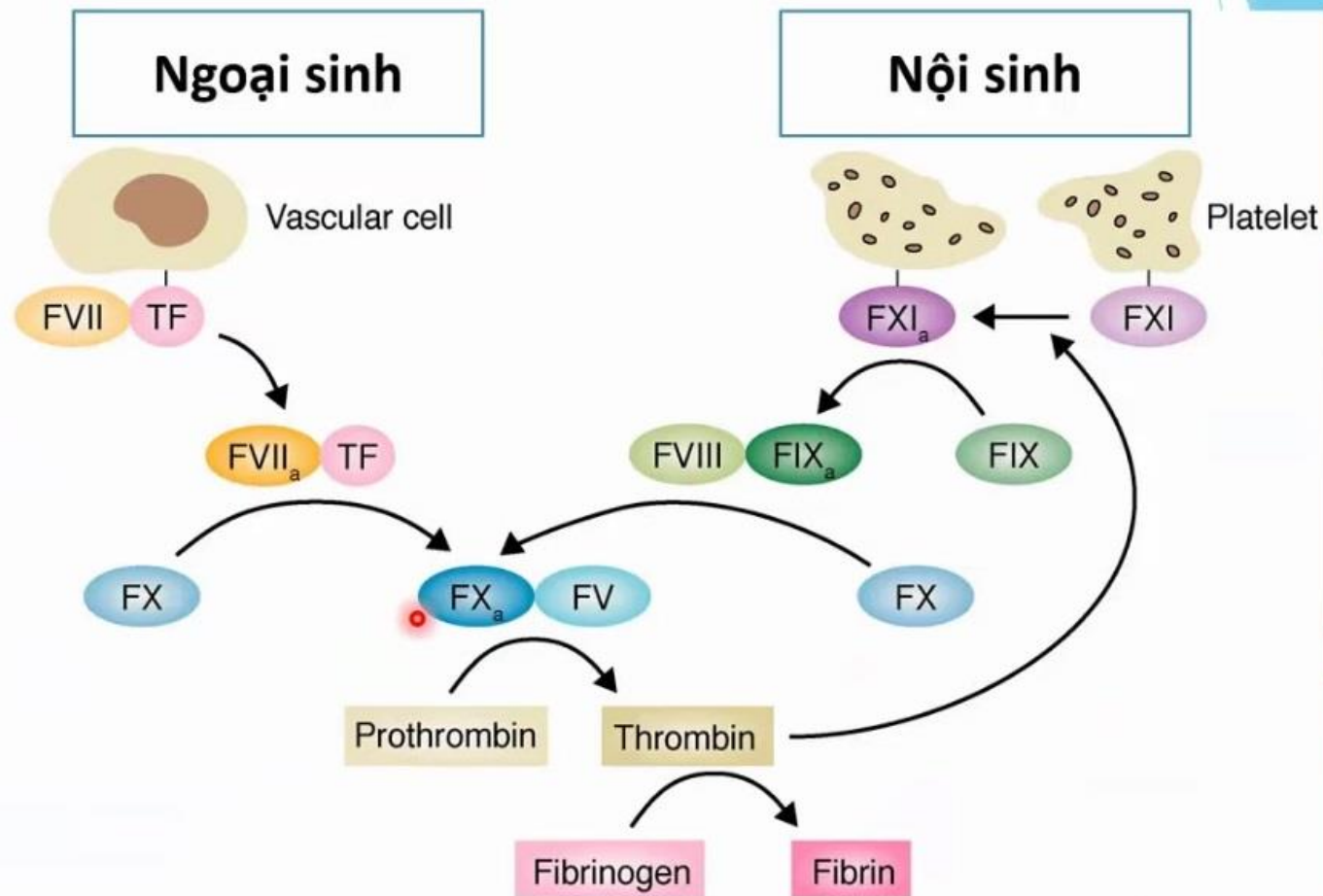


Đông cầm máu điển hình gồm 3 giai đoạn:

Giai đoạn đông cầm máu ban đầu (tạo nút chặn tiểu cầu) – Giai đoạn tạo cục máu đông – Giai đoạn tiêu sợi huyết.

Khi mạch máu bị tổn thương, dưới tác động của cơ chế thần kinh, mạch máu co lại (cơ chế co mạch tại chỗ) – hoạt hóa các yếu tố đông cầm máu ban đầu (tiểu cầu, vWF) – tạo thành nút chặn tiểu cầu ngăn dòng máu chảy – ca- tạo thành nút chặn tiểu cầu ngăn dòng máu chảy – cần có giai đoạn tạo cục máu đông: tạo mạng lưới fibrin để phủ lên cục tiểu cầu để làm bền vững nút chặn tiểu cầu – đông máu huyết tương gồm đông máu nội sinh và ngoại sinh.

NHẮC LẠI CÁC GIAI ĐOẠN ĐÔNG CẦM MÁU



Khi tế bào nội mạc bị tổn thương sẽ hoạt hóa yếu tố mô – hoạt hóa yếu tố VII \Rightarrow yếu tố VII_a. Phức hợp VII_a và yếu tố mô hoạt hóa yếu tố X \Rightarrow X_a. Phức hợp X_a và V kích hoạt chuyển Prothrombin \Rightarrow Thrombin – yếu tố quyết định chuyển Fibrinogen \Rightarrow Mạng lưới Fibrin bao phủ các cục máu đông. Thrombin cũng là chất xúc tác XI \Rightarrow XI_a. XI_a hoạt hóa IX \Rightarrow IX_a, sau đó VIII \Rightarrow VIII_a, X \Rightarrow X_a sau đó quay lại kết hợp với V để hoạt hóa Prothrombin \Rightarrow Thrombin và sản phẩm cuối cùng là mạng lưới Fibrin.

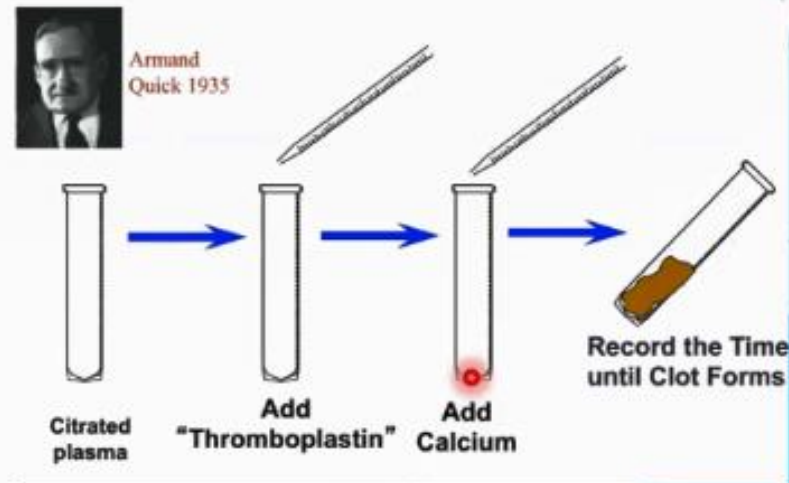
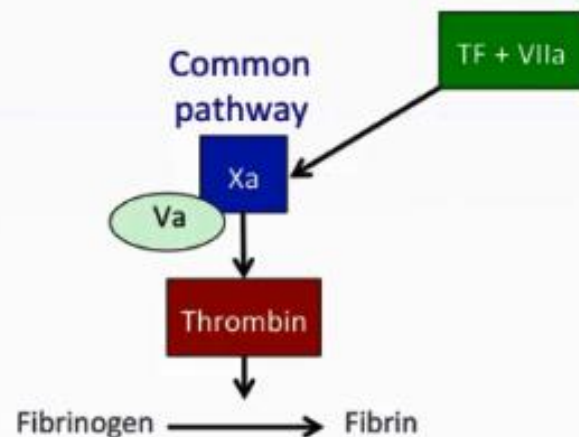
XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ ĐÔNG MÁU HUYẾT TƯƠNG

Thời gian PT: Khảo sát chuỗi các yếu tố đông máu VII, X, V, II, I.

Bình thường 11 – 13 giây.

Bệnh lý: Dài hơn chứng 2 giây.

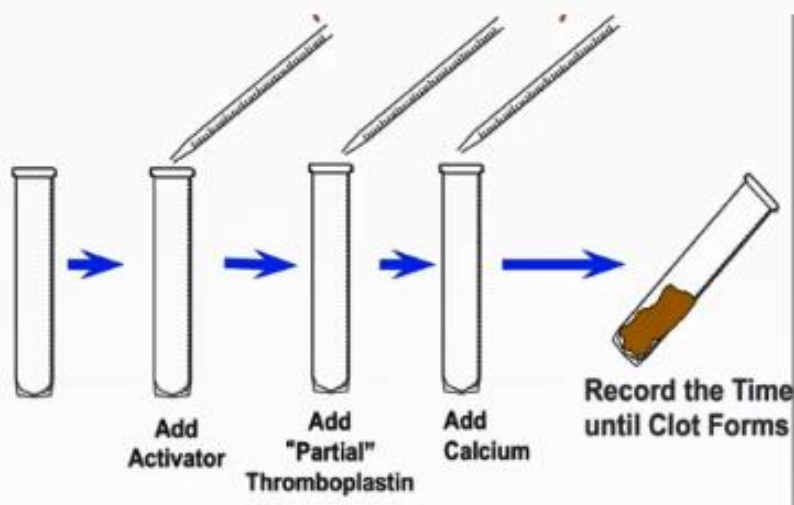
PT dài khi một trong các yếu tố VII, X, V, II, I giảm < 30% hay khi fibrinogen < 100mg/dL



Khảo sát con đường đông máu ngoại sinh và con đường chung.

XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ ĐÔNG MÁU HUYẾT TƯƠNG

Thời gian aPTT:



aPTT bình thường: 26-35 giây

Ở trẻ sơ sinh đủ tháng: 30-54 giây

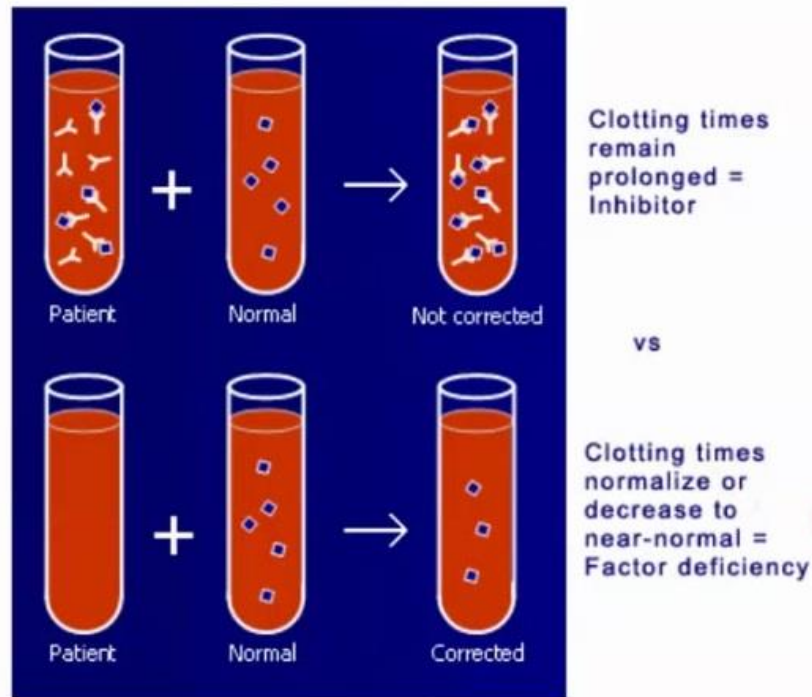
Bệnh lý: aPTT dài khi hơn chứng 8 – 15 giây.

aPTT dài khi bất kỳ yếu tố đông máu giảm <30% nồng độ

Khảo sát con đường đông máu nội sinh. Ở trẻ sơ sinh đủ tháng kéo dài hơn người bình thường.

XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ ĐÔNG MÁU HUYẾT TƯƠNG

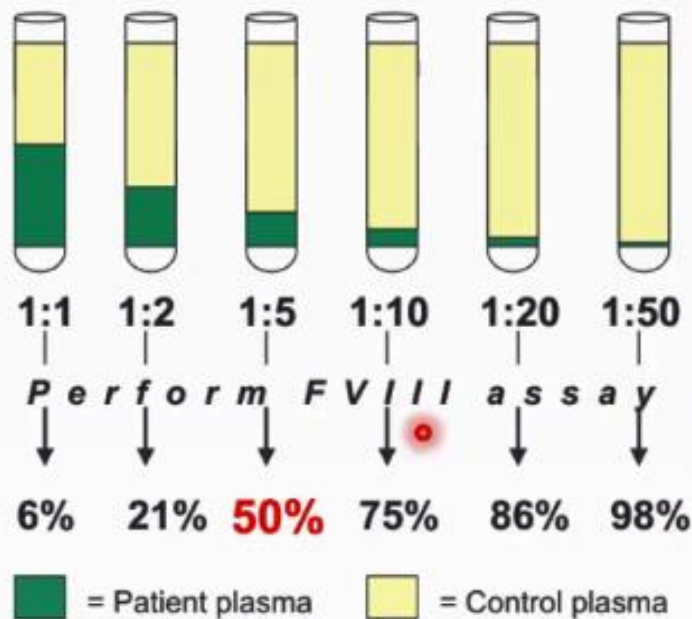
Thời gian aPTT hỗn hợp



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 lập lại việc đo aPTT
 - aPTT hh bình thường: giảm yếu tố đông máu đơn thuần
 - aPTT hh dài: có chất ức chế

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



Reciprocal
of dilution at
which 50%
of normal
FVIII activity
is observed

$$\frac{1}{1/5}$$

Inhibitor Titer
= 5 BU

Một đơn vị Bethesda được định nghĩa là 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

Ở ống nghiệm pha loãng 1:5 lượng yếu tố VIII của bệnh nhân chỉ còn 50% thì theo quy ước ống nghiệm này có 1 đơn vị Bethesda

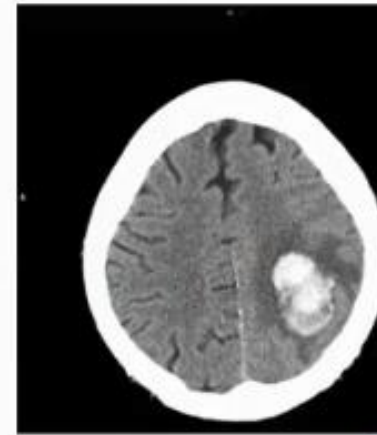
⇒ Vậy bn có lượng chất ức chế là $1 \times 5 = 5$ đơn vị Bethesda (do đã pha loãng 5 lần)

⇒ Dùng để tính được lượng chất ức chế trong máu bn để có xử trí điều trị thích hợp

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG HEMOPHILIA

► Đặc điểm lâm sàng:

- Rất dễ bị xuất huyết
- Thể hemophilia nặng thường phát hiện bị xuất huyết khi trẻ phát triển vận động như tập đi, tập chạy.
- Thể hemophilia nhẹ thường phát hiện bệnh sau khi bị chấn thương hay phẫu thuật.
- Mức độ nặng của bệnh tương ứng với mức độ yếu tố đông máu.
- Vị trí xuất huyết thường bị là xuất huyết khớp và cơ.



BIỂU HIỆN LÂM SÀNG HEMOPHILIA

Xuất huyết nặng	Xuất huyết nguy kịch
Khớp, Cơ trong sâu (cơ iliopsoas, cơ bắp chân, cánh tay) Niêm mạc miệng, nướu, mũi và tiết niệu sinh dục	Nội sọ Cổ, họng Tiêu hóa

Vị trí xuất huyết	Tần số %
Khớp Thường nhất: khớp cổ chân, gối, khuỷu Ít hơn: khớp vai, cổ tay, hông	70-80
Cơ	10-20
Các vị trí khác	5-10
Hệ thần kinh trung ương	< 5

Cơ iliopsoas: cơ thắt lưng chậu. XH cơ có thể gây ra chèn ép khoang nếu không được xử trí kịp thời.

XH nội sọ gây chèn ép, tăng áp lực nội sọ. XH cổ họng nếu không được can thiệp kịp thời sẽ chèn ép đường hô hấp.

XH đường tiêu hóa nguy kịch do khó can thiệp

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG HEMOPHILIA

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

CHẨN ĐOÁN HEMOPHILIA

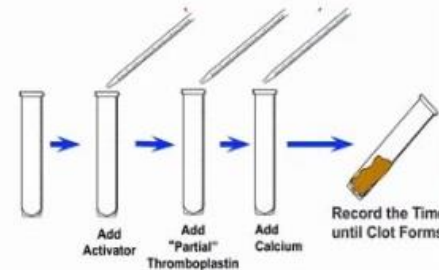
1. Bệnh sử



2. Tiền sử gia đình



3. Các xét nghiệm CLS



1. Hỏi bệnh sử

Bệnh sử dễ XH, chảy máu.

XH từ khi nào, vị trí nào, cơ quan nào. Lưu ý những cơ quan không thể thấy được: tiêu hóa, não, sinh dục, tiết niệu.

VD xuất huyết tiêu hóa: đi tiêu, tính chất phân

Tiết niệu: màu sắc nước tiểu

Triệu chứng tăng áp lực nội sọ, rối loạn tri giác

2. Tiền sử

Tiền căn gia đình bị xuất huyết

Người nam bên họ mẹ hay cả nam cả nữ

3. Các xét nghiệm CLS

Đánh giá bn thuộc thể thiếu yếu tố đông máu di truyền hay mắc phải để có hướng xử trí phù hợp

Hemophilia: tiền sử có người nam bên họ ngoại (cậu, em họ nam) bị bệnh, tuy nhiên có khoảng 30% không có tiền căn do có thể là lần đầu bị đột biến.

CLS hemophilia: đông máu toàn bộ, loại trừ giảm tiểu cầu – PT bình thường, Fibrinogen bình thường, số lượng TC bình thường, aPPT kéo dài.

Định lượng yếu tố đông máu – nếu là nam – định lượng yếu tố VIII, IX trước sau đó mới đến yếu tố XI – để tìm nguyên nhân gây rối loạn đông máu.

Cần dựa trên đặc điểm lâm sàng để định hướng là rối loạn đông máu ban đầu hay đông máu huyết tương để định hướng cls.

CHẨN ĐOÁN HEMOPHILIA

Đặc điểm	RLCMBĐ	RLĐMHT
Khởi phát	Tự nhiên hay chấn thương	Thường sau chấn thương
Dạng XH	Chấm , vết, mảng bầm máu	Tụ máu, mảng bầm lớn
Vị trí XH	Da, niêm mạc hiếm nội tạng	Khớp , cơ, nội tạng
Cách cầm máu	Chèn gòn gạc	Truyền YTĐM

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HEMOPHILIA

- ▶ Giảm yếu tố IX sinh lý: trẻ sơ sinh đến 3 tháng đầu tiên có nồng độ FIX thấp (<50%), tương tự như các protein lệ thuộc vitamin K, do hệ γ -glutamylcarboxylase chưa phát triển.
- ▶ Thiếu yếu tố IX thứ phát sau bệnh gan, thiếu vitamin K.
- ▶ Hemophilia C: nữ, giảm yếu tố XI, hay bị chảy máu da niêm.
- ▶ Bệnh thiếu V và VIII nhẹ (mức độ VIII là 5-20%). Xem bệnh thiếu yếu tố đông máu hiếm
- ▶ Bệnh von Willebrand

Nếu bé có định lượng yếu tố IX trước 3 tháng tuổi thì sau 3 tháng tuổi cần định lượng lại để có giá trị chính xác.

Thiếu vitamin K liên quan yếu tố II, VII, IX, X.

Bệnh von Willebrand: bệnh lý hiếm gặp trong bệnh viện tuy nhiên tỉ lệ lưu hành cao, lâm sàng tương tự hemophilia – bn nữ có biểu hiện như hemophilia cần hỏi lại tiền căn gia đình có người thân bị bệnh tương tự, mẹ bị băng huyết sau sanh hay không để có xử trí điều trị thích hợp.

BIẾN CHỨNG CỦA BỆNH HEMOPHILIA

- Tùy thuộc vào vị trí xuất huyết, cách can thiệp điều trị.
- XH khớp: Viêm bao hoạt dịch và huỷ khớp: teo cơ, biến dạng khớp
- Xuất hiện chất ức chế (inhibitor) sau khi tiếp xúc với yếu tố thay thế

Xuất hiện chất ức chế - biến chứng thường gặp

Chất ức chế - bản chất là IgG. Ở bn hemophilia A thể nặng tỉ lệ biến chứng này lên đến 20-30%, do đó cần lưu ý những bn hemophilia thể nặng nhập viện điều trị mà đáp ứng lâm sàng và mức độ điều trị không tương ứng thì nên tầm soát những chất ức chế xuất hiện trong huyết tương bn – aPPT hỗn hợp và nghiệm pháp Bethesda

ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA

- ▶ ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT CẤP
- ▶ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG



ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT CẤP- HEMOPHILIA

- ▶ Nên chọn đúng yếu tố thiếu hụt để bù, hạn chế các chế phẩm máu thông thường để giảm biến chứng do truyền máu.
- ▶ Khi có xuất huyết cấp cần bù yếu tố thiếu hụt càng sớm càng tốt dù chưa xác định chẩn đoán đầy đủ. Cần lưu ý các dấu hiệu báo động sớm như cảm giác lạ nơi sẽ xuất huyết. Lưu ý xuất huyết ở những vị trí nguy hiểm như: đầu, cổ, hô hấp, tiêu hóa.
- ▶ Cần điều trị tại chỗ (cầm máu) trong khi bù yếu tố thiếu.
- ▶ Tập vật lý trị liệu như vận động cơ khớp nhẹ nhàng ngay sau giảm triệu chứng sưng đau.
- ▶ Tránh dùng các thuốc ảnh hưởng chức năng tiểu cầu như aspirin hay các thuốc kháng viêm non steroides

Cần chọn chế phẩm tinh khiết, cô đặc để giảm biến chứng do truyền nhiều chế phẩm vào bn.

Bồi hoàn: chưa xác định được bệnh – truyền huyết tương tươi đông lạnh

Vật lý trị liệu – tránh bị cứng khớp

ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT CẤP- HEMOPHILIA

- ▶ Chế phẩm điều trị: huyết tương tươi, kết tủa lạnh, yếu tố đông khô, yếu tố tái tổ hợp
 - ▶ Xác định mức độ cần đạt.
 - ▶ Công thức tính:
 - ▶ FVIII cần bù = cân nặng (kg) x (VIII cần đạt) x 0,5
 - ▶ FIX cần bù = cân nặng (kg) x (IX cần đạt).
 - ▶ Thời gian lặp lại liều truyền: thời gian bán hủy, hoạt tính sinh học
- ▶ Điều trị hỗ trợ: DDAVP (Desmopressin), thuốc chống tiêu sợi huyết
- ▶ Giảm đau tại chỗ.
- ▶ Biện pháp vật lý. RICE

Xác định mức độ cần đạt dựa vào vị trí xuất huyết và diễn tiến xuất huyết.

Desmopressin: hormon kháng lợi niệu – phóng thích yếu tố VIII nhiều hơn 2 – 4 lần. Thuốc chống tiêu sợi huyết: dùng cho bn xuất huyết niêm mạc – làm bền vững cục máu đông.

Giảm đau tại chỗ: bn xuất huyết khớp – dùng thuốc giảm đau tại chỗ. RICE: băng ép, chường lạnh, kê cao chân.

ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT CẤP- HEMOPHILIA

Hình thức xuất huyết (XH)	Hemophilia A		Hemophilia B	
	Mức độ cần đạt (IU/dL ⁻¹)	Thời gian truyền (ngày)	Mức độ cần đạt (IU/dL ⁻¹)	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
XH cơ thắt lưng chậu, cơ sâu có dấu thần kinh mạch máu bị chèn ép	20-40 10-20	3-5, đôi khi lâu hơn để dự phòng	15-30 10-20	3-5, đôi khi lâu hơn để dự phòng
Khởi đầu Duy trì		thứ phát lúc tập VLTL		thứ phát lúc tập VLTL

ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT CẤP- HEMOPHILIA

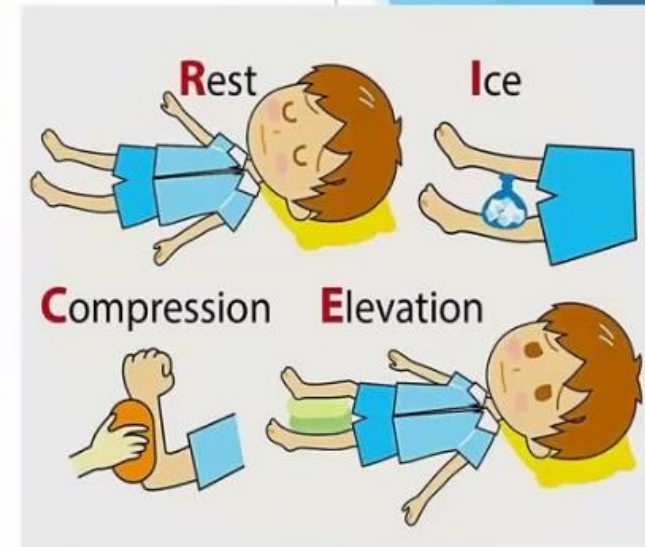
Hình thức xuất huyết (XH)	Hemophilia A		Hemophilia B	
	Mức độ cần đạt (IU/dL ⁻¹)	Thời gian truyền (ngày)	Mức độ cần đạt (IU/dL ⁻¹)	Thời gian truyền (ngày)
XH họng và cổ Khởi đầu Duy trì	30-50 10-20	1-3 4-7	30-50 10-20	1-3 4-7
	30-50 10-20	1-3 4-7	30-50 10-20	1-3 4-7
XH tiêu hóa Khởi đầu Duy trì	30-50 10-20	1-3 4-7	30-50 10-20	1-3 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 20-50		40-80 20-50	
		1-5, tùy loại PT		1-5, tùy loại PT

ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT CẤP- HEMOPHILIA

Giảm đau

Các bước	Giảm đau
1	Paracetamol /acetaminophen
2 (Khi bước 1 không hiệu quả)	A. Thuốc ức chế men cyclooxygenase-2: COX-2 (celecoxib, meloxicam, nimesulide...) HAY B. Paracetamol + codeine (3-4 lần ngày) HAY C. Paracetamol/acetaminophen + tramadol (3-4 lần ngày)
3 (Khi bước 2 không hiệu quả)	Morphin: dùng morphin phóng thích chậm. Tăng liều morphin phóng thích chậm nếu phải dùng morphin tác dụng nhanh trên 4 lần trong ngày

RICE



Thận trọng khi dùng morphin ở trẻ em.

ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG

- Dự phòng tiên phát
- Dự phòng thứ phát
- Dự phòng trước phẫu thuật, thủ thuật: liên chuyên khoa
- Hướng dẫn chăm sóc răng miệng, khám nha khoa định kỳ.
- Phát thẻ định bệnh.
- Chứng ngừa đầy đủ.

Phối hợp liên chuyên khoa: giữa bs huyết học và bs phẫu thuật – nâng nồng độ yếu tố đông máu lên phù hợp trong và sau phẫu thuật.

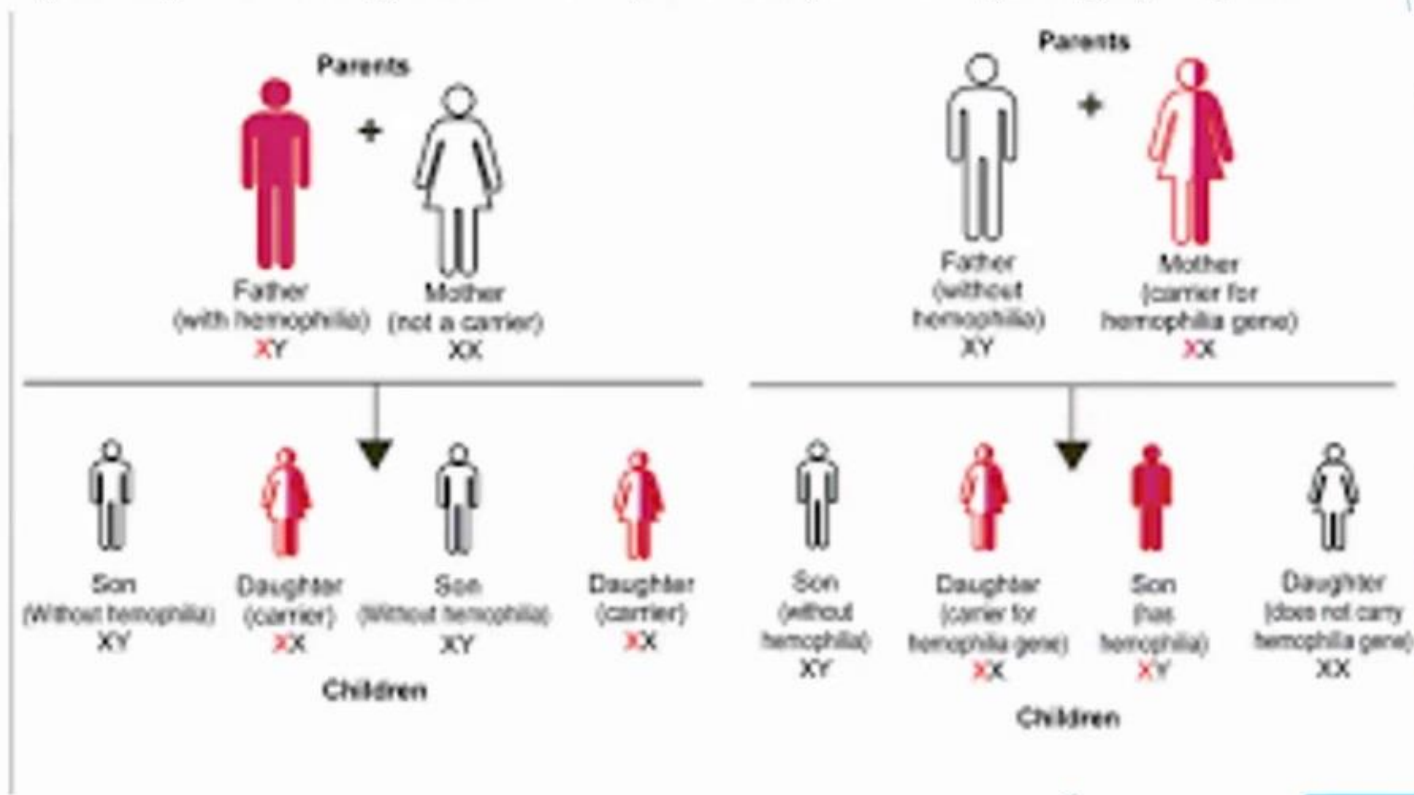
Thể nặng: cần dự phòng tiên phát – thứ phát để ngăn ngừa biến chứng – cần chương trình quốc gia, nguồn lực, phương tiện để chăm sóc, hỗ trợ bn.

Phát thẻ định bệnh và theo dõi tại trung tâm điều trị hemophilia. Chứng ngừa theo chương trình tiêm chủng. Cần chú ý vaccine như viêm gan vì bn có thể truyền máu nhiều lần – mỗi 1, 2 năm cần tầm soát HIV, viêm gan...

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



Để xác định người mang gen bệnh và tránh truyền gen bệnh cho thế hệ sau.

Với gia đình có người nam bị hemophilia khi kết hôn sẽ truyền 100% cho con gái. Khi có mẹ mang gen bệnh sẽ có 50% con gái mang gen bệnh và 50% con trai bị bệnh. Khi có người thân trong gia đình bị hemophilia cần xem lại sơ đồ phả hệ, tư vấn xét nghiệm cho người thân trong gia đình.

Nếu định lượng chưa xác định rõ ràng bn có bệnh hay không thì là SHPT.

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

Siêu âm... ở người mẹ đã có con bị hemophilia.

TÓM TẮT

- 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.