

BỆNH HEMOPHILIA

ThS.BS NGUYỄN THỊ MAI LAN
BỘ MÔN NHI



MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Hiểu được cơ chế bệnh sinh của bệnh hemophilia.
2. Mô tả được đặc điểm lâm sàng bệnh Hemophilia.
3. Kể được các xét nghiệm chẩn đoán bệnh Hemophilia.
4. Hiểu và điều trị được bệnh Hemophilia.
5. Liệt kê được các biện pháp phòng bệnh và chăm sóc sức khỏe ban đầu.

ĐỊNH NGHĨA

1. ĐỊNH NGHĨA: Hemophilia là bệnh ưa chảy máu.
2. PHÂN LOẠI BỆNH HEMOPHILIA:
 1. Hemophilia A : do thiếu yếu tố VIII
 2. Hemophilia B(b.Christmas): do thiếu yếu tố IX.
 3. Hemophilia C (b. Rosenthal): do thiếu yếu tố XI.

A, B hay C là người ta xếp theo time tìm ra bệnh. Hemophilia A được tìm ra trước rồi tìm ra B rồi C.

Hemophilia A, B: di truyền dọc trên NST giới tính X. Chỉ có nam bị bệnh, nữ chỉ truyền bệnh.

Hemophilia C: Di truyền lặn trên NST thường --> cả nam và nữ đều bị bệnh

Injury Occurs

- 1 Injury to blood vessel results in bleeding.



- 2 Vessel constricts and clotting factors are activated.



Normal

- 3 Along with other substances, clotting factor VIII causes a strong platelet plug to form.



- 4 A stable fibrin clot forms over the platelet plug as a final seal on the injury, and the bleeding stops.



Hemophilia A

- 3 Lack of clotting factor VIII causes a weak platelet plug to form.



- 4 Incomplete and/or delayed fibrin clot allows bleeding to continue.



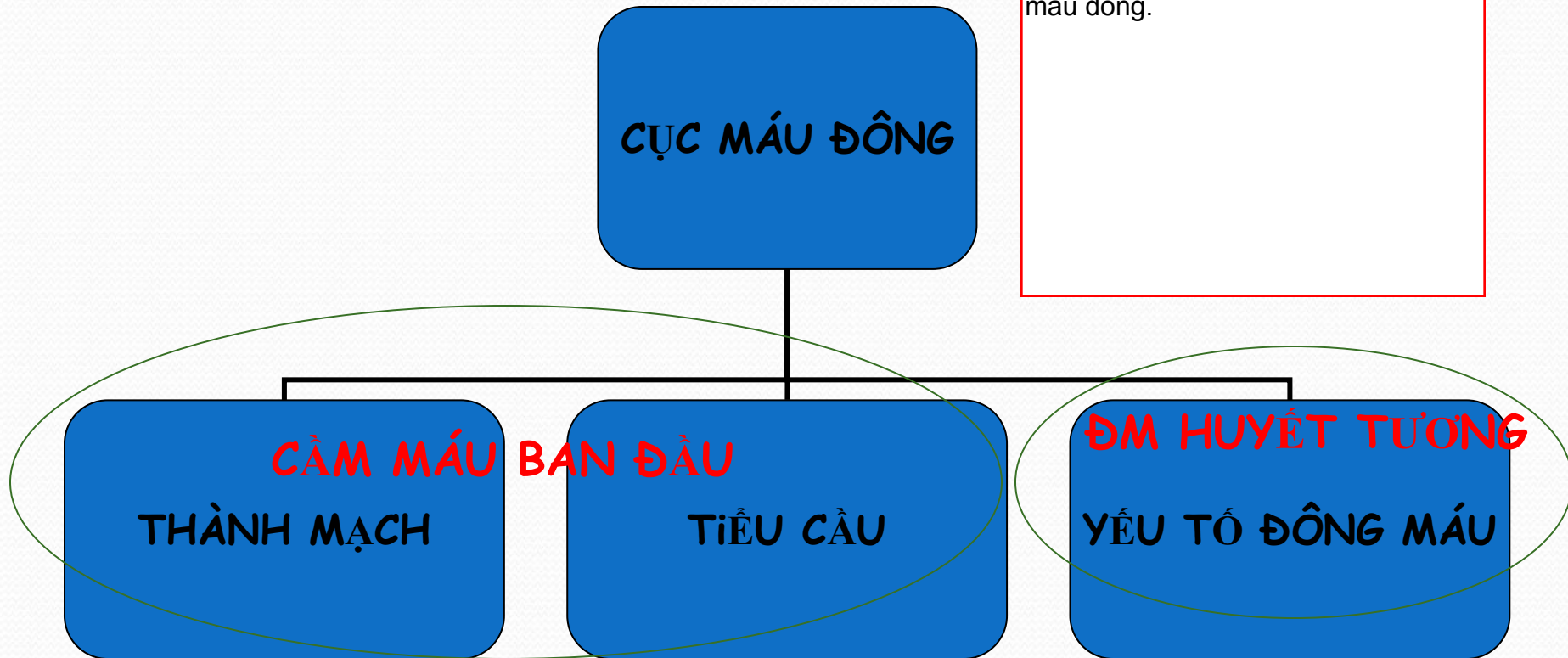
DỊCH TỄ

1. Tỷ lệ mắc bệnh Hemophilia theo WHO 1/10000-1/15000 dân
1. Bệnh Hemophilia A chiếm 80% bệnh Hemophilia.
2. Bệnh Hemophilia B chiếm 10-15%.
3. Bệnh Hemophilia C chiếm 5%.
2. Dân tộc: nhiều dân tộc bị, tuy nhiên người Trung hoa và Phi châu: hiếm.
3. Giới :
 1. Hemophilia A và Hemophilia B : nam.
 2. Bệnh Hemophilia C: nam & nữ.

NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ

Đông máu trong cơ thể có 3 giai đoạn

- GD 1: Giai đoạn cầm máu ban đầu(gd cầm máu sơ khởi) gồm thành mạch và tiểu cầu
- GD 2: đông máu huyết tương, hình thành cục máu đông nhờ các yếu tố đông máu
- GD 3: Tiêu sợi huyết, làm tan cục máu đông.



**Đường ĐM
nội sinh**

Contact factors, XI, XII

VIII IX

TCK

**Đường ĐM
chung**

Yếu tố nội mô

VII

**Đường ĐM
ngoại sinh**

TQ, TP

X, V, phospholipids

**Prothrombin
(factor II)**

Thrombin

**Fibrinogen
(factor I)**

**Đường ĐM
chung**

Hemophillia A, B, C:
TCK kéo dài
1 TH kéo dài cả TQ
và TCK: hoặc là RL
con đường đông
máu chung hoặc là
rối loạn cả 2 con
đường đông máu

Initial fibrin clot

Factor XIII

Cross-linked fibrin clot



TCK, TQ không phản
ánh được yếu tố số
XIII. 1 bn LS xuất
huyết, RL đông máu
huyết tương, TQ bình
thường, TCK bình
thường
--> Coi chừng thiếu
yếu tố XIII

Đi thi chị sẽ hỏi sơ đồ này: cả thi ls và lí thuyết.
Cách nhớ: chị chỉ là "thắng thì về nội, thoái thì
về ngoại" (cách nhớ của chị nó học thức vồn :v
)
Tức là nhiều thì nội, ít thì ngoại
- Con đường đông máu chung: X --> V -->
II --> I --> XIII
- Đông máu nội sinh: XII --> XI --> IX --> VIII -->
đông máu chung. Xn: TCK(aPTT)
- Đông máu ngoại sinh: VII --> đông máu chung
XN: TQ(PT).

SINH LÝ BỆNH HEMOPHILIA

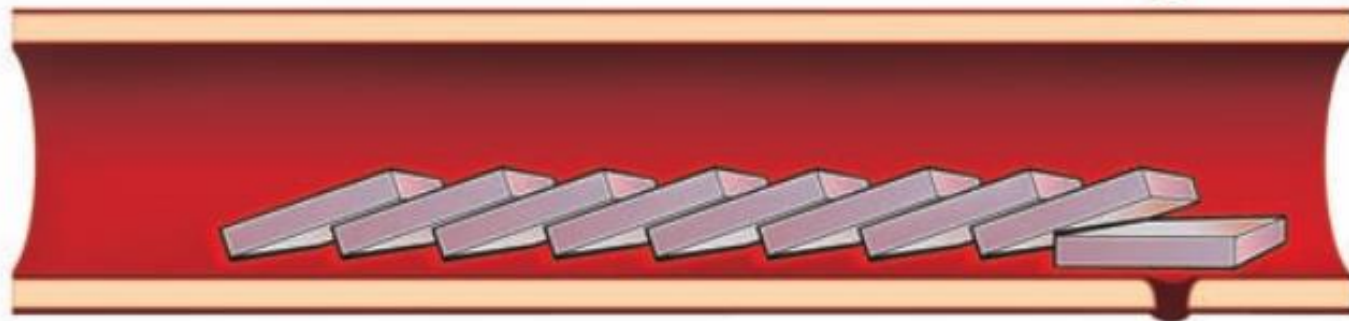
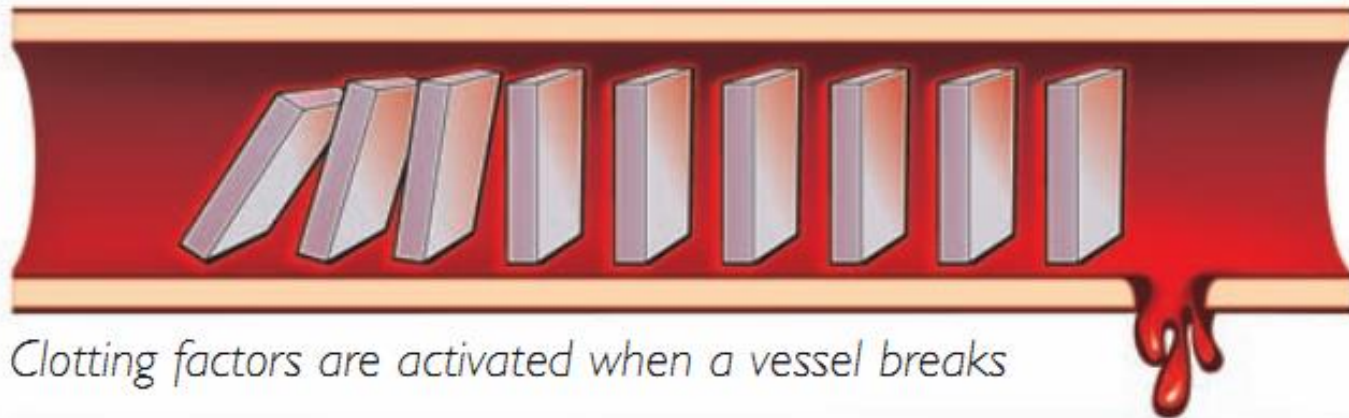
Yếu tố VIII, IX, XI là các yếu tố đông máu hiện diện trong huyết tương dưới dạng tiền YT đông máu.

Khi có kích hoạt từ các yếu tố huyết tương **XII**, **kallikrein** và **high molecular weight kininogen** thì các yếu tố này sẽ bị kích hoạt theo trình tự để cho ra thrombin

Thrombin tiếp tục hoạt hóa fibrinogen  fibrin.

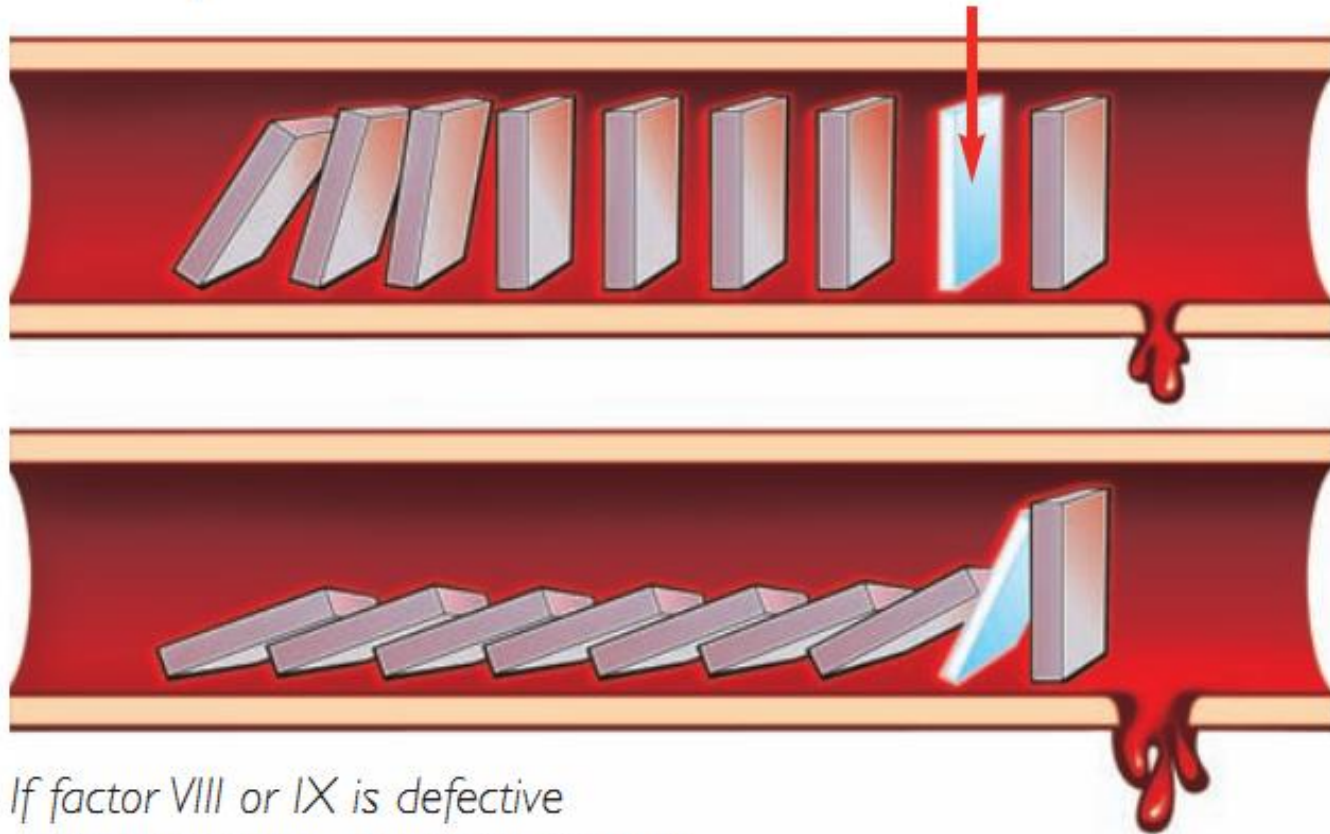
Bệnh Hemophilia do thiếu một trong các yếu tố đông máu VIII, IX hoặc XI nên ảnh hưởng lên chuỗi đông máu để tạo ra fibrin.

Normal



Hemophilia

Factor VIII or IX



*If factor VIII or IX is defective
activation stops - no clot is formed*

DI TRUYỀN HỌC

1. Yếu tố VIII, IX sản xuất từ 1 gen nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X.
2. Bệnh Hemophilia A hay Hemophilia B là do đột biến gen tạo nên yếu tố VIII, IX → trẻ nam bệnh.
3. Yếu tố **XI** được sản xuất từ gen trên nhiễm sắc thể thường. Khi gen tạo XI bị biến đổi thì XI bị kém tổng hợp nên gây bệnh Hemophilia C, bệnh có thể ở cả **nam và nữ**.

XÉT NGHIỆM KHẢO SÁT HEMOPHILIA

1. Xét nghiệm sàng lọc Hemophilia:

1. aPTT (TCK) :thời gian đông máu nội sinh.
2. PT (TQ) sinh: thời gian đông máu ngoại sinh.

Yếu tố VIII, IX ở người bình thường là bao nhiêu? Chi sẽ cho thi câu này.

2. Xét nghiệm chẩn đoán xác định:

1. Định lượng yếu tố VIII, IX.

Định lượng mấy yếu tố này:
- Chẩn đoán xác định Hemophilia
- Phân mức độ nặng nhẹ
- Theo dõi bệnh

Đường ĐM
nội sinh

Contact factors, XI, XII

VIII

IX

Yếu tố nội mô

VII

Đường ĐM
ngoại sinh

TCK

TQ, TP

X, V, phospholipids

Đường ĐM
chung

Prothrombin
(factor II)

Thrombin

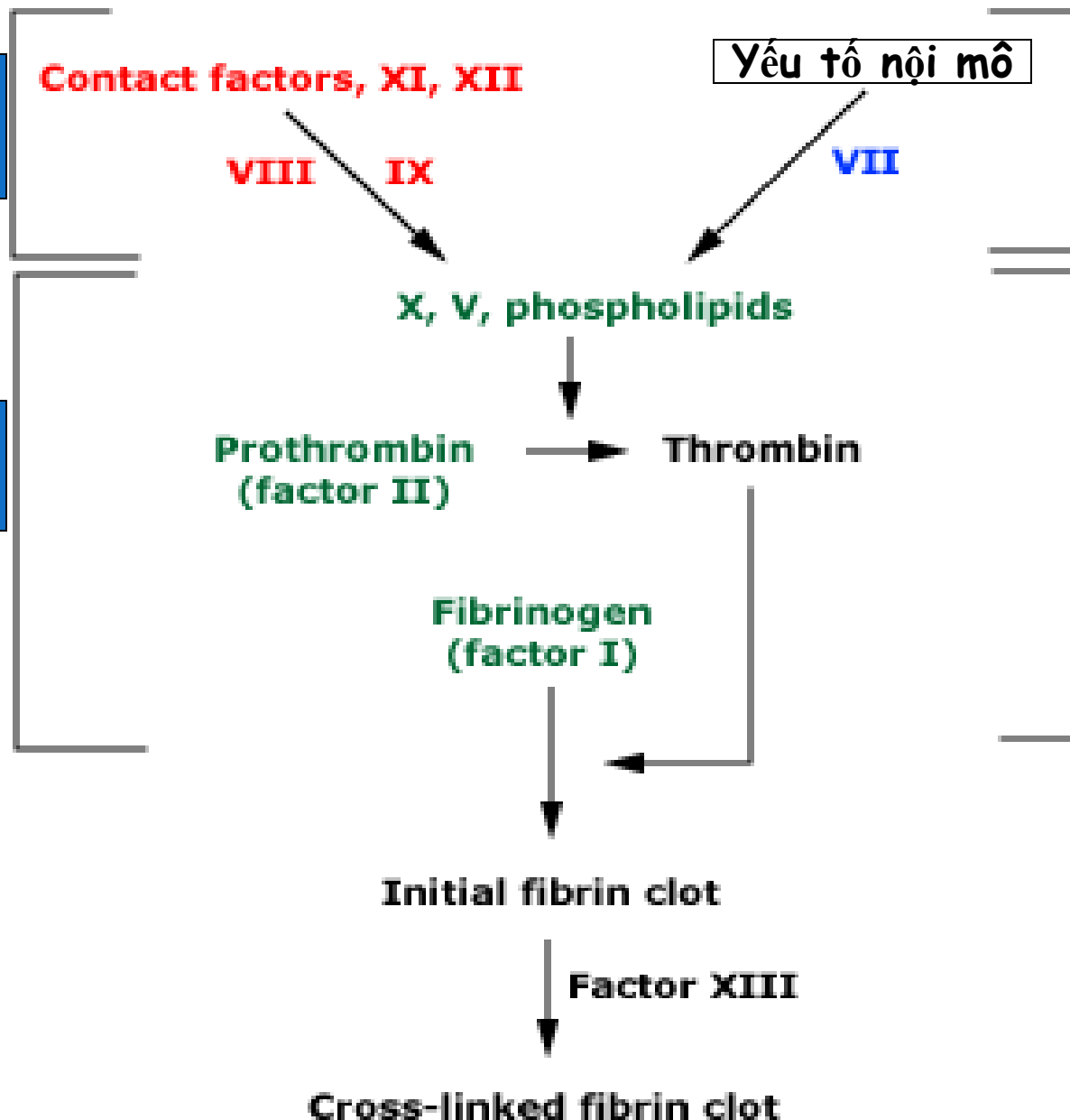
Đường ĐM
chung

Fibrinogen
(factor I)

Initial fibrin clot

Factor XIII

Cross-linked fibrin clot



CHẨN ĐOÁN

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

Giới nam hoặc nữ, tiền căn bệnh thân không có xuất huyết, gia đình không có

Nam, tiền căn bản thân có xuất huyết, tiền căn gia đình có ông ngoại, con trai của mấy dì, anh em trai ruột bị Hemophillia

CHẨN ĐOÁN HEMOPHILIA

Hemophillia thường xuất huyết sau chấn thương, va chạm. Nhưng nếu nồng độ yếu tố đông máu giảm nặng thì nó có thể xuất huyết tự nhiên luôn. Chớ đừng có nghĩ là Hemophillia thì không có XH tự nhiên.

1. Xuất huyết da dạng mảng bầm có nhân (tụ máu), xuất huyết thường chậm và dễ tái phát .

Khám thấy có khối nề bên dưới chỗ tụ máu

1 đứa Hemophillia té chấn thương đầu: vào viện mình chụp CT có thể bình thường. Nhưng phải theo dõi sát do có thể ngày thứ 2, 3, 4,... thậm chí là ngày thứ 7 nó có thể xuất huyết não



Xuất huyết sau chấn thương:

- RL đông cầm máu huyết tương(Hemophillia): xh từ từ sau ct. Ví dụ 1 đứa nhỏ Hemophillia chạy chạy té đập cái gối vô cái ghế. Nó ko xuất huyết liền mà ngày mai hay bữa sau nữa nó mới xuất huyết mới bầm cái gối. Hỏi nó tiền căn chấn thương có khi nó nhớ, nhưng nhiều khi hỏi nó không nhớ là nó té khi nào.

- Còn RL đông cầm máu ban đầu(XH giảm tiểu cầu): Xh ngay sau CT. ví dụ đứa nhỏ XHGTC bị té đập cái gối vô ghế, nó sẽ XH liền --> Hỏi nó nó sẽ nhớ chấn thương ra sao, lúc nào

Hemophilia A: xuất huyết má T và kết mạc T

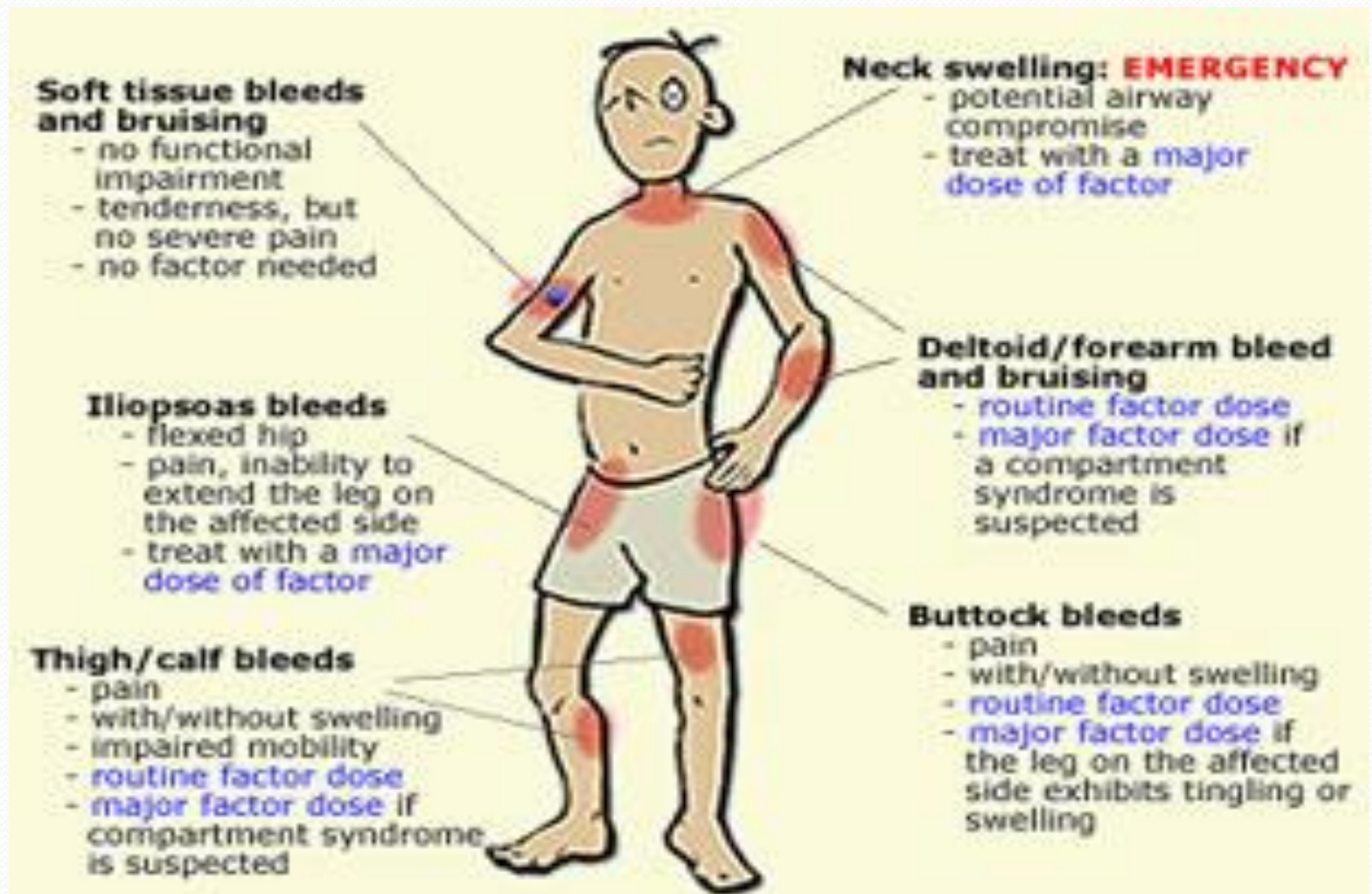


CHẨN ĐOÁN HEMOPHILIA

- Xuất huyết khớp trong Hemophillia thường là khớp lớn, chịu lực, vận động nhiều, có ái lực với khớp đã xuất huyết. --> 1 khớp dễ bị XH tái phát --> Dễ bị xơ hóa khớp.
- Teo cơ trong Hemophillia là do: cứng khớp, kém vận động cơ --> teo cơ.

1. Xuất huyết khớp: khớp cổ chân, khớp gối, khớp háng. Nếu không phát hiện và điều trị muộn dễ bị viêm khớp mãn và cứng khớp .
2. Xuất huyết nội tạng :xuất huyết tiêu hóa, tiết niệu , não.

Xuất huyết khớp



Xuất huyết cơ đùi và khớp gối P

Nhìn nó giống viêm khớp nhiễm trùng nhưng tổng trạng lại tốt. Còn viêm khớp nhiễm trùng là 1 dạng nhiễm trùng huyết nên biểu hiện nhiễm trùng rõ: tổng trạng kém, sốt, môi khô, lưỡi đỏ.

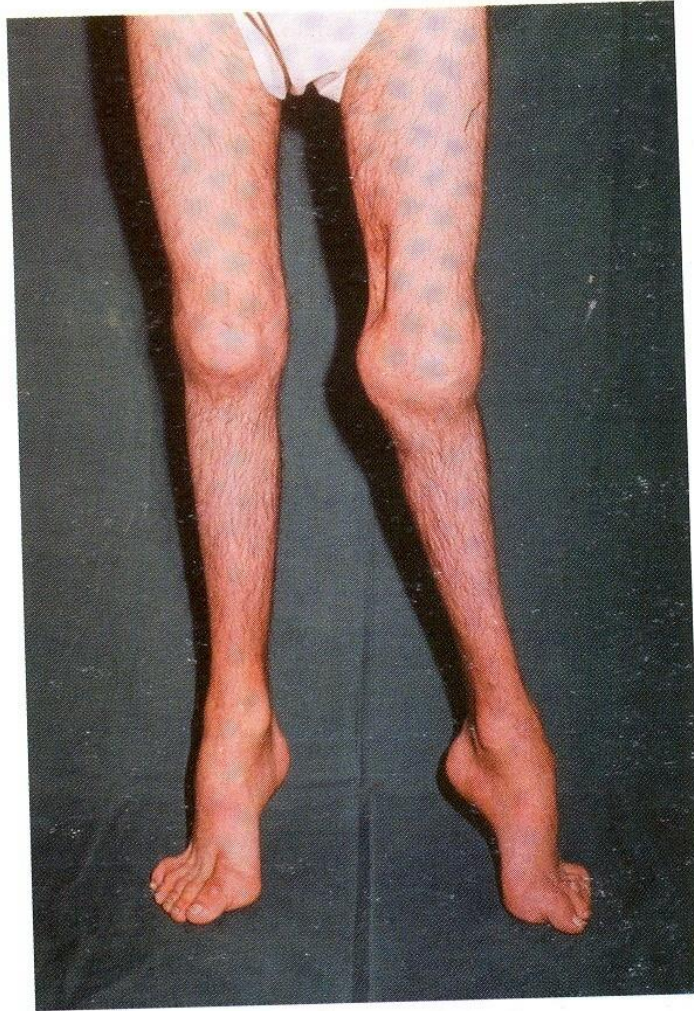


Di chứng teo cơ, cứng khớp / Hemophilia

Ngừa cứng khớp: duỗi khớp
co bệnh nhân

- Vd xuất huyết khớp khối:
BN XH khớp gối, đau khớp
BN sẽ co lại, mình cho BN
duỗi khớp gối ra

- Cổ chân: cho gấp tư thế
90% cho khi lỡ cứng khớp
thì bn còn đi dc trên bàn
chân.



CHẨN ĐOÁN HEMOPHILIA

Cá nhân: hay chảy máu kéo dài, xuất huyết tái phát .

Gia đình: có anh em trai ruột , anh em trai họ bên ngoại bị xuất huyết, chảy máu lâu cầm.

Hỏi những ai về TC gia đình

- Anh em trai ruột
- Con trai của mấy dì
- Mấy cậu
- Ông ngoại

1. Xn đông máu toàn bộ : aPTT(TCK) dài ,PT (TQ) .
2. Công thức máu : tiểu cầu bình thường.
3. TCK gián biệt: giúp phân loại Hemophilia.
4. Định lượng VIII giảm (Hemophilia A), nếu IX giảm (Hemophilia B).

1 đưa nghi Hemophillia thì mình làm Xn:

- Đông máu toàn bộ: thấy aPTT kéo dài
 - CTM: tiểu cầu bình thường
 - > Nghi nhiều Hemophillia
 - > Làm tiếp định lượng yếu tố VIII,IX,XI để chẩn đoán xác định.
- Còn cái TCK gián biệt là từ thời ăn long ở lỗ rồi. Giờ chả ai làm đâu.

CHẨN ĐOÁN

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 HEMOPHILIA

TCK bn	TCK bn + htg qua BaSO ₄ (V,VIII,XI,XII)	TCK bn + hthanh (IX,X,XI,XII)	Kết luận
Dài	Bình thường	Dài	Thiếu VIII
Dài	Dài	Bình thường	Thiếu IX
Dài	Bình thường	Bình thường	Thiếu XI

CHẨN ĐOÁN HEMOPHILIA

Mức độ (tần xuất)	Nhẹ (75%)	Trung bình (15%)	Nặng (15%)
Yt đm	5-40%	1-5%	< 1%
Lâm sàng	Xuất huyết sau chấn thương lớn, phẫu thuật	Xuất huyết tự nhiên, sau chấn thương nhỏ	Xuất huyết tự nhiên, thường ở khớp, cơ

Nhẹ thì thường chỉ XH
sau CT, phẫu thuật.

XUẤT HUYẾT KHỚP GỐI P&CƠ ĐÙI

XH khớp tái phát --> Viêm ở khớp --> tổn thương xương--> tổn thương, xơ hóa khớp, cứng khớp.



PHIM XQ XUẤT HUYẾT CƠ & TIÊU XƯƠNG ĐÙI P



XQ KHỚP CỔ CHÂN: KHỚP CỔ CHÂN BỊ PHÁ HỦY





ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA

1. Nguyên tắc chung:

1. Điều trị sớm, tránh di chứng
2. Nhập viện ngay khi có chấn thương, chuẩn bị phẫu thuật.
3. Nâng nồng độ yt đm $> 30\%$ đối với xuất huyết nhẹ (xuất huyết cơ, khớp, nhổ răng...) và 80%-100% đối với xuất huyết nặng (Xh não, tiêu hoá...) hoặc phẫu thuật.

4. **RICE:**

Rest: nghỉ ngơi, hạn chế vận động.

Ice: chườm lạnh để giảm đau và cầm máu.

Chườm lạnh để:
- Co mạch đỡ chảy máu
- Tê, giảm đau

Compression: băng ép.

Ép mạch máu giảm
chảy máu

Elevation: bồi hoàn yt đm thiếu.

Elevation:
- Kê cao chi
- Bồi hoàn yếu tố
đông máu

ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA A

- Thời gian bán hủy VIII: 8-12 giờ.
- Truyền 1 UI/kg \rightarrow VIII tăng 2%
- Lượng VIII_{cần bù} = $CN. (VIII_{cd} - VIII_{bn}) . 0,5$

Chị cho tình huống: 1 đứa Hemophillia A mức độ nặng 20kg, vô vi XH khớp. Truyền bao nhiêu yếu tố trong lần đầu tiên. Phải phân biệt rõ mức độ nặng nền của nó và lần này là nó vô viện vì XH gì. Nên nhớ: VIII chẩn đoán(hay gọi là VIII mục tiêu)=VIII lần này nhập viện. Đứa này XH khớp nên VIII mục tiêu là nâng lên 30%.

VIII bn là VIII nền của người ta: <1% do đứa này là Hemophillia nặng mà. <1% thì cho là 1% đi cho dễ tính.

Tính: VIII cần bù=20x0.5x(30-0)= 300 UI.

1 khối kết tủa lạnh là 1 túi lớn gồm 2 túi nhỏ, tổng thể tích là 50ml, tổng có 140 đơn vị. Vì đứa này cần truyền 2 khối VIII kết tủa lạnh.

Đây là liều đầu thôi. Mấy lần truyền sau mình truyền ít hơn, do mấy lần sau thì nồng độ của nó đâu phải <1% như lần đầu đâu. Nên mấy lần sau thì truyền 1/3-1/2 thôi.

ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA A

Các chế phẩm điều trị bệnh Hemophilia A

1. Máu tươi toàn phần
2. Huyết tương tươi
3. Kết tủa lạnh
4. Yếu tố VIII đậm đặc
5. Yếu tố VIII tái tổ hợp
6. Thuốc: chống tiêu sợi huyết (tranexamic acid), Demopressine (DDAVP)
7. Yếu tố VIIa

Dùng yếu tố VIIa trong các trường hợp Hemophillia có kháng đông lưu hành. VIIa còn dùng trong xuất huyết giảm chất lượng tiểu cầu.

Bonus: cơ chế tác dụng của yếu tố VIIa:

Cơ chế tác dụng

Yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp có hiệu quả cầm máu nhanh chóng ngay khi có xuất huyết nhờ cơ chế độc đáo:

- Tạo phức hợp với yếu tố mô để tạo ra một lượng nhỏ thrombin giúp khởi động con đường đông máu ngoại sinh.
- Trực tiếp hoạt hóa (ở liều dược lý) yếu tố X trên bề mặt của tiểu cầu đã được hoạt hóa làm “bùng nổ” thrombin nhờ yếu tố X hoạt hóa kết hợp ngay với yếu tố V hoạt hóa sau khi được kích hoạt.
- Hình thành 1 nút cầm máu vững chắc tại vị trí mạch máu tổn thương nhờ lượng thrombin bùng phát, giúp ngưng chảy máu.

Demopressin: tăng phóng thích yếu tố đông máu nội sinh.

ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA A

Chế phẩm	Máu tươi	HT tươi đông lạnh	Kết tủa lạnh	VIII đông khô
Thành phần	Đủ các yt đm	Đủ các yt đm	VIII, fibrinogen	VIII
Nồng độ VIII (UI/ml)	0,5	1	3	25

Dùng các chế phẩm đậm đặc này có ưu điểm là giảm thể tích truyền vào --> giảm sự quá tải tuần hoàn.

ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA B

- Thời gian bán hủy IX: 18-24 giờ.
- Truyền 1 UI/kg \rightarrow IX tăng 1%
- Lượng $IX_{\text{cần bù}} = CN. (IX_{\text{cd}} - IX_{\text{bn}})$
- Huyết tương tươi: 15-20 ml/kg.

1 BN Hemophillie B mức độ nặng, 20kg, nhập viện vì XH khớp. Truyền bao nhiêu UI yếu tố IX.
Gấp 2 lần cái hỏi này: $2 \times 300 = 600\text{UI}$.

TABLE 7-1: SUGGESTED PLASMA FACTOR PEAK LEVEL AND DURATION OF ADMINISTRATION (WHEN THERE IS NO SIGNIFICANT RESOURCE CONSTRAINT) [6]

TYPE OF HEMORRHAGE	HEMOPHILIA A		HEMOPHILIA B	
	DESIRED LEVEL (IU/DL)	DURATION (DAYS)	DESIRED LEVEL (IU/DL)	DURATION (DAYS)
Joint	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate
Superficial muscle/no NV compromise (except iliopsoas)	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate
Iliopsoas and deep muscle with NV injury, or substantial blood loss				
▪ initial	80–100	1–2	60–80	1–2
▪ maintenance	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
CNS/head				
▪ initial	80–100	1–7	60–80	1–7
▪ maintenance	50	8–21	30	8–21
Throat and neck				
▪ initial	80–100	1–7	60–80	1–7
▪ maintenance	50	8–14	30	8–14
Gastrointestinal				
▪ initial	80–100	7–14	60–80	7–14
▪ maintenance	50		30	
Renal	50	3–5	40	3–5
Deep laceration	50	5–7	40	5–7
Surgery (major)				
▪ Pre-op	80–100		60–80	
▪ Post-op	60–80 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14	40–60 30–50 20–40	1–3 4–6 7–14
Surgery (minor)				
▪ Pre-op	50–80		50–80	
▪ Post-op	30–80	1–5, depending on type of procedure	30–80	1–5, depending on type of procedure

TABLE 7-2: PLASMA FACTOR PEAK LEVEL AND DURATION OF ADMINISTRATION (WHEN THERE IS SIGNIFICANT RESOURCE CONSTRAINT)

TYPE OF HEMORRHAGE	HEMOPHILIA A		HEMOPHILIA B	
	DESIRED LEVEL (IU/DL)	DURATION (DAYS)	DESIRED LEVEL (IU/DL)	DURATION (DAYS)
Joint	10–20	1–2 may be longer if response is inadequate	10–20	1–2, may be longer if response is inadequate
Superficial muscle/no NV compromise (except iliopsoas)	10–20	2–3, sometimes longer if response is inadequate	10–20	2–3, sometimes longer if response is inadequate
Iliopsoas and deep muscle with NV injury, or substantial blood loss				
▪ initial	20–40		15–30	
▪ maintenance	10–20	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy	10–20	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
CNS/head				
▪ initial	50–80	1–3	50–80	1–3
▪ maintenance	30–50	4–7	30–50	4–7
	20–40	8–14	20–40	8–14
Throat and neck				
▪ initial	30–50	1–3	30–50	1–3
▪ maintenance	10–20	4–7	10–20	4–7
Gastrointestinal				
▪ initial	30–50	1–3	30–50	1–3
▪ maintenance	10–20	4–7	10–20	4–7
Renal	20–40	3–5	15–30	3–5
Deep laceration	20–40	5–7	15–30	5–7
Surgery (major)				
▪ Pre-op	60–80		50–70	
▪ Post-op	30–40	1–3	30–40	1–3
	20–30	4–6	20–30	4–6
	10–20	7–14	10–20	7–14
Surgery (minor)				
▪ Pre-op	40–80		40–80	
▪ Post-op	20–50	1–5, depending on type of procedure	20–50	1–5, depending on type of procedure

PHÒNG BỆNH

1. CÁ NHÂN

1. Phát phiếu xác định bệnh
2. Giải thích nguyên nhân và cách phòng bệnh
3. Khuyến chủng ngừa HBV.

Ngừa bệnh lây qua đường máu do mình thường truyền yếu tố đông máu mà. Thiệt ra là phải ngừa VG C, HIV nữa. nhưng mà mấy bệnh đó có thuốc đâu mà chủng.
4. Tránh va chạm, tránh dùng Aspirine, kháng viêm non-steroid.
5. Điều trị phòng bệnh thể nặng(H.A: truyền VIII)

2. GIA ĐÌNH

1. Chú ý nữ trong gia đình bệnh nhân, tham vấn về di truyền bệnh
2. Theo dõi thai kỳ : chọc hút ối

Cuối bài chị đặt ra câu hỏi nói có thể cho thi:

1 người đàn ông không bị Hemophilia lấy 1 bà kia đẻ ra đứa con bị Hemophillia. Ông bỏ bà này lấy bà khác đẻ ra đứa con bị Hemophillia tiếp. Có nguyên do gì không?