

THALASSEMIA

I. ĐỊNH NGHĨA:

Thalassemia là nhóm bệnh lý **di truyền gene lặn trên nhiễm sắc thể thường** gây khiếm khuyết trong sự tổng hợp chuỗi globin, làm cho hemoglobin không bình thường, hồng cầu bị vỡ sớm gây thiếu máu.

II. PHÂN LOẠI BỆNH GLOBIN:

- **Bệnh hemoglobin:** Sự thay đổi acid amin trên chuỗi globin.
 - ✓ Chuỗi β :
 - **HbS: $\alpha_2\beta_2$: 6glu \rightarrow val.**
 - HbC: $\alpha_2\beta_2$: 6glu \rightarrow lys.
 - HbE: $\alpha_2\beta_2$: 20glu \rightarrow lys.
 - ✓ Tăng chiều dài globin: Hb Constant Spring: $\alpha_2 = 141 + 31 = 172$ aa.
 - **Thalassemia:**
 - ✓ α Thalassemia: giảm chuỗi α .
 - ✓ **β Thalassemia: giảm chuỗi β .**
- Thành phần Hb:**
- ✓ Sơ sinh: HbF 80%, HbA1 < 20%, HbA2 < 1%.
 - ✓ > 6 tháng: HbF 0,5 – 2%, HbA1 96%, HbA2 1,5 – 3,5%.

III. CÁC THỂ THALASSEMIA:

- *α Thalassemia:*

Thể bệnh	Đặc điểm gen	Lâm sàng	Công thức máu	Điện di Hb	Diễn tiến
Người lành mang bệnh	$(-\alpha/\alpha\alpha)$	Bình thường	MCV ↓ MCH ↓	Bình thường	Khỏe
Thalassemia thể ẩn	$(--/\alpha\alpha)$ $(-\alpha/-\alpha)$	Không thiếu máu/thiếu máu nhẹ	MCV ↓↓ MCH ↓	HbA bình thường HbA2 < 3,5%	Khỏe
HbH	$(--/-\alpha)$	Thiếu máu nhẹ – trung bình Tán huyết trung bình, gan, lách to Biến dạng xương ít	Hb ↓ MCV ↓↓ MCH ↓	HbA ↓ HbA2 ↓ HbH (+) Beta4	Truyền máu
Phù nhau thai (Hb Bart's) Gamma4	$(--/--)$	Thiếu máu nặng Phù nhau thai	Hb ↓↓ MCV ↓↓ MCH ↓	Hb Bart's	Chết ngay khi sanh Thiếu máu thai kỳ


- *β Thalassemia:*

Thể bệnh	Lâm sàng	Cận lâm sàng	Điện di Hb	Diễn tiến
Người lành mang bệnh	Khỏe	MCV ↓	HbA ↓ nhẹ HbA2 > 3,5%	Khỏe
Thalassemia thể ản (trait)	Không thiếu máu/thiếu máu nhẹ Gan, lách to (±)	Hb > 10 g/dL MCV ↓ MCH ↓ Hồng cầu bia	HbA ↓ nhẹ HbA2 > 3,5% hoặc HbF 2 – 20%	Không cần truyền máu
Thalassemia trung gian	Thiếu máu nhẹ – trung bình Tán huyết, gan, lách to	Hb 7 – 10 g/dL MCV ↓ MCH ↓ Hồng cầu bia	HbA 0 – 80% HbA2 2 – 7% HbF 20 – 100%	Có thể truyền máu
Thalassemia thể nặng	Thiếu máu sớm, nặng Tán huyết, gan, lách to Biến dạng xương nặng Chậm phát triển thể chất, tâm thần	Hb < 7 g/dL MCV ↓ MCH ↓	HbA 0 – 80% HbA2 2 – 7% HbF 20 – 100%	Cần truyền máu Thải sắt Biến chứng: suy tim, suy gan, rối loạn nội tiết

		Hồng cầu bìa, hồng cầu nhân, hồng cầu đa sắc Ferritin ↑ X quang sọ		
β Thalassemia/HbE	Thiếu máu trung bình – nặng Gan, lách to Biến dạng xương trung bình	Hb < 10 g/dL MCV ↓ MCH ↓ Hồng cầu bìa, hồng cầu nhân, hồng cầu đa sắc	HbA < 80% HbA2/E > 8% HbF 20 – 80%	Cần truyền máu

IV. CHẨN ĐOÁN:

1. Lâm sàng:

- ✓ Có thiếu máu mạn: da xanh, niêm nhợt.
- ✓ Tán huyết mạn: vàng da, gan, lách to, chắc. 
- ✓ Biến dạng xương: bướu trán – đỉnh, trán dô, mũi tẹt, hàm trên hô.
- ✓ Chậm phát triển cân nặng – chiều cao, chậm dậy thì.
- ✓ Dễ gãy xương, nhiễm trùng.

2. Biểu chứng:

- ✓ Ú sắt:
 - Tim: suy tim toàn bộ, bệnh cơ tim dẫn nỡ.

➤ Gan: xơ gan.

✓ Nội tiết:

➤ Chậm tăng trưởng, dậy thì muộn, suy sinh dục.

➤ Suy giáp.

➤ Bất dung nạp glucose, đái tháo đường.

➤ Hạ Ca^{2+} máu/suy cận giáp.

✓ Xương:

➤ Loãng xương, mất xương.

3. Cận lâm sàng:

✓ Chẩn đoán thiếu máu:

➤ Công thức máu: thiếu máu hồng cầu nhỏ, nhược sắc.

➤ Phết máu ngoại biên: hồng cầu nhỏ, nhược sắc, hồng cầu đa sắc (+++), hồng cầu bia.

✓ Chẩn đoán tán huyết:

➤ Bilirubin toàn phần, trực tiếp, gián tiếp.

➤ Ferritin, Fe huyết thanh: bình thường hoặc tăng.

➤ X quang sọ: tăng sinh tủy hình bàn chải.

✓ Chẩn đoán biến chứng:

➤ Tim: siêu âm tim, MRI tim.

➤ Gan: siêu âm bụng, MRI bụng, AST, ALT, LDH, GGT.

✓ Chẩn đoán xác định: điện di Hb.

V. ĐIỀU TRỊ:**1. Nguyên tắc điều trị:**

- ✓ Truyền máu.
- ✓ Thải sắt.
- ✓ Điều trị hỗ trợ.
- ✓ Cắt lách (khi có chỉ định).
- ✓ **Chủng ngừa.**

2. Điều trị cụ thể:**✓ Truyền máu:****➤ Chỉ định truyền máu lần đầu:**

- Tiêu chuẩn lâm sàng:
 - Biến dạng mặt.
 - Gãy xương.
 - Gan, lách to.
 - Chậm phát triển.
- Cận lâm sàng:
 - $Hb < 7 \text{ g/dL}$ (2 lần làm cách nhau 2 tuần, loại tất cả các nguyên nhân khác như nhiễm trùng).
 - Điện di Hb: Thalassemia thể nặng.

➤ Chỉ định truyền máu thường quy:

- $Hb < 8 \text{ g/dL}$ hay $Hct < 25\%$.

➤ **Cách truyền:**

$$V \text{ máu (mL)} = \frac{80 \times \text{Cân nặng} \times (\text{Hct cần đạt} - \text{Hct bệnh nhân})}{\text{Hct túi máu}}$$

- Hct máu toàn phần: 35%.
- Hct hồng cầu lắng: 70%.
- Tốc độ truyền: 3 mL/kg/h.
- Nếu có suy tim, tốc độ truyền: 2 mL/kg/h kèm Lasix 0,5 mg/kg (TMC) trước truyền.
- Thời gian truyền tối đa: 4 giờ.
- Thể tích truyền tối đa 1 lần: 15 mL/kg. Nếu vượt quá, chia 2 lần truyền cách nhau 24 – 48 giờ.
- Chế phẩm ở Nhi Đồng 1:
 - Máu toàn phần: 250, 350 mL.
 - Hồng cầu lắng: 125, 175 mL.
- Hct mục tiêu:
 - Hb 10 – 13 g/dL.
 - Hct 30 – 40%.
 - Thiếu máu nặng: $\Delta\text{Hct} = 10\%/24\text{h}$.
- Khoảng cách truyền máu: 4 – 6 tuần.
- Cận lâm sàng trước truyền máu:
 - Lần đầu:
 - + Công thức máu, hồng cầu lưới, phết máu ngoại biên.

- + Điện di Hb.
- + Kháng nguyên hồng cầu bệnh nhân: lưu ý: RhD, E, Kelly.
- + Định lượng G6PD.
- + Huyết thanh chẩn đoán: HBV, HCV, HIV, CMV.
- Trước mỗi lần truyền máu:
 - + Công thức máu.
 - + **Sàng lọc kháng thể bất thường.**

Y lệnh: bé 10 kg, Hct 20%

- Đăng ký 1 đơn vị hồng cầu lắng 125 mL từ 250 mL máu toàn phần nhóm máu O⁺
TTM X giọt/phút
- CLS:
Hct sau truyền máu.
Sàng lọc kháng thể bất thường.

✓ **Thải sắt:**

➤ **Chỉ định:** **> 3 tuổi** hoặc Ferritin > 1.000 ng/mL hoặc truyền máu > 10 – 20 lần.

➤ **Cách dùng:**

- **Thải sắt bằng truyền dưới da Desferrioxamine:**

- Liều: 20 – 40 mg/kg/ngày.
- Thời gian: 10 giờ/đêm × 3 – 5 đêm.
- **Vitamin C: 3 mg/kg (uống) 1 giờ sau truyền.**

Y lệnh:

- + Bé 10 kg:
 - 1/3 Desferal 0,5 g
1/2 lọ pha Dextrose 5% đủ 50 mL
TTM 5 mL/h (20h – 6h)
 - Vitamin C 0,1 g
1 viên (uống) 21h
- + Bé 20 kg:
 - 1/3 Desferal 0,5 g
1 lọ pha Dextrose 5% đủ 100 mL
TTM 10 mL/h (20h – 6h)
 - Vitamin C 0,1 g
1 viên (uống) 21h
- Tác dụng phụ:
 - + Đỏ, ngứa, cứng da tại chỗ → pha loãng nồng độ, loét da → luồn kim sâu hơn.
 - + Sốt → ngưng truyền, cấy máu (Streptococcus pneumonia, Pseudomonas, E. coli, Klebsiella), kháng sinh.
- **Biến chứng:**
 - + **Tổn thương thần kinh: điếc** (thuốc tự do lôi kéo các loại sắt khác), mù màu, giảm thị trường.
→ Kiểm tra tai và mắt mỗi 6 tháng.
 - + < **3 tuổi: chậm phát triển, tổn thương xương.**

- Chỉ số điều trị: an toàn: $< 0,025$.

$$\text{Chỉ số điều trị} = \frac{\text{Liều truyền mỗi ngày} \times \text{Số lần truyền/tuần}}{7 \times \text{Ferritin}}$$

- **Thải sắt bằng đường uống:**

- Deferiprone 50 – 70 mg/kg chia 2 lần/ngày \times 30 ngày.

Y lệnh: bé 20 kg

+ 1/30 Deferiprone 0,5 g

1 viên \times 2 (uống)

- Lưu ý:

+ Không dùng cho trẻ < 10 tuổi.

+ **Không dùng chung vitamin C.**

+ Theo dõi công thức máu mỗi tuần.

- Tác dụng phụ:

+ Giảm Neu, giảm tiểu cầu \rightarrow ngưng dùng khi Neu $< 1.500/\text{mm}^3$.

+ Nôn ói, thay đổi men gan.

+ Viêm khớp nhiều mức độ, có thể phá hủy khớp \rightarrow giảm liều và ngưng thuốc khi viêm khớp vẫn tiến triển, không đáp ứng NSAIDS.

- **Phối hợp thải sắt truyền và uống:**

- Chỉ định:

+ Ferritin > 2.500 ng/mL, không đáp ứng với thải sắt đơn liều.

- + Bệnh tim: rối loạn nhịp, suy tim trái.
- + Lưu ý: chỉ phối hợp Desferrioxamine và Deferiprone.
- Ngoài ra, còn có Deferasirox.

➤ **Hiệu quả thải sắt:**

- Giảm Ferritin huyết tương.
- Giảm ứ sắt tim, gan.
- Tăng thời gian sống.
- **Thải sớm: giúp phát triển giới tính, nội tiết.**
- Thải trễ: đái tháo đường, chậm lớn.

✓ **Điều trị hỗ trợ:**

- Bổ sung acid folic 5 mg/ngày: tủy xương tăng hoạt động nên trẻ bị thiếu acid folic.

Y lệnh:


- Folacid 0,005 g
1 viên (uống)
- **Vitamin E:** chống oxy hóa, bảo vệ lipid màng tế bào khỏi sự tấn công của các gốc tự do do sắt tăng trong cơ thể. Thiếu vitamin E, nguy cơ tán huyết, màng tế bào nhạy hydrogenperoxide.
- Vitamin C: làm chậm quá trình biến đổi Ferritin thành Hemosiderin, giữ cho sắt ở tình trạng thải được lâu. Tuy nhiên, hạn chế dùng vì vitamin C ảnh hưởng sự peroxide hóa của sắt ở màng lipid tế bào nên dễ gây tổn thương tế bào → dùng trong khi thải sắt và uống cách 1 giờ sau.
- Vitamin D và Calci: bổ sung trong trường hợp có dấu hiệu suy cận giáp.

➤ Khi xuất hiện kháng thể bất thường do truyền máu nhiều lần → Corticoid + Calci – D.

➤ Hạn chế hấp thu sắt: không dùng các thuốc bổ có chứa sắt.

✓ **Cắt lách:**

➤ **Chỉ định:**

- Lách to độ IV và
 - Kém đáp ứng với truyền máu:
 - + Hồng cầu lắng > 250 mL/kg/năm để Hb > 10 g/dL.
 - + Hồng cầu lắng tăng 1,5 lần so với trước.
 - + Thời gian 2 lần truyền ≤ 2 tuần.
 - Trẻ ~~> 6 tuổi~~. 5 tuổi 

➤ **Trước cắt lách:**

- Xét nghiệm tiền phẫu:
 - Công thức máu, đông máu toàn bộ: bình thường.
 - Chức năng tim, phổi, gan, thận.
 - Kiểm tra nhiễm trùng do truyền máu: HBV, HCV, HIV, CMV, kí sinh trùng sốt rét.
- Chủng ngừa trước cắt lách:
 - Phế cầu (2 – 4 tuần trước cắt lách, lặp lại mỗi 5 năm), Hib, não mô cầu.

➤ **Sau cắt lách:**

- **Nhiễm trùng:** kháng sinh phòng ngừa đến năm ~~16 tuổi~~. 15 hoặc suốt đời
PNC tất cả trẻ < 5 tuổi 125 mg/kg/ngày hoặc PNC 250 mg/viên uống ngày 2 lần.

- Tăng tiểu cầu: $> 1.000.000/\text{mm}^3$.
- Tăng bạch cầu: $15.000 - 20.000/\text{mm}^3$.
- Huyết khối \rightarrow dùng Aspirin liều thấp.

✓ **Chủng ngừa:** Phế cầu (2 – 4 tuần trước cắt lách, lặp lại mỗi 5 năm), Hib, não mô cầu.

✓ **Ghép tủy:** 1 – 15 tuổi: không xơ gan, gan < 2 cm.

VI. TÁI KHÁM:

- 4 – 6 tuần sau truyền máu.
- Kiểm tra cân nặng – chiều cao, Ferritin mỗi 6 tháng.
- Tổng kết truyền máu, Ferritin mỗi 12 tháng.

VII. PHÒNG NGỪA:

1. Bản thân:

- ✓ Cấp thẻ Thalassemia.
- ✓ Tham vấn về kiến thức bệnh về phòng bệnh, hướng dẫn tái khám định kỳ, tuân thủ chế độ truyền máu và thải sắt.

2. Gia đình:

- ✓ Kiểm tra huyết học các thành viên trong gia đình.
- ✓ Khuyến khích các thành viên gia đình nên được cố vấn tiền hôn nhân hoặc chẩn đoán tiền sanh.
- ✓ Chẩn đoán tiền sanh:
 - Sinh thiết gai nhau: thai > 10 tuần.
 - Chọc ối: thai > 15 tuần.
 - PCR máu thai: > 20 tuần.