

# TIẾP CẬN HỘI CHỨNG XUẤT HUYẾT VÀ HUYẾT KHỐI

## ❖ MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được sinh lý cầm máu ở trẻ em
2. Khai thác các yếu tố liên quan đến xuất huyết hay huyết khối qua bệnh sử, tiền sử, lâm sàng.
3. Liệt kê và phân tích các xét nghiệm sàng lọc về rối loạn đông máu ở trẻ em
4. Tiếp cận chẩn đoán các bệnh xuất huyết và huyết khối phổ biến ở trẻ em
5. Nêu được các nguyên tắc điều trị và phòng bệnh

## NỘI DUNG

### 1. ĐẠI CƯƠNG:

Tại Việt Nam, theo thống kê hàng năm tại bệnh viện Nhi Đồng 2006- 2012 về bệnh lý huyết học thì tỉ lệ mắc bệnh theo trình tự từ cao đến thấp là các bệnh về rối loạn cầm máu, bệnh hồng cầu, bệnh bạch cầu. Xuất huyết do giảm tiểu cầu luôn chiếm tỉ lệ cao nhất, kể đến Hemophilia trong nhóm bệnh rối loạn cầm máu.

### 2. SINH LÝ CẦM MÁU:

Cầm máu là đáp ứng sinh lý của cơ thể khi bị xuất huyết nhằm làm giảm thiểu lượng máu thất thoát và ổn định hoạt động lưu thông sau khi cầm máu. Cầm máu thể hiện qua hai giai đoạn liên kết một cách hợp lý: đầu tiên cục máu đông xuất hiện để cầm máu, sau đó là sự tiêu sợi huyết và tái tạo mô. Bệnh lý liên quan đến cầm máu gồm: Hội chứng xuất huyết khi yếu tố hình thành cục máu đông bị giảm hoặc yếu tố tiêu sợi huyết tăng. Bệnh lý huyết khối hay tăng đông khi yếu tố hình thành cục máu đông tăng hoặc yếu tố tiêu sợi huyết giảm. Tiến trình cầm máu hình thành qua hoạt động phối hợp của tiểu cầu, thành mạch và các protein đông máu. Khi chấn thương, thành mạch tại chỗ sẽ co mạch, cùng lúc sự hoạt hóa của tiểu cầu và yếu tố đông máu để hình thành cục máu đông nhằm hạn chế xuất huyết.

#### 2.1. Giai đoạn hình thành cục máu đông

##### 2.1.1 Vai trò tế bào nội mô của thành mạch:

Tế bào nội mô của thành mạch bình thường tạo bề mặt trơn láng giúp dòng máu lưu thông dễ dàng. Sau chấn thương mạch máu, sự co mạch tại chỗ giúp cho giảm thất thoát máu và làm các thành phần trong huyết tương như yếu tố von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) tiếp xúc với lớp collagen ở dưới nội mô. vWF thay đổi hình dạng gắn với collagen và liên kết với tiểu cầu ở thụ thể glycoprotein Ib (GP Ib)

##### 2.1.2 Vai trò tiểu cầu

- **Sự bám dính tiểu cầu vào thành mạch:** Sự tiếp xúc với collagen và liên kết với vWF tại thụ thể GPIb giúp tiểu cầu tăng hoạt hóa như thay đổi hình dạng, có chân giả làm tăng sự kết dính tiểu cầu vào nơi tổn thương. Người thiếu thụ thể này sẽ bị bệnh chảy máu di truyền là Bernard Soulier, hoặc thiếu vWF thì bị bệnh vW.

Tiểu cầu còn bám dính với lớp collagen qua thụ thể integrin glycoproteins là GPIa/IIa.

- **Sự kết tụ tiểu cầu và sự hoạt hóa tiểu cầu (TC):** Sự hoạt hóa còn làm màng tiểu cầu bộc lộ rất nhiều thụ thể IIbIIIa (Integrin  $\alpha$  IIb  $\beta$ 3). Các thụ thể IIbIIIa giúp cho sự kết tụ nhiều TC với nhau qua hai mô hình: IIbIIIa gắn fibrinogen, và IIbIIIa làm cho khung của các TC liên kết với nhau, giúp cho cục máu tiểu cầu trải rộng hoặc co rút. Khi đột biến gen Integrin  $\alpha$  IIb  $\beta$ 3 bị bệnh chảy máu di truyền là Glanzmann. Sự hoạt hóa tiểu cầu sẽ phóng ra yếu tố V (V từ hạt alpha của tiểu cầu). V bị hoạt hóa (Va) bởi thrombin cùng với lipids trên màng tiểu cầu và calcium sẽ thành lập phức hợp prothrombinase từ đó xúc tác lên prothrombin cho ra thrombin; tương tự VIII với VWF ở vị trí kết dính trên bề mặt TC. Như vậy trên bề mặt TC hoạt hóa với sự hiện diện các VIIa, Va liên kết với thrombin làm tăng cường dòng thác đông máu và khu trú cục máu đông. Sự hoạt hóa tiểu cầu sẽ bộc lộ các protein vận chuyển lipid trên màng tiểu cầu, khi đột biến gen TMEM16F đưa đến các protein qua màng bị giảm, bệnh nhân bị xuất huyết kéo dài, không hình thành cục máu đông. Đây là hội chứng Scott, bệnh di truyền theo kiểu lặn trên nhiễm sắc thể thường.

### **2.1.3 Vai trò các yếu tố đông máu trong hình thành dòng thác đông máu và cục máu đông.**

Dòng thác đông máu xuất phát từ một yếu tố kích hoạt lên yếu tố đông máu nằm trên đầu dòng. Đông máu khởi phát từ yếu tố mô (tissue factor, TF) xuất phát từ các tế bào nội mô tổn thương, TF hoạt hóa yếu tố VII thành VIIa ( $\alpha$ : hoạt hóa). Phức hợp TF-VIIa sẽ hoạt hóa yếu tố X và IX, tạo nên yếu tố X hoạt hóa (Xa) còn gọi là phức hợp X-ase ngoại sinh. Yếu tố IX hoạt hóa (IXa) kết hợp với VIIa để hoạt hóa yếu tố X (Xa). Con đường hoạt hóa kép yếu tố X (trực tiếp và gián tiếp qua yếu tố IX) rất quan trọng vì số lượng ít ban đầu của TF và sự hiện diện của chất ức chế TF (TF pathway inhibitor: TFPI). TFPI liên kết với Xa sẽ ức chế phức hợp TF/FVIIa. Phức hợp X-ase ngoại sinh sẽ gắn với yếu tố V từ tiểu cầu phóng ra và hiện diện trên bề mặt tiểu cầu, và kích hoạt thành Va, kết tiếp sự liên kết Xa với Va hình thành phức hợp prothrombinase, phức hợp này xúc tác lên prothrombin cho ra thrombin (IIa). Thrombin xúc tác fibrinogen thành fibrin sau đó thành fibrin polymerization, đây là điểm cuối của dòng thác đông máu. Tuy nhiên, thrombin có vai trò phản hồi tích cực (positive feedback), vì vậy thrombin hoạt hóa tiếp tục lên V, VIII, IX, XI, XIII và tiểu cầu. Sự phản hồi tích cực của thrombin làm tăng cao số lượng thrombin và tăng cường dòng thác đông máu. Sự khởi phát dòng thác đông máu từ TF đến hình thành fibrin còn gọi là đông máu ngoại sinh, xét nghiệm đông máu ngoại sinh (prothrombin time, PT) sử dụng TF điều chế để khảo sát.

### **2.1.4 Đường đông máu nội sinh:**

Các protein trong huyết tương prekallikrein và kininogen trọng lượng phân tử lớn (high molecular weight kininogen HMWK), yếu tố XII được hoạt hóa khi tiếp xúc với các chất bề mặt có điện tích âm sẽ tiếp tục hoạt hóa theo trình tự các yếu tố sau XII, XI, IX

,VIII . Yếu tố VIIIa hoạt hóa X thành Xa ( phức hợp X ase nội sinh). Phức hợp X-ase nội sinh tiếp tục sản xuất thrombin qua hoạt hóa yếu tố V, protrombin, và fibrinogen giống như X-ase ngoại sinh. Trong thực nghiệm đường đông máu nội sinh được hình thành khởi đầu từ tiếp xúc máu với các chất bề mặt có điện tích âm (celite, kaolin, hay silica), đây là xét nghiệm thời gian đông máu nội sinh (activated partial thromboplastin clotting time [aPTT]).

## **2.2. Hệ thống kháng đông và chất kháng đông( the anticoagulation, or coagulation inhibitors):**

Sự tương tác giữa tiểu cầu và dòng thác đông máu với chuỗi khuếch đại thrombin giúp cho cầm máu nhanh chóng tại khu vực tổn thương. Nhưng nó cũng có thể vượt quá mức kiểm soát gây nên huyết khối, viêm mạch máu và tổn thương mô. Cơ thể điều hòa đông máu qua nhiều cơ chế phối hợp như sự pha loãng các chất đông máu theo dòng tuần hoàn, sự loại bỏ các chất hoạt hóa nhờ hệ thống vòng nội mô, gan, và quan trọng nhất là sự ức chế các yếu tố đông máu và tiểu cầu bởi hệ thống kháng đông tự nhiên của cơ thể. Các chất kháng đông hiện diện trên tế bào nội mô của mao mạch, nó đóng vai trò chủ động trong duy trì sự thông suốt cho dòng chảy. Một số chất kháng đông chính như:

### **2.2.1 Antithrombin, heparin:**

Antithrombin (AT) là một protein ức chế protease serin lưu thông trong huyết tương. Nó trung hòa tất cả các protease trong dây chuyền đông máu như: thrombin, Xa, IXa, XIa, XIIa. Khi AT gắn với heparin thì phản ứng kháng đông tăng gấp 1000 lần. Do đó điều trị heparin kháng đông có tác dụng tương tác mạnh với AT, ngược lại nếu thiếu AT thì điều trị kháng đông với heparin có thể thất bại. Thiếu AT bẩm sinh hay mắc phải dễ bị huyết khối.

### **2.2.2 Protein C, protein S:**

Trong tiến trình thành hình cục máu, thrombin gắn với thrombomodulin (TM), TM là một protein trên màng tế bào nội mô. Sự kết nối này làm thrombin cho không còn khả năng hoạt hóa TC hay fibrinogen nữa. Phức hợp TM-thrombin hoạt hóa protein C cho ra protein C được hoạt hóa (Activated protein C: APC) .APC sẽ liên kết với protein S trên bề mặt phospho-lipids của tiểu cầu, kết tiếp phức hợp APC- PS sẽ gây bất hoạt Va, VIIIa (phức hợp protrombinase và X-ase nội sinh). Bệnh V Leiden, là do yếu tố V bị đột biến nên sự hoạt hóa của APC lên V đột biến bị giảm ( resistance to APC), hậu quả là bệnh nhân bị tăng đông. Protein S có tác dụng tăng cường hoạt động của APC. Protein S lưu thông trong máu dưới 2 dạng, ở dạng tự do, protein S hoạt động như chất chống đông, khi bị gắn với C4b thì protein S bị bất hoạt. Trong phản ứng viêm C4b tăng sẽ tăng liên kết với protein S, làm cho protein S tự do giảm và tăng nguy cơ huyết khối. Khi thiếu các protein C, hay protein S di truyền hay bẩm sinh sẽ có nguy cơ bị huyết khối.

### **2.2.3 Chất ức chế yếu tố mô (Tissue factor pathway inhibitors: TFPI):**

TFPI được tổng hợp từ tế bào nội mô, 20% TFPI liên kết với lipoproteins, số còn lại liên kết với glycosaminoglycans trên bề mặt tế bào nội mô. TFPI lưu thông trong huyết tương với nồng độ rất thấp so với AT. TFPI ức chế Xa bằng 2 cách: trực tiếp lên Xa; và phức hợp TF-VIIa, do đó TFPI ức chế hoạt động đông máu ngoại sinh. TFPI có tác dụng hỗ trợ heparin và heparin trọng lượng phân tử thấp trong chống đông. Hiện nay tái tổ hợp TFPI là thuốc chống đông mới.

### **2.2.4 Prostacyclin và thromboxane (PGI<sub>2</sub> và TxA<sub>2</sub>):**

Trong điều kiện sinh lý tế bào nội mô do tác động men cyclooxygenase-2 (COX-2) sản xuất ra PGI<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> ức chế sự bám dính tiểu cầu và chống lại tác dụng co mạch của TxA<sub>2</sub>. Trong tiểu cầu, men cyclooxygenase-1 (COX-1) chuyển acid arachidonic thành TxA<sub>2</sub>. TxA<sub>2</sub> là chất kích thích mạnh gây ngưng kết tiểu cầu và co mạch. Vì tiểu cầu không tạo mới COX-1 nên tác dụng ngưng kết TC của TxA<sub>2</sub> thì vĩnh viễn cho suốt đời sống tiểu cầu

### **2.2.5 Nitric Oxide (NO):**

NO được thành lập từ L-arginine trong lớp tế bào nội mô, được thủy phân bởi men nitric oxide synthase (NOS). Dưới tác động của men guanylate cyclase và cGMP, NO gây giãn mạch và ức chế sự bám dính và sự kết tụ tiểu cầu. NO bị phá hủy nhanh chóng bởi Hemoglobin nên NO chỉ có tác dụng tại chỗ.

## **2.3. Hệ tiêu sợi huyết (fibrinolytic system)**

### **2.3.1 Plasmin:**

Plasmin có tác dụng lên fibrin, fibrinogen và các protein đông máu trong huyết tương. Plasmin phân cắt mạng đa liên kết fibrin ở nhiều vị trí và cho ra các sản phẩm thoái hóa từ fibrin (fibrin degradation products :FDPs). Một trong sản phẩm quan trọng của FDPs là D-dimer, gồm 2 đoạn D xuất phát từ hai fibrin kề nhau đã được XIII liên kết.

### **2.3.2 Yếu tố hoạt hóa plasminogen từ mô (tissue plasminogen activators,tPA).**

tPA là men của tế bào nội mô. tPA gắn với fibrin tại vị trí lysine sẽ làm tăng hoạt tính của plasminogen trên bề mặt fibrin gấp trăm lần.

### **2.3.3 Urokinase:**

Urokinase có nồng độ cao trong nước tiểu. tPA chịu trách nhiệm tiêu sợi huyết trong nội mạch giai đoạn khởi phát, urokinase là chất tiêu sợi huyết chính ở khoang ngoại mạch.

## **2.4. Hệ điều hòa sự tiêu sợi huyết (the fibrinolytic regulation)**

### **2.4.1 Plasminogen activator inhibitors (PAI-1):**

PAI-1 được tổng hợp từ tế bào nội mô và tiểu cầu. Bệnh nhân thiếu PAI-1 thì dễ bị xuất huyết liên quan đến chấn thương hay phẫu thuật. Sự phóng thích PAI-1 bởi tiểu cầu hoạt hóa góp phần vào sự đề kháng của các cục máu đông giàu tiểu cầu trong động mạch đối với sự tiêu huyết.

#### **2.4.2 $\alpha$ 2-antiplasmin:**

$\alpha$  -2 antiplasmin được tiết ra từ gan và tiểu cầu. Antiplasmin liên kết với XIIIa tại mạng fibrin làm cho cục máu đông chống lại tác dụng của plasmin.

#### **2.4.3 Chất ức chế sự tiêu fibrin từ thrombin hoạt hóa(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitors: TAFI) :**

TAFI là một carboxypeptidase-B lưu thông trong tuần hoàn. TAFI tác dụng lên các vị trí fibrin đã bị thoái giáng bởi plasmin, nơi mà plasminogen sẽ liên kết và gây tiêu sợi huyết tiếp. Ngoài ra còn yếu tố XIIIa liên kết với TAFI và fibrin, giúp cho fibrin không bị plasmin phân hủy sớm. Bệnh Hemophilia ( thiếu VIII hay XI ) do thiếu yếu tố VIII, XI sẽ làm giảm sự tạo thrombin đưa đến giảm hoạt hóa của TAFI gây hậu quả là cục máu dễ bị tiêu hủy.

### **3. SINH LÝ BỆNH**

#### **3.1. Bệnh lý xuất huyết:**

Sự thiếu hụt các yếu tố đông máu, giảm số lượng, chất lượng tiểu cầu, sự tăng hiện diện các chất kháng đông, hay sự thiếu hụt các chất điều hòa hệ tiêu sợi huyết.

#### **3.2. Bệnh lý huyết khối:**

Sự thiếu hụt các chất kháng đông, sự bất thường dòng chảy mao mạch, bệnh lý tổn thương thành mạch.

#### **3.3. Bệnh lý phối hợp xuất huyết và huyết khối:**

Đây là các bệnh vừa thiếu hụt các yếu tố đông máu và yếu tố kháng đông. Rối loạn đông máu nội mạch rải rác ( dissemination intravascular coagulation ), bệnh lý suy gan nặng, rối loạn đông máu ở trẻ sơ sinh. g.

**Bảng 1. Đặc điểm các protein liên quan tới xuất huyết và huyết khối**

Protein	Tên thường dùng	Trọng lượng phân tử	Nồng độ trong huyết tương (µg/ml)	Nửa đời sống trong huyết tương (days)	Vị trí Gene	Chức năng
Yếu tố I	fibrinogen	340.000	2500	3-5	Chr 4(156Mb)	protein kết dính tạo cục máu
Yếu tố II	Prothrombin	72.000	100	2,5	Chr11(47Mb)	VTK zymogen IIa*hoạt hóa: I,V,VII,XI, XIII,TC và PC
Yếu tố III	Tissue factor	44.000	-	-	Chr 1(9Mb)	VTK Cofactor VII
Yếu tố IV	Calcium					Giúp yếu tố ĐM gắn với phospholipid
Yếu tố V	proaccelerin	330.000	6,6	0,5-1	1q21-q25	Cofactor của Xa
Yếu tố VI (Va)	Bồ					-
Yếu tố VII	Proconvertin	50.000	0.5	0.25	Chr 13(113Mb)	VTK,Cofactor của X,IX
Yếu tố VIII	Antihemophilic F	285.000	0.2	0.5	XChr (154Mb)	Cofactor của IX
Yếu tố IX	Christmas	55.000	5	1	XChr(138Mb)	VTK,zymogen Hoạt hóa X
Yếu tố X	Stuart-Prower	59.000	10	1.5	Chr 13(113Mb)	VTK,zymogen Hoạt hóa II
Yếu tố XI	plasma thromboplastin antecedent	160.000	4.8	2-3	Chr 4(187Mb)	Zymogen Hoạt hóa IX
Yếu tố XII	Hageman	80.000	40	2-3	Chr5(176Mb)	Zymogen Hoạt hóa XI, VII, prekallikrein
Yếu tố XIII		320.000	30	9-10	-	Transglutaminase zymogen, củng cố fibrin
Prekallikrein	Fletcher factor	88.000	42	-		Zymogen Hoạt hóa XII, HMWK
HMWK High molecular weight kininogen	Fitzgerald factor	120.000	80	-	-	Cofactor hoạt hóa XII, XI và prekallikrein
Antithrombin		58.000	140	2.5-3	Chr1(172Mb)	ức chế :IIa, Xa, ...
Heparin		66.000	62	2.5	Chr22(19Mb)	ức chế IIa
Protein C		62.000	4	0.3	Chr2(128Mb)	VTK,zymogen ức chế Va, VIIa
Protein S		69.000	20	1.75	Chr3(95Mb)	VTK, protein cofactor của A PC
Thrombomodulin		100.000	-	-	Chr 20(23Mb)	Cofactor
TFPI		40.000	0.1		Chr2 (188Mb)	ức chế TF, X
Plasminogen						Plasmin tiêu fibrin
Alpha2-antiplasmin						ức chế plasmin
tPA						Hoạt hóa plasminogen
Urokinase						Hoạt hóa plasminogen
PAI						ức chế tPA, urokinase

Chú thích: II\* : thrombin hay prothrombin hoạt động  
 TC : tiểu cầu, PC: protein C, APC : protein C hoạt hóa  
 Va, Xa: thể hoạt động của V, X  
 Cofactor: chất hỗ trợ

#### **4. BỆNH SỬ VÀ TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG XUẤT HUYẾT Ở TRẺ EM:**

Đây là dữ liệu quan trọng giúp chẩn đoán trẻ bị xuất huyết. Hiện nay một số tổ chức xây dựng bảng điểm để chẩn đoán và phân độ xuất huyết.

##### **4.1. Bệnh sử**

###### **4.1.1 Vị trí xuất huyết:**

các vị trí xuất huyết như da, niêm, nội tạng sẽ giúp chẩn đoán phân biệt nguyên nhân và phân độ nặng của xuất huyết. Cần lưu ý phân biệt xuất huyết do nguyên nhân tại chỗ với nguyên nhân huyết học. Chảy máu mũi kéo dài một bên coi chừng do yếu điểm mạch Kiesselbach, đau bụng kéo dài và tiêu phân đen coi chừng xuất huyết tiêu hóa do nhiễm giun móc hay viêm dạ dày do nhiễm *Helicobacter*. Xuất huyết niêm mạc (chảy máu mũi, máu nướu răng, rong kinh...) thường do nguyên nhân =tiểu cầu, von Willebrand hay bệnh thành mạch. Xuất huyết trong mô mềm hay khớp gợi ý bệnh lý rối loạn yếu tố đông máu. Chảy máu rốn thường gặp do thiếu một trong các yếu tố như XIII, X, II, I.

###### **4.1.2 Tần suất:**

Xuất huyết kéo dài và tái phát nhiều lần ở cùng 1 vị trí nghi do nguyên nhân bất thường thành mạch tại chỗ. Xuất huyết cùng hình thức, bị tái phát nhiều, xuất hiện nhiều nơi trên cơ thể thường do nguyên nhân di truyền.

###### **4.1.3 Tuổi lúc mới phát bệnh:**

sơ sinh (thiếu vitamin K, thiếu XIII), nữ nhi nam (nghi Hemophilia), trẻ lớn thường xuất huyết mắc phải hay di truyền thể nhẹ.

###### **4.1.4 Giới:**

Trai ( nghi Hemophilia), gái (nghi von- Willebrand)

###### **4.1.5 Hoàn cảnh xuất hiện:**

Tự nhiên (nghi bệnh tiểu cầu); sau phẫu thuật, nhổ răng, chấn thương (nghi Hemophilia); sau uống Aspirin (liệt tiểu cầu chức năng mắc phải); kinh ra nhiều, đóng cục (Bệnh tiểu cầu, von Willebrand hay fibrinogen); Sưng đau khớp hay cơ ( Hemophilia); Chảy máu nhiều sau cào xước nhẹ (bệnh tiểu cầu); Chảy máu kéo dài sau chấn thương nhiều giờ hay nhiều ngày (Hemophilia)

##### **4.2. Tiền sử**

###### **4.2.1 Bản thân:**

- Có bệnh bệnh lý gan, mật, tiêu hóa, huyết học. Bệnh lý gan làm giảm tổng hợp yếu tố đông máu. Các bệnh lý chuyển hóa hay hội chứng thận hư sẽ ảnh hưởng ure máu gây rối loạn chức năng tiểu cầu. Hội chứng kém hấp thu làm cơ thể bị thiếu hấp thu các yếu tố tùy thuộc vitamin K. Trẻ tim bẩm sinh tím hay đa hồng cầu dễ bị xuất huyết do tiểu cầu bị giảm chức năng kết hợp, đời sống tiểu cầu ngắn và giảm fibrinogen.
- Tiền sử có xuất huyết kéo dài sau chấn thương, gãy xương, nhổ răng, cắt bao quy đầu, các cuộc phẫu thuật trước đây gợi ý xuất huyết do di truyền. Trẻ nữ có bị rong kinh coi chừng bệnh von Willebrand ( 90% trẻ nữ bệnh vW bị rong kinh).

- Tiền sử dùng thuốc aspirin, thuốc kháng viêm không steroide như ibuprofen, noprofen... hay thảo dược có thể ảnh hưởng chức năng tiểu cầu. Sự dùng kháng sinh kéo dài cũng gây giảm nồng độ vitamin K.
- Tiền sử có bị thiếu máu, truyền máu.

#### **4.2.2 Gia đình:**

yếu tố gia đình dương tính hỗ trợ chẩn đoán phân biệt bệnh lý xuất huyết di truyền. Lưu ý giới tính, tuổi mắc bệnh, và hình thức xuất huyết: xuất huyết khớp, rong kinh, chảy máu mũi. Tuy nhiên khi tiền sử gia đình không ghi nhận vẫn không loại bỏ được chẩn đoán bệnh rối loạn đông máu di truyền vì có 1/3 trẻ bị mắc bệnh Hemophilia không phát hiện tiền sử gia đình do đột biến gen hoặc do thân nhân quá ít hoặc bị thể nhẹ.

### **4.3. Khám lâm sàng:**

#### **4.3.1 Phân biệt xuất huyết và bầm tím.**

Xuất huyết da là sự xuất huyết qua các vi mao mạch ở các vùng cơ thể bị tăng áp lực tĩnh mạch, nên không biến mất khi bị ấn vào. Bầm tím: Da màu hồng và mất màu khi bị ấn vào. Nhận dạng các hình thức xuất huyết ở da: chấm xuất huyết, (petechiae): < 2mm. Nốt xuất huyết (purpurae): > 2mm. Vết bầm, hay mảng xuất huyết (ecchymoses): > 1cm. Tụ máu cơ: máu tụ tạo nhân trong cơ. Màu sắc nốt xuất huyết gợi ý thời gian xuất huyết: đỏ, blue, tím là xuất huyết mới; vàng, lá cây, nâu thì xuất huyết cũ.

#### **4.3.2 Phân độ nặng của xuất huyết:**

Xác định vị trí các dấu hiệu xuất huyết trên toàn thân qua da, niêm mạc mắt mũi, họng, nội tạng (xuất huyết tiêu hóa, tiết niệu, nội sọ) kèm với nhận xét về tri giác, sinh hiệu, và dấu hiệu thiếu máu.

#### **4.3.3 Khám toàn thể:**

Tìm các dấu hiệu bất thường như: gan, lách, hạch, xương, khớp

Tìm các dấu hiệu dị dạng, bất thường về thể hình (bệnh lý di truyền). Đánh giá sự phát triển về thể chất, vận động và tâm thần (bệnh lý di truyền, bẩm sinh)

#### **4.3.4 Đặc điểm dấu dây thắt (tourniquet test)**

Mục tiêu: Khảo sát sức bền thành mạch và tiểu cầu. Kỹ thuật: Đặt huyết áp ở mức trung bình cộng, trong 5 phút. Kết quả: Dương tính khi trên 5 chấm/1cm<sup>2</sup> da.

#### **4.3.5 Đặc điểm xuất huyết sơ sinh**

Đặc điểm chung: Giảm sinh lý tất cả các yếu tố đông máu và kháng đông, ngoại trừ yếu tố VIII, yếu tố V, fibrinogen. Trẻ càng non tháng thì biến chứng xuất huyết và tăng đông càng tăng. Sơ sinh có nguy cơ bị chấn thương đầu trong quá trình sinh ngã dưới hoặc sanh hút. 15-30% sơ sinh bị rối loạn đông máu di truyền có thể xuất hiện ngay trong giai đoạn sơ sinh. Chịu ảnh hưởng tình trạng sức khỏe của mẹ, thuốc sử dụng trong quá trình chuyển dạ. Khối lượng toàn phần máu thấp hơn so với người lớn, nên lưu ý đến lượng máu xuất huyết hoặc xét nghiệm có thể ảnh hưởng tới độ nặng của bệnh.

Khám xuất huyết sơ sinh: Đánh giá ngay sinh hiệu và tri giác của trẻ. Lưu ý tiền sử sản khoa (vỡ ối sớm, cách sanh, APGAR) Bệnh lý của mẹ (nhiễm trùng, bệnh tự miễn, giảm tiểu cầu...) Khám lâm sàng xem có sang chấn sản khoa, vết bầm, khối tụ, gan lách to.



## **5. XÉT NGHIỆM SÀNG LỌC HỘI CHỨNG XUẤT HUYẾT VÀ HUYẾT KHỐI**

### **5.1. Thông tin về xét nghiệm:**

Xét nghiệm đông máu nên lấy từ máu tĩnh mạch mới, không lấy từ catheter dùng để bơm thuốc hay đang truyền dịch để bị sai số. Tỷ lệ máu trên chất chống đông khoảng 9/10. Nếu đa hồng cầu ( $Hct > 55\%$ ) nên giảm lượng citrate trong lọ xét nghiệm, hoặc ngược lại khi  $Hct < 25\%$  cần xem lại lượng citrate trong lọ. Sau đổ máu vào lọ, nên nghiêng và lắc nhẹ 3, 4 lần lọ máu, và nhanh chóng giao cho phòng xét nghiệm. Thời gian lưu mẫu tại phòng xét nghiệm trong vòng 2 giờ, nếu ở nhiệt độ lạnh thì 4 giờ. Khi phân tích kết quả xét nghiệm huyết học ở trẻ em nên lưu ý đến trị số theo tuổi.

### **5.2. Xét nghiệm sàng lọc ban đầu**

#### **5.2.1 Công thức máu đầy đủ và phết máu ngoại biên (CTM và PM)**

Nguyên tắc và kỹ thuật: khảo sát công thức máu : số lượng bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu. Phết máu sẽ cho biết hình dạng và kích thước tiểu cầu, và hồng cầu, bạch cầu. Hai xét nghiệm này góp vào chẩn đoán bệnh lý giảm tiểu cầu và loại bỏ các bệnh lý liên quan giảm ba dòng. Phết máu loại bỏ được giảm tiểu cầu giả do sự ngưng tập tiểu cầu khi dùng máu được chống đông bằng EDTA.

Phân tích kết quả: Số tiểu cầu bình thường ( $150-450 \times 10^9/dL$ ). Tăng tiểu cầu khi  $> 450 \times 10^9/dL$ ; giảm tiểu cầu khi  $< 150 \times 10^9/dL$ . Khi tiểu cầu giảm cần khảo sát thêm kích thước tiểu cầu trên phết máu hay qua trị số khối lượng trung bình của tiểu cầu (mean platelet volume (MPV). MPV bình thường là  $7-10 \mu L$ . Khi chỉ giảm số lượng tiểu cầu kèm MPV tăng nhẹ gợi ý giảm tiểu cầu do tăng phá hủy; MPV tăng hơn bình thường gợi ý bệnh Bernard Soulier, MPV nhỏ ( $3-5 fL$ ) gợi ý bệnh Wiskott Aldrich hay giảm tiểu cầu liên quan giới tính.

#### **5.2.2 Thời gian máu chảy (Bleeding time hay temps de saignement: TS)**

Nguyên tắc và kỹ thuật : khảo sát thời gian cầm máu, khảo sát tương tác của tiểu cầu, thành mạch và yếu tố vW.

Kỹ thuật Duke: dùng lancet rạch theo chiều ngang da tai và dùng giấy thấm chặm vào giọt máu chảy ra.

Kỹ thuật Ivy: đặt huyết áp kế ở cánh tay ở mức  $40 mmHg$  và rạch vào mặt trước cánh tay vết rạch qua da sâu  $1 mm$ , dài  $1 cm$ .

Phân tích kết quả: TS bình thường là  $\leq 6$  phút. Bệnh lý: trên  $7 ph$ , nếu  $\geq 6 ph$  cần kiểm tra lại. Nguyên nhân TS dài: Bệnh lý chức năng tiểu cầu mắc phải hay di truyền thể nặng hay von Willebrand thể nặng. Dùng Aspirin, thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, đậm sâu quá, kim to so với vành tai của bệnh nhân nhỏ tuổi. Ưu điểm TS là xét nghiệm khảo sát chức năng cầm máu tự nhiên, kết quả nhanh chóng. Hiện nay, nơi làm được PFA-100 thì không sử dụng thời gian máu chảy nữa.

### 5.2.3 PFA-100 ( Platelet Functional Analyzer 100)

- Nguyên tắc và Kỹ thuật: PFA-100 dùng để sàng lọc chức năng tiểu cầu, và von Willebrand. Mẫu thử chứa tiểu cầu được chống đông bằng citrate, cho chảy trong ống mao dẫn qua màng có phủ collagen-adenosine diphosphate (CADP) hay collagen-epinephrine(CEPI) có cửa khẩu 150 $\mu$ m. Tiểu cầu sẽ bám dính vào màng và kết hợp với vWF, glycoprotein Ib và IIb/IIIa tạo nên cục máu đông và lấp cửa khẩu lại, thời gian khảo sát này được gọi là close time (CT)
- Phân tích kết quả: PFA-100 dùng để sàng lọc chức năng tiểu cầu, và von Willebrand. Kết quả kéo dài: Bệnh về chức năng tiểu cầu và VWD thể nặng.
- Khi xét nghiệm âm tính, cho biết không có bệnh lý giảm chức năng tiểu cầu thể nặng và không cần làm thêm xét nghiệm hỗ trợ; tuy nhiên không loại được bệnh lý chức năng tiểu cầu thể nhẹ, bệnh von Willebrand thể 2N vWD, thể III. Vì vậy nếu lâm sàng không phù hợp hoặc nghi ngờ thì cần làm thêm xét nghiệm chuyên biệt. Xét nghiệm này đơn giản, nhanh chóng không cần kỹ thuật đặc biệt, số lượng máu khảo sát ít (800 $\mu$ l) nên thích hợp cho trẻ em, có thể dùng thay thế thời gian máu chảy (TS). Kết quả của PFA-100 bị các yếu tố ảnh hưởng như số lượng tiểu cầu, dung tích hồng cầu, thuốc aspirin, NSAIDS, thức ăn giàu flavinoid (rượu vang đỏ, coca, chocolate). Khi tiểu cầu <80x10<sup>9</sup>/L hay Hct <30% thì tăng PFA 100.

Kết quả trị số giới hạn của PFA-100: CEPI CT: 78 – 199 giây

CADP CT: 55 - 137 giây

### 5.2.4 Thời gian máu đông (Clotting time:CT hay Temps de Coagulation :TC)

Nguyên tắc và kỹ thuật: Khảo sát thời gian đông máu toàn bộ.

Phân tích kết quả: TC bình thường 6 – 9 phút. Bệnh lý: Dài cho biết có giảm yếu tố đông máu mức độ nặng <6% hay afibrinogen, dùng kháng đông.

### 5.2.5 Thời gian đông máu ngoại sinh (Prothrombin time: PT hay Temps de Quick : TQ)

- Nguyên tắc và kỹ thuật: PT khảo sát chuỗi các yếu tố đông máu VII, X, V, II, I. Huyết tương bệnh nhân có chống đông citrate trộn với thromboplastin (gồm phospholipid và TF từ nhau hay hiện nay dùng TF tái tổ hợp) có kèm calcium.
- Phân tích kết quả: 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 bị giảm < 30% hay khi fibrinogen < 100mg/dL. Thiếu vitamin K, bệnh lý gan, kháng thể antiphospholipid.
- Các kết quả khảo sát thời gian đông máu ngoại sinh:
- PT bệnh nhân và PT chứng là kết quả thông thường được các phòng xét nghiệm báo cáo
- INR( International normalized ratio:INR): kết quả PT thay đổi theo nguồn TF và tùy máy xét nghiệm, nên trị số PT ở từng phòng xét nghiệm sẽ thay đổi, làm cho khó kiểm soát diễn tiến PT của bản thân qua mỗi nơi mỗi khi thực hiện PT đặc

biệt khi dùng kháng đông warfarin kéo dài. Cho nên INR đã được Tổ Chức Y Tế Thế Giới xác nhận có giá trị thống nhất và phổ biến toàn cầu thay thế cho PT. Cách tính:  $INR = (PT \text{ bệnh nhân} / PT \text{ chứng}) (ISI)$ . ISI : được xác định cho mỗi thromboplastin và máy thực hiện PT do nhà sản xuất cung cấp. Phân tích kết quả: INR bình thường là 1,1, ranh (2-3).

- Prothrombin time ratio (PT<sub>r</sub>): tỉ lệ PT bệnh nhân trên PT chứng. .Khi PT<sub>r</sub>= 1.2 có nguy cơ rối loạn đông máu trong chấn thương cấp.

#### **5.2.6 Thời gian đông máu nội sinh (Activated Partial Thromboplastin Time: aPTT, hay Temps de cephalin kaoline TCK)**

- Nguyên tắc và Kỹ thuật: aPTT khảo sát chuỗi yếu tố đông máu ngoại trừ VII và theo dõi điều trị Heparin. Huyết tương của bệnh nhân có citrate trộn với một phần thromboplastin(chỉ có phospholipids không có TF) ủ với chất kích hoạt như celite, kaolin, silica...trong 2-5 phút, sau đó thêm calcium chloride.
- Phân tích kết quả: aPTT bình thường là 26-35 giây ở người lớn và trẻ em. 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 ( trừ VII) , có kháng thể kháng đông lưu hành. Lưu ý phân biệt các trẻ có aPTT dài không phù hợp lâm sàng do mẫu lấy bị pha heparin. Chẩn đoán thiếu vitamin K thì aPTT có độ nhạy kém hơn PT.

#### **5.2.7 aPTT hỗn hợp (Mixing Studies)**

- Nguyên tắc và kỹ thuật : kiểm tra sự hiện diện chất kháng đông. Trộn huyết tương bệnh và huyết tương người bình thường theo tỉ lệ 1:1 ủ 4 giờ , và đo lại aPTT hay PT.
- Phân tích kết quả: Thiếu hụt yếu tố đông máu khi kết quả đo lại aPTT hay PT về bình thường. Có chất ức chế khi kết quả đo lại aPTT vẫn dài hơn. Thường do các bệnh kháng thể chống yếu tố VIII, kháng thể kháng đông của lupus hệ thống, hay hiện diện heparin.

#### **5.2.8 Thời gian Thrombin TT (Thrombin time :TT hay Temps de Thrombin).**

- Nguyên tắc và kỹ thuật: TT khảo sát số lượng và chất lượng fibrinogen. Thêm thrombin bò hay người vào huyết tương bệnh nhân đã có citrate.
- Phân tích kết quả: Trị số TT bình thường là 15 giây. Bệnh lý: TT dài khi fibrinogen giảm <80mg/dL hay rối loạn chức năng fibrinogen, tác dụng của heparin, các sản phẩm thoái hóa của fibrin, bệnh đa u tủy có protein trong máu cao, amyloidosis.

### **5.2.9 Fibrinogen:**

- Nguyên tắc và kỹ thuật: Fibrinogen là yếu tố đông máu đầu tiên được phát hiện và cũng là protein phản ứng của giai đoạn cấp. Nồng độ fibrinogen trong huyết tương có thể đo bằng phương pháp miễn dịch hay phương pháp hóa học..
- Phân tích kết quả: Trị số bình thường trong huyết tương là 200 - 400 mg/dL .Giảm số lượng fibrinogen có trong bệnh lý di truyền afibrinogen hay hypofibrinogen, DIC, bệnh lý gan, thuốc. Tăng fibrinogen :Viêm nhiễm, u bướu, có thai.

### **5.2.10 Fibrin degradation products (FDPs)**

- Nguyên tắc và kỹ thuật: khảo sát các mảnh fibrin bị plasmin cắt ra ở nhiều vị trí. Kỹ thuật miễn dịch như radioimmunoassay , flocculation..
- Phân tích kết quả: chẩn đoán rối loạn đông máu nội mạch rải rác ( DIC). FDPs tăng:DIC, điều trị tiêu sợi huyết, huyết khối tắc mạch như thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu mô

### **5.2.11 D-dimer :**

- Nguyên tắc: D-dimer là cơ sở chứng minh fibrin đã thành lập trong nội mạch, đã có liên kết chéo và đã bị cắt thành hai thành phần D liên kế nhau của fibrin.
- Phân tích kết quả: Khi nồng độ của D-dimer cao trong huyết tương cho biết rối loạn đông máu mới gần đây hoặc đang diễn tiến, huyết khối động mạch, huyết khối tĩnh mạch, bệnh lý tim mạch, DIC, Hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, nhiễm trùng, bệnh lý gan.

## **6. TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN CÁC NGUYÊN NHÂN XUẤT HUYẾT THƯỜNG GẶP Ở TRẺ EM**

### **6.1. Chẩn đoán bệnh nhi có dấu hiệu xuất huyết da niêm (mucocutaneous bleeding)**

#### **6.1.1 Xuất huyết do bệnh tiểu cầu thường gặp ở trẻ em**

- Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune thrombocytopenic purpura ,ITP): bệnh xuất huyết chiếm tỉ lệ cao nhất ở trẻ em. Dấu hiệu lâm sàng đột ngột với xuất huyết da , niêm, hay chảy máu mũi, hay nướu. Vẻ mặt trông khỏe, tươi, các cơ quan không bất thường. Chẩn đoán ITP ở trẻ em sau khi loại trừ các nguyên nhân giảm tiểu cầu ác tính, tự miễn khác dựa vào bệnh cảnh lâm sàng, CTM điển hình giảm 1 dòng tiểu cầu và phết máu không tế bào lạ.
- Xuất huyết giảm tiểu cầu do bệnh lý ác tính xâm lấn tủy: Dấu hiệu xuất huyết da, niêm, và dấu hiệu gan, lách to, thiếu máu, sốt. Xét nghiệm CTM bất thường >2 dòng, phết máu có thể có tế bào bạch cầu non. Nguyên nhân thường gặp : bạch cầu cấp, suy tủy, lymphoma. Giảm tiểu cầu trong các nguyên nhân hiếm : Langerhans cell histiocytosis, neuroblastoma, storage diseases.
- Xuất huyết do giảm chức năng tiểu cầu
- Đặc điểm chẩn đoán: dấu hiệu xuất huyết da niêm, xét nghiệm CTM có tiểu cầu bình thường, và thời gian máu chảy kéo dài, độ tập trung tiểu cầu giảm, VWF bình thường.

- Giảm chức năng tiểu cầu mắc phải hay thứ phát: do sử dụng thuốc aspirin, kháng viêm không steroids, penicillin liều cao.
- Giảm chức năng tiểu cầu di truyền: Bệnh Glanzmann thrombasthenia, bệnh Bernard -Soulier.
- Hội chứng giảm tiểu cầu bẩm sinh ( Congenital Chronic Thrombocytopenic chân thương Syndromes) :Đặc điểm chẩn đoán: xuất huyết da niêm xuất hiện ngay sau sanh, kèm theo dị tật bẩm sinh như chậm tăng trưởng, da tăng sắc tố, dị tật chi. Các hội chứng sau :hội chứng thrombocytopenia -absent radius, Fanconia , Wiskott-Aldrich.

### **6.1.2 Xuất huyết da do các bệnh thành mạch**

- Henoch-Schoinlein pupura: Ban xuất huyết gồm chấm xuất huyết, đốm xuất huyết to sần xuất hiện ở hai chân và mông, hay kèm theo đau khớp, đau bụng, và tiểu máu.
- Trẻ bị ngược đãi (child abuse) : Các vị trí bị xuất huyết thường khó xuất hiện do chấn thương như mặt, tai, nách, cánh tay, thân, mông, mặt trước và đường giữa đùi. Các hình thức xuất huyết tương tự dấu bàn tay, vết cắn. Xét nghiệm huyết học bình thường.
- Ehler-Danlos : bệnh di truyền do tổ thương collagen . Triệu chứng gồm vết bầm, bị khớp lỏng lẻo, da tăng đàn hồi ( hyper elastic skin), vết thương lâu lâu lành.

### **6.1.3 Bệnh von Willebrand ( von Willebrand Disease, vWD):**

bệnh xuất huyết phổ biến theo y văn thế giới, di truyền theo kiểu trội. Chức năng vWF là liên kết với yếu tố VIII và gắn với collagen khi thành mạch bị tổn thương. Bệnh nhân thiếu vWF nặng GP1b bị xuất huyết da niêm và tụ máu cơ giống như hemophilia.

- Triệu chứng bệnh VW đa dạng tùy vào thể bệnh. Type 1: giảm nồng độ vWF , Type 2: giảm chức năng vWF có 4 thể ( type2 A giảm vWF trọng lượng phân tử lớn nên giảm liên kết với GP1b tiểu cầu ; type 2B : VWF trọng lượng phân tử lớn tăng liên kết VWF với thụ thể GP1b tiểu cầu làm giảm tiểu cầu; type 2M giảm liên kết với thụ thể GP1b tiểu cầu ; type 2N vWF giảm liên kết với yếu tố VIII, dễ bị chẩn đoán nhầm là hemophilia), type 3: vWF giảm nặng hay không còn.
- Xét nghiệm sàng lọc: CTM, thời gian máu chảy chỉ bất thường ở bệnh nhân thể nặng. Xét nghiệm sàng lọc VWD bằng vWF antigen ( đo protein vWF) và vWF activity ( đo chức năng VWF). VWF có thể dương tính giả trong stress, dùng thuốc, có thai, chọc hút máu quá khó.

## **6.2. Chẩn đoán bệnh nhi xuất huyết sâu trong cơ**

### **6.2.1 Đặc điểm :**

xuất huyết dạng tụ máu trong cơ hay khớp, do thiếu hụt yếu tố đông máu.

### **6.2.2 Hemophilia:**

Do thiếu yếu tố đông máu VIII ( hemophilia A), IX ( hemophilia B) , hay XI ( hemophilia C). Hemophilia A hay B là di truyền theo giới tính X, xuất hiện ở trẻ trai. Dấu hiệu điển hình xuất huyết là dạng tụ máu trong cơ ( hematoma), xuất huyết khớp ( hemarthrosis).

Xuất huyết xảy ra dễ dàng sau va chạm nhẹ, thường gặp các vị trí như trán, chi, nhất là trước xương chày. Các dấu hiệu nguy hiểm của hemophilia là xuất huyết não, xuất huyết miệng, họng (nguy cơ chèn ép hô hấp), xuất huyết sau phúc mạc, hay tiêu hóa đưa đến nguy cơ xuất huyết tạng rỗng.

### **6.2.3 Thiếu các yếu tố đông máu hiếm:**

thiếu yếu tố I, II, V, VII, X, XI và XIII. Bệnh nhân có dấu hiệu xuất huyết thay đổi tùy nồng độ yếu tố bị thiếu hụt. Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm sàng lọc đông máu và định lượng nồng độ yếu tố.

## **6.3. Chẩn đoán bệnh nhi có dấu hiệu xuất huyết toàn thân, đa dạng**

### **6.3.1 Đặc điểm chung :**

xuất huyết da đa dạng như chấm xuất huyết, đốm xuất huyết, vết bầm lan rộng, xuất huyết niêm, chảy máu nơi đâm kim, xuất huyết tiêu hóa, tiết niệu, vàng da, thiếu máu... Nguyên nhân thường gặp: DIC, thiếu vitamin K, bệnh gan nặng, tăng ure máu.

### **6.3.2 Rối loạn đông máu nội mạch lan tỏa (Diseminate intravascular Coagulation, DIC)**

DIC xuất hiện do cơ chế tăng tiêu thụ các yếu tố đông máu và tiểu cầu, tăng sự tiêu sợi huyết, hậu quả là tạo cục huyết khối fibrin trong vi tuần hoàn gây tán huyết vi mạch và xuất huyết lan tỏa. DIC thường là hậu quả rối loạn đông máu do nguyên nhân nhiễm trùng nặng, chấn thương, phẫu thuật, bệnh ác tính...

Dấu hiệu lâm sàng đa dạng như xuất huyết trầm trọng, lan tỏa, và tổng trạng nguy kịch. Xét nghiệm: bao gồm PT, aPTT kéo dài, giảm tiểu cầu, giảm fibrinogen, tăng D-Dimer, hay sản phẩm thoái hóa từ fibrinogen (fibrinogen degradation product, FDP). Cần làm thêm xét nghiệm tầm soát bệnh nền.

### **6.3.3 Xuất huyết toàn thể nặng ở trẻ sơ sinh do DIC nhiễm trùng sơ sinh**

- Đặc điểm lâm sàng : sơ sinh xuất huyết da thân, chi, mông, mặt (mũi, tai), sang thương đổi màu nhanh từ đỏ đậm sang tím, đen trong vài phút, đồng thời xuất hiện dấu hiệu thần kinh bất thường hay bụng chướng gan lách to thường. Đặc điểm này thường do hai nhóm nguyên nhân DIC trong bệnh cảnh nhiễm trùng sơ sinh (thường gặp), hoặc do thiếu protein C (hiếm hơn).
- Xét nghiệm: cấy máu và tầm soát siêu vi, CTM, PM, PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer, đo protein C, protein S, AT, và plasminogen. Trong DIC thì các yếu tố protein C, S, AT, plasminogen thường giảm. Trong khi thiếu protein C thì nồng độ protein C giảm rất nặng so với protein S, AT, plasminogen. Để hỗ trợ chẩn đoán thiếu protein C nên tầm soát protein C ở cha mẹ bệnh nhân, vì đây là bệnh di truyền kiểu lặn, nên cả cha và mẹ sẽ có nồng độ protein C thấp.

### **6.3.4 Xuất huyết do thiếu vitamin K ở trẻ sơ sinh và nhũ nhi**

- Đặc điểm : vitamin K là vitamin tan trong lipid, vitamin K hỗ trợ sự chuyển hóa carboxyl của các protein đông máu và chất kháng đông như các yếu tố II, VII, IX, X, protein C, protein S. Sự thiếu vitamin K gây xuất huyết toàn thể ở da, hệ tiêu

hóa, tiết niệu, và trầm trọng nhất là xuất huyết não màng não. Các nguyên nhân thiếu vitamin K thường gặp là trẻ bú mẹ, trẻ suy dinh dưỡng nặng, trẻ dùng kháng sinh phổ mạnh, kéo dài, trẻ bị tắc mật bẩm sinh, trẻ lớn bị ngộ độc thuốc diệt chuột (warfarin). Trẻ sơ sinh bú mẹ có nguy cơ cao bị thiếu vitamin K do sữa mẹ thường thiếu vitamin K, chức năng gan giai đoạn sơ sinh còn non, hoạt động ruột sơ sinh chưa phát triển và hệ vi sinh ruột chưa hiện diện đầy đủ.

- Xét nghiệm PT, aPTT dài trong trường hợp giảm vitamin K nặng, khi giảm vitamin K mức độ trung bình thì PT dài, VII thường giảm nặng, yếu tố V bình thường.

#### **6.3.5 Suy gan nặng:**

Khi bị suy tế bào gan nặng sẽ giảm tổng hợp các yếu tố đông máu và kháng đông (ngoại trừ von Willebrand). Thường gặp sơ sinh non, nhiễm trùng nặng, sanh ngạt, nuôi ăn qua tiêm truyền kém, trẻ lớn bị viêm gan, xơ gan, bệnh Wilson, và hội chứng Reye. Xét nghiệm :PT dài, aPTT dài, V giảm, và VIII bình thường. để phân biệt khi suy gan thì yếu tố V giảm nặng, thiếu vitamin K thì VII giảm.

### **6.4. Chẩn đoán bệnh nhi bị huyết khối (thrombosis), thuyên tắc mạch (thromboembolic diseases)**

#### **6.4.1 Đặc điểm:**

Bệnh lý huyết khối hay thuyên tắc mạch có tần suất cao ở trẻ sơ sinh non tháng và trẻ dậy thì. Sơ sinh non tháng thường bị huyết khối tĩnh mạch và động mạch do sự phối hợp nhiều yếu tố như giảm yếu tố kháng đông, lưu lượng máu thấp, độ nhớt của máu cao (Dung tích hồng cầu hay Hct cao), và do đặt ống thông tĩnh mạch để theo dõi và dinh dưỡng. Trẻ dậy thì thường bị huyết khối tĩnh mạch do thiếu chất kháng đông di truyền, hoặc thứ phát sau bệnh Antiphospholipid syndrome, Lupus erythematosus, hội chứng thận hư, nhiễm trùng (Varicella, HIV, viêm cột tủy xương) ác tính, đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm, phẫu thuật chỉnh hình, chấn thương, bất động, suy tim...

#### **6.4.2 Bệnh huyết khối tĩnh mạch**

Tiếp cận chẩn đoán

Lâm sàng:

- Huyết khối ở bệnh nhân có đặt ống thông tĩnh mạch: có thể không có triệu chứng hoặc từ từ với tuần hoàn phụ lộ trên da ngực, lưng, cổ và mặt. Dấu hiệu toàn thể xuất hiện cấp tính với phù và da chi đổi màu sùng mặt, thuyên tắc phổi, tràn dịch màng phổi; hay biểu hiện trầm trọng với khó thở, dẫn tĩnh mạch cổ, xquang ngực có trung hất dẫn rộng.
- Huyết khối tĩnh mạch sâu ở bệnh nhi không đặt ống thông tĩnh mạch thường gặp vùng cẳng chân với dấu hiệu sưng, đau, hay tím da ở một bên chân, bắp chân sưng to, cảm giác nặng và bị khó khăn vận động.
- Thuyên tắc phổi rất hiếm ở trẻ em, dấu hiệu như ho, khó thở, đau ngực, ngạt, hay choáng, cần phân biệt với các bệnh lý tim mạch, hô hấp.

- Huyết khối tĩnh mạch thận: thường thứ phát sau hội chứng thận hư, ghép thận, có thể biểu hiện với các biểu hiện tiểu máu, vô niệu, tiểu đạm, giảm khối lượng tuần hoàn, và giảm tiểu cầu. Ở sơ sinh huyết khối tĩnh mạch thận phổ biến ở nhóm huyết khối không liên quan tới đặt ống thông tĩnh mạch.
- Huyết khối tĩnh mạch cửa: thứ phát sau đặt ống thông tĩnh mạch rốn ở sơ sinh, cắt lách, nhiễm trùng, ghép gan, hội chứng antiphospholipid., bệnh có thể xuất hiện đau bụng cấp hoặc không có triệu chứng trong thời gian dài tới khi có dấu hiệu dẫn tĩnh mạch thực quản, tăng áp cửa..

Bệnh sử, tiền sử: lưu ý yếu tố tuổi, chấn thương, phẫu thuật, thuốc, nhiễm trùng, bệnh tự miễn, bệnh ác tính, bất động.

Xét nghiệm ban đầu: CTM, PM, PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer, cấy máu (có sốt).

Xét nghiệm hình ảnh tầm soát huyết khối: siêu âm nén (compression ultrasonography) để đánh giá huyết khối tĩnh mạch hai chân dưới, hay phần trên hai tay. Siêu âm màu Doppler để khảo sát dòng chảy trong huyết khối qua tĩnh mạch hay động mạch thận, hoặc gan. Chụp cắt lớp phổi qua tiêm tĩnh mạch cản quang (computer tomographic pulmonary embolism, CTPA) để chẩn đoán thuyên tắc phổi ở trẻ em.

Xét nghiệm yếu tố liên quan tới huyết khối hay nguy cơ thuyên tắc mạch:

- Có sự giảm các yếu tố kháng đông như V Leiden, prothrombin 20210, antithrombin, protein C, protein S; hay sự tăng hyperhomocysteinemia, sự hiện diện kháng thể antiphospholipid, yếu tố VIII tăng.
- Sự thiếu hụt các yếu tố kháng đông có liên quan tới bệnh lý huyết khối tĩnh mạch sâu (deep vein thrombosis). Tuy nhiên khi có yếu tố kháng đông giảm không phân biệt được nguyên nhân mắc phải hay di truyền. Do đó cần kiểm tra cha mẹ bệnh nhân về yếu tố kháng đông mà bệnh nhân bị giảm. Tái kiểm tra nồng độ yếu tố kháng đông sau thời gian điều trị và xét nghiệm di truyền.

Chỉ định xét nghiệm bệnh lý kháng đông di truyền khi

- Bệnh nhân có thuyên tắc tĩnh mạch (venous thromboembolism, VTE)
  - o Có đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm: chỉ định xét nghiệm khi tiền sử gia đình dương tính (thành viên gia đình bị huyết khối)
  - o Không đặt ống thông tĩnh mạch và không có các yếu tố nguy cơ
  - o Bị thuyên tắc tĩnh mạch tái phát và không tìm ra yếu tố nguy cơ.
- Bệnh nhân không bị thuyên tắc tĩnh mạch và khỏe mạnh, nhưng có tiền sử gia đình dương tính.

Bệnh huyết khối động mạch (Arterial thrombosis): bệnh hiếm gặp ở trẻ nhỏ.

Huyết khối động mạch thường là biểu hiện lâm sàng của bệnh hệ thống như hồng cầu hình liềm, Kawasaki, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng, hồng ban nút, homocysteinuria, đặt catheter trong động mạch, chấn thương cổ.



## 7. TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG XUẤT HUYẾT

Bước 1: Bệnh sử, tiền sử, lâm sàng, phân biệt bệnh lý TC, hay đông máu (\*)



Bước 2: Xét nghiệm sàng lọc: công thức máu, phết máu, aPTT, PT và TT

XH điểm, XH nướu, vồng mạc  
TC ↓, hay ↓chức năng TC

XH kéo dài sau nhổ răng, phẫu thuật, tiêm chích  
aPTT↑, PT↑, TT↑

Bước 3: Nghi bệnh lý TC, vW

Bước 3: Nghi bệnh lý đông máu

Sàng lọc bệnh giảm TC, vW

TC↓, PT↑, aPTT↑  
Tổng trạng kém  
DIC, ↓VTK nặng

PT↑, aPTT↑  
↓II, V, X,  
TT↑: bệnh gan,  
↓VTK

PT↑, aPTT↔  
↓VII,  
bệnh gan mới

PT↔, aPTT↑  
↓VIII, IX, XI, vW  
không XH: ↓XII, HMWK

Bước 4: Nếu tất cả xét nghiệm bình thường nhưng bệnh sử có xuất huyết. Kiểm tra: XIII, ↓α- antiplasmin, hay ↓ PAI, hay xuất huyết do nguyên nhân thành mạch.

Chú thích: XH, xuất huyết; TC, tiểu cầu; vW, von Willebrand; DIC, Disseminate intravascular coagulation; VTK : vitamin K, HMWK: high molecular weight kininogen.

Bảng 2. So sánh đặc điểm xét nghiệm trong các bệnh lý xuất huyết thường gặp ( theo TCYTGG)

Bệnh	Số tiểu cầu	PT	aPTT	TT	Fibrinogen	FDPs
XHGTG*	↓	⊥	⊥	⊥	⊥	⊥
Hemophilia	⊥	⊥	↑	⊥	⊥	⊥
Von Willebrand	⊥	⊥	⊥/ ↑	⊥	⊥	⊥
DIC	↑	↑	↑	↑	↓	↑
Bệnh gan	⊥	↑	↑	⊥	↓	⊥/↑
Warfarin**	⊥	↑	↑	⊥	⊥	⊥
Heparin	⊥	⊥	↑	↑	⊥	⊥
Truyền máu khối lượng lớn ***	↓	↑	↑	⊥/ ↑	⊥/ ↓	⊥/↑

Chú thích: XHGTG\* xuất huyết giảm tiểu cầu

Warfarin\*\*: thuốc kháng đông ,tác dụng đối kháng vitamin K

Truyền máu khối lượng lớn\*\*\*: khi truyền khối lượng tương đương hoặc lớn hơn khối lượng tuần hoàn của cơ thể dưới 24 giờ ( người lớn 70ml/kg; trẻ em: 80-90ml/kg)

## 8. ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT VÀ HUYẾT KHỐI

### 8.1. Nguyên tắc chung

- Xác định nguyên nhân: Thành mạch, tiểu cầu, đông máu, hay kháng đông.
- Đánh giá tổng trạng, sinh hiệu và mức độ tổn thương lâm sàng, dị tật bẩm sinh.
- Xác định tiền sử bệnh : nhiễm trùng, miễn dịch, ác tính, thuốc, chấn thương, phẫu thuật. tiền sử gia đình.
- Hạn chế tổn thương lan rộng và phòng ngừa tái phát
  - Tránh các thuốc chống tiểu cầu như Aspirin, kháng viêm không steroid. Không tiêm bắp. Không chọc hút hay giải phẫu các khối máu tụ trong khớp khi chưa xác định nguyên nhân xuất huyết
  - Nghi ngờ bệnh huyết khối: xác định yếu tố nguy cơ: sơ sinh non, ống thông tĩnh mạch, nhiễm trùng nặng,

### 8.2. Điều trị

#### 8.2.1 Điều trị xuất huyết

Điều trị nguyên nhân xuất huyết: Bổ sung yếu tố bị khiếm khuyết.

Điều trị hỗ trợ: Nếu mức độ xuất huyết nặng sẽ cho truyền dịch hay hỗ trợ co mạch, chống suy hô hấp và tuần hoàn.

### 8.2.2 Điều trị huyết khối tĩnh mạch

- Chỉ định điều trị kháng đông ngay sau chẩn đoán cho các bệnh nhi có triệu chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, hay thuyên tắc phổi.
- Các biện pháp can thiệp huyết khối như thuốc tiêu sợi huyết ( thrombolytic) hay phẫu thuật huyết khối ( thrombectomy), hay biện pháp phối hợp kháng đông và tiêu sợi huyết cần được đưa vào kích thích huyết khối, và biểu hiện lâm sàng, điều kiện can thiệp và nhân lực.

## 9. NGUYÊN TẮC PHÒNG BỆNH

Xây dựng môi trường sống an toàn trong sinh hoạt, vui chơi và nghỉ ngơi, hạn chế các trang thiết bị có cạnh sắc nhọn, đồ chơi, vật dụng phù hợp với từng lứa tuổi.

Không sử dụng các thuốc ảnh hưởng cầm máu: aspirin, kháng đông non steroids cho trẻ một cách tự ý.

Lưu ý tiền sử gia đình , hoặc kiểm tra di truyền cha mẹ khi nghi bệnh xuất huyết hay huyết khối của trẻ nhỏ, trong tình huống nguy kịch.

### ❖ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong thành lập cục máu đông. Khi có chấn thương thành mạch, tiểu cầu bám dính vào yếu tố von Willebrand (VWF) nơi tổn thương . Cho biết thụ thể nào của tiểu cầu lên kết ban đầu với vWF

- A. GP IaIIa
- B. GP Ib Đ
- C. GP IIa
- D. GPIIbIIIa

2. Vai trò cầm máu của tiểu cầu thường khởi đầu từ sự kết dính vào thành mạch với vWF, kế là sự kết dính với các tiểu cầu từ xa qua thụ thể nối giữa tiểu cầu và yếu tố đông máu . Cho biết tên protein đông máu nào liên kết với tiểu cầu trong giai đoạn khởi phát cầm máu

- A. Fibrinogen Đ
- B. Plasminogen
- C. von Willebrand
- D. serotonin

3. Yếu tố nào đóng vai trò liên kết tiểu cầu để tăng cường hoạt động của dòng thác đông máu

- A. TF
- B. TFPI
- C. Calcium Đ
- D. ADP

4. Dòng thác đông máu được khởi phát từ sự kích thích lên yếu tố đông máu đầu dòng. Cho biết tên chất kích thích làm khởi phát dây chuyền đông máu?

- A. Hageman

- B. Protein C
- C. TF Đ
- D. Protein S

5. Sự thành lập dòng thác đông máu do sự hoạt hóa của các yếu tố đông máu. Cho biết yếu tố nào làm tăng cường hoạt động của dòng thác đông máu?

- A. Thrombin Đ
- B. Prothrombin
- C. Plasminogen
- D. antithrombin

6. Trẻ nam bị xuất huyết khớp gối khi tập đi. Hãy cho biết bệnh lý xuất huyết di truyền đông máu thường gặp ?

- A. Hemophilia Đ
- B. Von Willebrand
- C. Henoch Schoinlein
- D. Wiskott Aldrich

7. Trẻ mới sinh đủ tháng, sanh thường, bị xuất huyết toàn thể diễn tiến nguy kịch ngay sau sanh. Hãy cho biết nguyên nhân nào sau đây có nguy cơ gây xuất huyết trầm trọng?

- A. Hạ calciun máu
- B. Thiếu vitamin K
- C. Nhiễm trùng bào thai
- D. Thiếu protein C Đ

8. Dấu hiệu xuất huyết da ở trẻ bị ngược đãi có thể xuất hiện các vết bầm hay chấm xuất huyết ở các vị trí điển hình. Cho biết vị trí xuất huyết do chấn thương do ngược đãi ở trẻ em?

- A. Khớp gối
- B. Khuỷu
- C. Mông Đ
- D. Trán

9. Thiếu vitamin K thường gây xuất huyết toàn thể, trầm trọng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhũ nhi nhỏ. Cho biết lý do nào khiến trẻ bú mẹ có nguy cơ bị thiếu vitamin K ?

- A. Thai già tháng
- B. Nồng độ vitamin K trong sữa mẹ thường thấp Đ
- C. Do mẹ dùng thuốc steroids trước sinh
- D. Do trẻ hít ối

10. Đặc điểm xuất huyết do bệnh rối loạn đông máu nội mạch (DIC) là, NGOẠI TRỪ

- A. Chảy máu kéo dài, nhiều nơi
- B. Fibrinogen giảm
- C. FPDs âm tính Đ
- D. Tiểu cầu giảm

## ❖ TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Acharya SS and Sarangi SN (2016). Disorders of Coagulation. LANZKOWSKY 'S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY, 6th edition. 15: 279- 236. Elsevier
2. Hastings CA. (2012). Approach to the Bleeding Child. HAND BOOK of PEDIATRIC HEMATOLOGY and ONCOLOGY CHILDREN'S HOSPITAL & RESEARCH CENTER OAKLAND. 2nd edition. 7. 62-70. Willey- Blackwell.
3. Flood VH et Scott JP (2018). Bleeding and Thrombosis. NELSON PEDIATRIC SYMPTOM -BASED DIAGNOSIS. 58: 834- 887.
4. Mann KG and Ziedens KB (2009). Blood coagulation. NATHAN and OSKI'S HEMATOLOGY and ONCOLOGY of INFANCY and CHILDHOOD .7th edition. 26:1399-1424. Saunders Elsevier
5. Monagle et al (2018). American Society of 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism : treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Advances. Vol 2, N22:3292- 3316.
6. Newman PJ and Newman D.K (2009). Platelets and the Vessel Wall . Nathan and Oski's HEMATOLOGY and ONCOLOGY of INFANCY and CHILDHOOD. 7th edition. 25:1379-1398. Saunders Elsevier
7. Nguyễn Công Khanh (2004). Rối loạn cầm máu. In: Nguyễn Công Khanh. Huyết học lâm sàng. 286-303. Nhà Xuất bản Y Học
8. Phòng kế hoạch Tổng hợp BVNĐ1 . Báo cáo tổng kết năm 2001-2011.
9. Rajpurkar M and Lusher JM (2009). Approach to the Patients with Bleeding. NATHAN and OSKI'S HEMATOLOGY and ONCOLOGY of INFANCY and CHILDHOOD .7th edition. 26:1449-1462. Saunders Elsevier
10. Rodriguez V et Warard D (2016). Pediatric Coagulation Disorders. Pediatrics in Review . . 37: 279.
11. Scott JP and Raffini LJ (2016). Hemorrhagic and Thrombosis Diseases. NELSON TEXTBOOK of PEDIATRICS 20TH. 475: 2379- 2384.
12. World Health Organization (2000). Bleeding disorder and transfusion. THE CLINICAL USE OF BLOOD. 198-208.
13. World Health Organization (2000). Bleeding and clotting disorders. THE CLINICAL USE OF BLOOD. 243-245.