

BỆNH HEMOPHILIA

❖ MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Hiểu được đặc điểm chung của các bệnh thiếu hụt yếu tố đông máu di truyền.
2. Trình bày được đặc điểm về lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán, điều trị bệnh hemophilia.
3. Hướng dẫn được các nguyên tắc phòng bệnh hemophilia cho thành viên gia đình.

NỘI DUNG

1. Tổng quan về bệnh thiếu hụt các yếu tố đông máu di truyền

1.1. Tình hình mắc bệnh:

Sự giảm số lượng và chất lượng các yếu tố đông máu và von Willebrand đưa đến bệnh rối loạn đông máu di truyền. 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%. Theo thống kê của Liên Đoàn Hemophilia Thế Giới có khoảng 400.000 bệnh nhân bị hemophilia, tần suất bệnh được phát hiện và báo cáo tùy theo khu vực phát triển. Các bệnh thiếu hụt yếu tố di truyền còn lại như thiếu các yếu tố V, VII, X, V-VIII, XIII có tỉ lệ mắc bệnh thấp khoảng 1/500.000 dân đến 1/1.200.000, bệnh này có tỉ lệ cao ở khu vực Trung đông, Nam Ấn độ, hoặc cộng đồng dân Do Thái do tập tục hôn nhân cùng huyết thống cao[1, 2].

1.2. Lịch sử bệnh và danh xưng bệnh

1.2.1 Hemophilia:

Đã được ghi nhận từ thời cổ đại, nên có qui định không cắt qui đầu cho trẻ nam có hai anh bị chết vì bị chảy máu sau cắt qui đầu. Tên hemophilia được giới thiệu lần đầu tiên ở Đại học Zurich năm 1828. Tại Anh, hemophilia được xem là căn bệnh” Hoàng gia”, lý do từ nữ hoàng Victoria (1837-1901) là người lành mang bệnh, con trai của bà mắc bệnh và tử vong lúc 31 tuổi vì xuất huyết não, các con gái của bà mang bệnh giống mẹ và đã truyền bệnh cho hoàng gia Tây ban nha, Đức và Nga. Năm 1944 Dr. Pavlosky ở Buenos Aires, Argentina, phát hiện có hai thể bệnh hemophilia A và B[3].

1.2.2 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. Đây là bệnh chảy máu di truyền thường gặp nhất (1% trong dân số), tuy nhiên do dấu hiệu xuất huyết đa dạng, và vấn đề xác định yếu tố vW giảm nhẹ trong bệnh lý và bình thường rất khó khăn nên bệnh chưa báo cáo đầy đủ ở các nước đang phát triển[3].

1.2.3 Bệnh thiếu hụt các yếu tố đông máu thể ẩn hay hiếm: (Recessively Inherited Coagulation Disorders (RICD):

là bệnh do giảm sản xuất các yếu tố đông máu II, V, VII, X, XI, XIII hoặc kết hợp V và VIII, các yếu tố lệ thuộc vitamin K. Hiện nay trên thế giới, ngoài Liên Đoàn Hemophilia Thế Giới còn có vài trung tâm nghiên cứu về bệnh này. Tại Iran do tập tục hôn nhân trong anh em họ, nên bệnh tăng gấp 5 lần so với các nước phương tây; từ năm 1970 trung tâm Iran theo dõi 750 bệnh nhân; tại Châu âu, từ 2007 có trung tâm European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD), và ở Bắc Mỹ có trung tâm theo dõi 600 bệnh nhân.

2. Bệnh Hemophilia:

2.1. 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 (thể hemizygous) 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[3]. Con gái của bệnh nhân hemophilia thể dị hợp tử (heterozygous) thì không bị chảy máu nặng, nhưng sẽ truyền gen bệnh cho 50% con trai và 50% con gái. Bé gái cũng có thể biểu hiện bệnh nếu cha bệnh và mẹ ở thể ẩn, hoặc mang một gen bệnh kèm mất một phần nhiễm sắc thể X chứa gen tổng hợp yếu tố VIII/IX hay mất cả nhiễm sắc thể X (hội chứng Turner-XO), bé gái có một nhiễm sắc thể X bị bất hoạt kèm một NST X chứa đột biến cũng biểu hiện bệnh[3]. Tuy nhiên có 1/3 bệnh nhân bị hemophilia không có tiền sử gia đình và có những đột biến gen mới trong quá trình hình thành phôi thai[4].

2.2. Cấu trúc và chức năng yếu tố VIII (FVIII) và yếu tố IX (FIX)

2.2.1 Cấu trúc và chức năng FVIII:

2.2.1.1 Cấu trúc:

FVIII được sản xuất từ gan và tế bào nội mô. Protein VIII, có chuỗi nặng gồm các đoạn A1, A2, và B; chuỗi nhẹ gồm A3 và C1, C2. Đoạn C2 của FVIII có thể gắn kết với các yếu tố FvW, phospholipid phosphatidylserine trên màng tiểu cầu, yếu tố X hoạt hóa (Xa), và thrombin. Vị trí A2 giúp liên kết với yếu tố IX bị hoạt hóa (IXa). Kháng thể kháng FVIII có thể gắn với FVIII ở các vị trí mà FVIII có các mối liên kết trên, cho nên gây chảy máu phức tạp[3].

2.2.1.2 Chức năng FVIII:

vai trò cầm máu được thể hiện qua các liên kết:

- Liên kết với yếu tố vWF (FvW): sự liên kết này thành phức hợp VIII-vW lưu hành trong huyết tương, giúp cho FVIII không bị phân cắt bởi các protein C và protein S nên làm tăng thời gian nửa đời sống của VIII [3].

- Sự thành lập yếu tố VIII hoạt hóa (FVIIIa): khi FVIII tiếp xúc với thrombin hay Xa thì không liên kết với FvW nữa, và thành FVIIIa [3].
- Vai trò FVIII trong con đường đông máu nội sinh: FVIIIa cùng với Ca^{++} và Phospholipids, sẽ gắn với FIX hoạt hóa (IXa) để chuyển yếu tố X thành X hoạt hóa (Xa). Con đường hoạt hóa kép yếu tố X (trực tiếp và gián tiếp qua yếu tố IX) rất quan trọng cho thấy sự khuếch đại dòng thác đông máu cùng với sự tăng tạo thrombin [3].
- Sự bất hoạt yếu tố VIII: khi thrombin gắn với thrombomodulin sẽ hoạt hóa protein C (APC), APC sẽ gây ngưng hoạt hóa VIIIa và Va đưa đến ngưng đường X-ase nội sinh, và prothrombinase [3].

2.2.2 Cấu trúc và chức năng yếu tố IX (FIX)

2.2.2.1 Cấu trúc:

F IX được sản xuất từ gan, là protein có 416 acid amin. FIX có hai chuỗi phân tử liên kết bởi cầu nối disulfide, gồm 1 chuỗi nhẹ và 1 chuỗi nặng. Chuỗi nhẹ gồm N- terminal chứa gamma-carboxyglutamic acid (Gla), một đoạn kỵ nước (hydrophobic stack domain), và hai vị trí là epidermal growth factor domains: EGF; và chuỗi nặng có C-terminal [3].

2.2.2.2 Chức năng:

EGF đầu tiên được hoạt hóa bởi phức hợp yếu tố mô/yếu tố VIIa, khi EGF này mất thì bị hemophilia B thể nặng. EGF kế tiếp cần cho thành lập X-ase nội sinh ở trên bề mặt tiểu cầu bị hoạt hóa; khi EGF này bị đột biến sẽ làm giảm 50 lần sự kích hoạt XIa, giảm 20 lần sự kích hoạt bởi yếu tố mô /VIIa, và 14 lần sự hoạt hóa X. Để hoạt động, IX cần được tác động của vitamin K. Yếu tố IX bị bất hoạt bởi antithrombin [3].

2.2.3 Hemophilia B Leyden:

Hemophilia B Leyden là bệnh hiếm, do đột biến gen promoter. Chẩn đoán hemophilia B Leyden là các cá nhân có yếu tố IX tăng sau dậy thì và chuyển từ thể nặng sang nhẹ [3].

2.3. Biểu hiện lâm sàng bệnh hemophilia [1, 3]:

2.3.1 Đặc điểm chung của xuất huyết trong bệnh hemophilia

- 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

Bảng 1: Độ nặng xuất huyết và vị trí xuất huyết [1]

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

Bảng 2. Tần số xuất huyết theo vị trí [1]

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

2.3.2 Đặc điểm lâm sàng xuất huyết theo tuổi

2.3.2.1 Sơ sinh bị hemophilia thể nặng có dấu hiệu xuất huyết sau sanh như

- Xuất huyết não: thường gặp sau sanh hút, hay sanh kèm.
- Xuất huyết sau cắt qui đầu, tuy nhiên khi cắt qui đầu không chảy máu vẫn không loại được bệnh hemophilia.

2.3.2.2 Trẻ lớn và người lớn bị thể hemophilia nặng có đặc điểm xuất huyết:

- Hình thức xuất huyết: thường gặp nhất là xuất huyết khớp và cơ, ít hơn là xuất huyết vòm họng, xuất huyết tiêu hóa, tiết niệu và xuất huyết não.
- Đặc điểm xuất huyết khớp chiếm 75% các dạng xuất huyết. Các khớp thường bị là cổ chân, gối, và khuỷu, các khớp ít bị là vai, hông, và cổ tay và ít bị nhất là khớp bàn tay, bàn chân. Tuổi bị xuất huyết xảy ra vào khoảng 6-12 tháng tuổi, khi trẻ bắt đầu vận động. Trẻ bị thể nặng nếu không được phòng ngừa sẽ bị xuất huyết khoảng 20-30 lần trong năm. Nhìn chung số lần và mức độ xuất huyết có tương quan đến mức độ yếu tố bị thiếu hụt. Hoàn cảnh xuất huyết thường xảy ra sau sang chấn, tuy nhiên một số ca nặng có thể xuất hiện tự nhiên.
- Đặc điểm xuất huyết mô mềm và cơ: rất thường gặp sau xuất huyết khớp. Dạng xuất huyết là mảng bầm, tụ máu sâu trong cơ. Cơ thắt lưng chậu là cơ lớn ở vùng hông, khi có xuất huyết thì bị lan rộng nhanh chóng nên được xếp vào mức độ nặng.

Bảng 3. Đặc điểm bệnh hemophilia theo mức độ giảm yếu tố đông máu [5]

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

2.4. Chẩn đoán hemophilia

2.4.1 Bệnh sử:

Xuất huyết dễ dàng, tự nhiên trong thời kỳ trẻ nhỏ, hay sau chấn thương, sau phẫu thuật. Xuất huyết ở vị trí đặc biệt, cơ, mô mềm, khớp, tiêu hóa.

2.4.2 Tiền sử gia đình

Họ ngoại bị hemophilia, có 1/3 trường hợp không phát hiện đột biến.

2.4.3 Xét nghiệm

Các xét nghiệm đầu tiên khi bệnh nhân chưa được xác định chẩn đoán: đếm tiểu cầu, thời gian máu chảy, aPTT, PT và định lượng VIII, IX.

2.4.4 Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định hemophilia A khi có VIII giảm; hemophilia B khi IX giảm (xem bảng 1)

2.4.5 Chỉ định định lượng yếu tố thiếu hụt khi:

- Xác định hemophilia cho chẩn đoán lần đầu
- Theo dõi điều trị: Đối với xuất huyết nặng nên kiểm tra trước và sau truyền; khi lượng yếu tố truyền thấp hơn lượng yếu tố dự kiến hay khi yếu tố có thời gian nửa đời sống giảm thì đây có thể là dấu hiệu cho biết có chất ức chế.
- Kiểm tra chất lượng yếu tố điều trị.

2.5. Chẩn đoán phân biệt:

- **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** (xem phần bệnh von Willebrand)

2.6. Điều trị bệnh hemophilia

2.6.1 Nội dung quản lý và điều trị bệnh hemophilia:

2.6.1.1 Điều trị cơn xuất huyết cấp:

- 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.
- Thuốc men: tránh dùng các thuốc ảnh hưởng chức năng tiểu cầu như aspirin hay các thuốc kháng viêm non steroides

2.6.1.2 Phòng ngừa xuất huyết:

- Chuẩn bị can thiệp phẫu thuật, cắt bao quy đầu, nhổ răng nên hội chẩn huyết học.
- Chủng ngừa: Trẻ hemophilia nên được tiêm chủng theo lịch gồm các thuốc chủng như HBV ngay sau sanh; HAV khi 1 tuổi; bạch hầu-uốn ván- ho gà. Không dùng thuốc chủng virus sống làm giảm độc lực như polio, thay bằng vaccine polio bị bất hoạt, hay quai bị, sởi, rubella. Cách tiêm: nên chuyển các thuốc tiêm bắp sang tiêm sâu dưới da (deep subcutaneous tissue); dùng kim tiêm số nhỏ nhất (25-27); nên đè chặt hoặc đắp đá lên chỗ tiêm 5 phút trước và hoặc sau tiêm.
- Chăm sóc răng: hướng dẫn chăm sóc răng đúng cách, dùng nước sinh hoạt gia đình có fluor. Nên khám nha khoa định kỳ để được làm sạch răng thường xuyên, và tầm soát các răng có nguy cơ hư hại. Khi nhổ răng gia đình cần báo nha sĩ và xin ý kiến chuyên gia huyết học,
- Phát thẻ xác định bệnh cho bệnh nhân với nội dung như xác định bệnh cùng định lượng yếu tố thiếu, có xuất hiện kháng thể, chế phẩm đông máu đã dùng.

2.6.1.3 Theo dõi và hướng dẫn chế độ sinh hoạt cho bệnh nhân

- Theo dõi định kỳ mỗi 12 tháng để đánh giá toàn diện về cơ, khớp, thông số về cầm máu, kiểm tra nhiễm trùng do truyền máu (HIV, HCV, HBV), kháng thể kháng yếu tố thiếu hụt, kiểm tra răng miệng, và trạng thái tâm lý xã hội.
- Xây dựng chế độ sinh hoạt cho bệnh nhân: hướng dẫn cho gia đình biết cách chăm sóc trẻ tại nhà hạn chế các yếu tố nguy cơ và phát hiện sớm các biểu hiện xuất huyết. Khuyến khích trẻ có các sinh hoạt giải trí nhẹ nhàng, ngoài trời (đi bộ, đạp xe, bơi lội); tránh các trò chơi thể thao có hình thức tranh giành, đối địch. Nên lập lịch sinh hoạt mỗi ngày một cách cân đối và an toàn cho bệnh nhân để tránh va chạm gây tổn thương nhưng cũng không được để bệnh nhân bất động tại chỗ vì sẽ gây dư cân, béo phì. Nên nhắc nhở bệnh nhân mang mũ bảo hiểm an toàn khi tham gia các hoạt động có tốc độ cao như leo núi, xuống núi hoặc khi trẻ tập đi.

2.6.2 Yếu tố điều trị thay thế (điều trị đặc hiệu)

2.6.2.1 Yếu tố VIII:

- Sản phẩm từ huyết tương (Plasma-derived products): huyết tương tươi đông lạnh, kết tủa lạnh (cryoprecipitate), yếu tố VIII đậm đặc (VIII concentrate), các sản phẩm VIII tinh lọc như Hemofil-M, Monarc-M, và Monoclate-P.
- Yếu tố VIII tái tổ hợp

Bảng 4. Đặc điểm yếu tố đông máu điều trị thay thế trong bệnh hemophilia

	Sản phẩm từ huyết tương	Yếu tố VIII tái tổ hợp
Huyết động	Tăng khối lượng huyết tương	Không
An toàn (nhiễm vi sinh)	Có thể nhiễm vi sinh	+/-
Tinh lọc	+	+++
Kháng thể kháng yếu tố đông máu	+++++	+
Chi phí	Thấp	Cao

2.6.2.2 Yếu tố IX

- Sản phẩm từ huyết tương: gồm các chế phẩm như huyết tương tươi, phức hợp prothrombin đậm đặc (prothrombin complex concentrate (PCC), và yếu tố IX tinh lọc (purified factor IX). PCC gồm các yếu tố tùy thuộc vitamin K (II, VII, IX, X), PCC có thể gây hoạt hóa các enzyme proteases, gây nguy cơ huyết khối do đó sau này không dùng PCC điều trị hemophilia.
- Yếu tố IX tái tổ hợp: sản phẩm an toàn và hiệu quả với bệnh hemophilia B đã hay chưa điều trị, với thời gian bán hủy là 16-17 giờ, không chứa albumin.

2.6.3 Liều lượng cần bù

2.6.3.1 Nguyên tắc:

cần xác định bệnh hemophilia A hay B để bổ sung đúng và sớm yếu tố thiếu hụt để giảm điều trị kéo dài và nguy cơ chảy máu khác đồng thời cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân.

2.6.3.2 Đơn vị yếu tố cần bù:

- Định nghĩa 1 đơn vị quốc tế (IU) của yếu tố đông máu: là khối lượng yếu tố hiện diện trong 1mL huyết tương bình thường.
- Cách bù: Khối lượng phân bố của VIII là 0,5 (phần nửa khối lượng huyết tương), so với yếu tố IX là 1- 1,2. Mức độ yếu tố cần đạt dựa vào hồi phục chức năng chảy máu nặng và vị trí xuất huyết, hoặc tính trung bình như sau:
 - o Hemophilia A: Bù 1 đơn vị yếu tố VIII /kg sẽ tăng 2% yếu tố
 - o Hemophilia B: bù 1 đơn vị yếu tố IX /kg sẽ tăng 1% yếu tố
 - o Hoặc: VIII cần bù= cân nặng (kg) x (VIII cần đạt) x 0,5
 - o Hoặc: IX cần bù = cân nặng (kg) x (IX cần đạt).
- Thời gian nửa đời sống của VIII là 12 giờ, do đó khi xuất huyết nặng cần lập lại sau mỗi 12 giờ. Thời gian nửa đời sống của IX là 24 giờ nên thời gian lập lại là 18-24 giờ. Hoặc khi bị xuất huyết nặng nên truyền VIII 2-4 đơn vị/kg/giờ sau khi đưa về liều tấn công.

Bảng 5: Mức độ yếu tố cần đạt và thời gian cần truyền, trong điều kiện bị hạn chế nguồn chế phẩm [1]

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 thất lưng chậu, cơ sâu có đầu thần kinh mạch máu bị chèn ép Khởi đầu Duy trì	20-40 10-20	3-5, đôi khi lâu hơn để dự phòng thứ phát lúc tập VLTL	15-30 10-20	3-5, đôi khi lâu hơn để dự phòng thứ phát lúc tập VLTL

XH não, đầu Khởi đầu Duy trì	50-80 30-50 20-40	1-3 4-7 8-14	50-80 30-50 20-40	1-3 4-7 8-14
XH họng và cổ Khởi đầu Duy trì	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 30-40 20-30 10-20	1-3 4-6 7-14	50-70 30-40 20-30 10-20	1-3 4-6 7-14
Phẫu thuật (PT) nhỏ Tiền phẫu Hậu phẫu	40-80 20-50	1-5, tùy loại PT	40-80 20-50	1-5 , tùy loại PT

2.6.4 Điều trị hỗ trợ cầm máu[1, 5]:

2.6.4.1 DDAVP (Desmopressin)

- Cơ chế: là một vasopressin, hormon kháng lợi niệu, có tác dụng làm tăng phóng VIII từ nội mô gấp 2 đến 4 lần.
- Chỉ định dùng khi xuất huyết nhẹ hay trung bình ở người hemophilia A thể nhẹ, bệnh von Willbrand. Hoặc ngừa xuất huyết trước khi đặt dụng cụ.
- Cách dùng: tiêm mạch, tiêm dưới da, xịt mũi.
- Liều: 0,3µg/kg pha loãng trong 50mL normal saline truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút.
- Thời gian có đáp ứng: tăng VIII sau dùng thuốc là 30-60 phút và kéo dài 6-12 giờ. Có thể lặp lại sau 12 giờ.
- Tác dụng phụ: giãn mạch nên gây đỏ mặt và nhức đầu; DDAVP giữ nước nên có thể gây giảm natri máu vì vậy cần hạn chế nước và kiểm tra natri máu khi nhắc lại; thuốc có thể gây hạ huyết áp hoặc cao huyết áp, tim nhanh.

2.6.4.2 Thuốc chống tiêu sợi huyết (Antifibrinolysis)

- Gồm các thuốc như epsilon aminocaproic acid (EACA) và tranexamic acid
- Cơ chế: tác dụng chống tiêu sợi huyết bằng cách ức chế hoạt động của plasminogen trong cục máu fibrin.
- Chỉ định xuất huyết niêm mạc miệng, mũi hay rong kinh khó cầm.
- Liều dùng của tranexamic acid là 25mg/kg/lần uống mỗi 6-8 giờ, 10 mg/kg/lần tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ; liều EACA là 75-100mg/kg/liều uống mỗi 6-8 giờ.
- Thời gian dùng 7-14 ngày tùy vào vết thương. Đối với bệnh nhân bị hemophilia B nên dùng F. IX cô đặc khi dùng chung thuốc kháng tiêu sợi huyết tránh dùng PCC vì có nguy cơ huyết khối.
- Chống chỉ định khi có tiểu máu vì biến chứng gây huyết khối

2.6.4.3 Các thuốc tại chỗ:

- Cơ chế: là các gel được tẩm nhuần thrombin có tác dụng cầm máu khu trú
- Chỉ định dành cho xuất huyết mũi, miệng, niêm mạc nông, phẫu thuật nông. Nên dùng chế phẩm có thrombin từ người, tránh thrombin từ súc vật có thể gây biến chứng tạo kháng thể chống lại yếu tố V hay dùng fibrin glue cho cắt qui đầu.

2.6.5 Điều trị giảm đau: [1]

2.6.5.1 Giảm đau tại chỗ:

- Phun thuốc hay thoa kem gây tê tại chỗ khi truyền tĩnh mạch;
- Chườm lạnh và băng ép khi sưng khớp cấp tính song song với truyền yếu tố.

2.6.5.2 Giảm đau sau phẫu thuật hay xuất huyết khớp

Bảng 6: Chiến lược giảm đau cho bệnh nhân Hemophilia [1]

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

2.6.5.3 Các thuốc chống chỉ định: aspirin và kháng viêm non-steroid

2.7. Chẩn đoán hemophilia có biến chứng:

Hemophilia là bệnh di truyền, bệnh mạn tính và hay tái phát do đó khi các dấu hiệu xuất huyết không được phát hiện và không điều trị hoặc phòng ngừa đủ thì bệnh nhân dễ bị các biến chứng làm cho việc chẩn đoán và điều trị trở nên phức tạp.

2.7.1 Viêm bao hoạt dịch và hủy khớp:

Khớp khi bị xuất huyết sẽ tiếp tục xuất huyết cho tới khi được truyền yếu tố thiếu hụt, hoặc cho đến khi áp lực trong bao khớp tăng cao chèn tắc các mao mạch thì mới ngưng chảy máu. Lượng máu ứ trong khớp gây căng phồng và tổn thương vùng có hoạt dịch do đó khớp sẽ sưng và đau rất nhiều. Máu chứa các thành phần từ các tế bào viêm phóng ra như sắt và cytokine sẽ gây viêm màng hoạt dịch nếu xuất huyết tái phát tại chỗ nhiều lần. Theo diễn tiến khớp bị viêm màng hoạt dịch, sụn khớp bị phá hủy, khớp bị hẹp lại. Về lâu dài xương bên dưới màng bao khớp bị hóa nang, loãng xương, đồng thời teo cơ bao quanh khớp. Giai đoạn cuối là khớp bị di chứng với hình ảnh biến dạng và hoàn toàn mất chức năng.

2.7.2 Chất ức chế (kháng thể kháng yếu tố đông máu):

Đây là biến chứng trầm trọng nhất trong bệnh hemophilia, tần suất là 20-30% hemophilia A thể nặng và 5-10% bệnh nhân hemophilia A trung bình, nhẹ; tần suất trên bệnh nhân Hemophilia B là 3-5% [1]. Cần lưu ý trên những bệnh nhân mất đáp ứng khi truyền các yếu tố đông máu dù trước đây đáp ứng tốt.

- Định nghĩa: Do xuất hiện kháng thể IgG trung hoà các yếu tố đông máu truyền vào, có thể do yếu tố viêm đã kích hoạt đáp ứng miễn dịch.
- Hậu quả: bệnh nhân không còn đáp ứng cầm máu với liều chuẩn sử dụng nữa, bị xuất huyết kéo dài.
- Các yếu tố liên quan xuất hiện kháng thể là tính gia đình, chủng tộc, đột biến gen, sau phẫu thuật hay xuất huyết nặng, chế phẩm truyền.
- Chẩn đoán: dựa trên sự kéo dài thời gian PTT hay PT hỗn hợp (thời gian PTT hay PT hỗn hợp được đo sau khi trộn huyết tương bệnh nhân với huyết tương bình thường theo tỉ lệ 1:1). Hỗn hợp huyết tương nên được ủ ít nhất 60 phút trước khi thực hiện PTT hay PT. Nồng độ chất ức chế được xác định bằng thí nghiệm Bethesda. Huyết tương bệnh nhân được pha loãng nhiều lần và trộn với huyết tương bình thường, ủ 120 phút và đo nồng độ yếu tố VIII/IX. 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. Sau khi xác định được độ pha loãng của huyết tương bệnh nhân có tác dụng này có thể suy ra số đơn vị Bethesda chất ức chế trong huyết tương bệnh nhân. [3]
- Điều trị: tăng cao liều điều trị các yếu tố thiếu hụt trong trường hợp chất ức chế nồng độ thấp (<5 đơn vị Bethesda), chất ức chế nồng độ cao cần dùng chất bắc cầu như yếu tố VIIa, hoặc phức hợp prothrombin; hoặc dùng biện pháp dung nạp miễn dịch.[6-8]

2.7.3 Chẩn đoán u giả (pseudotumor):

- Cơ chế: do xuất huyết nhiều lần trong cơ mà sự tái hấp thu không đầy đủ, và không được điều trị sẽ đưa đến u giả có màng sợi bao quanh khối máu tụ.
- Chẩn đoán: chụp MRI sẽ giúp hỗ trợ chẩn đoán và điều trị.

3. Phòng bệnh đối với thành viên trong gia đình bệnh nhân hemophilia

3.1. Các phương pháp xác định các người mang gen bệnh (carriers).

3.1.1 Phương pháp đo FVIII, FIX trong huyết tương:

các người mang gen bệnh có nồng độ trung bình VIII trong huyết tương là 50% so với người bình thường. Tuy nhiên do các phương pháp đo lường cho kết quả có độ giao động lớn nên có khoảng che lấp giữa bình thường và giảm, vì vậy khi FVIII giảm dưới bình thường thì xác nhận là mang gen bệnh, nhưng khi VIII ở ngưỡng bình thường thì không loại bỏ được. Tương tự 50% các người mang gen bệnh hemophilia B có $IX < 60\%$, do đó rất khó phát hiện các người mang gen bệnh bằng phương pháp đo nồng độ đơn thuần, cần làm kỹ thuật DNA.

3.1.2 Kỹ thuật DNA:

Thường được áp dụng để phát hiện các người mang gen bệnh, hemophilia thể nhẹ và trung bình.

3.2. Đối tượng cần sàng lọc

3.2.1 Người mang gen bệnh:

Nên sàng lọc các thành viên gia đình của bệnh nhân hemophilia, tuy nhiên những các người mang gen bệnh quá rõ ràng như: mẹ của trên hai con trai bị hemophilia, hoặc con gái có cha bị hemophilia thì không cần thiết nữa.

3.2.2 Sàng lọc thai khi các người mang gen bệnh có mang

Siêu âm để xác định giới tính thai vào tuần thứ 9-11.

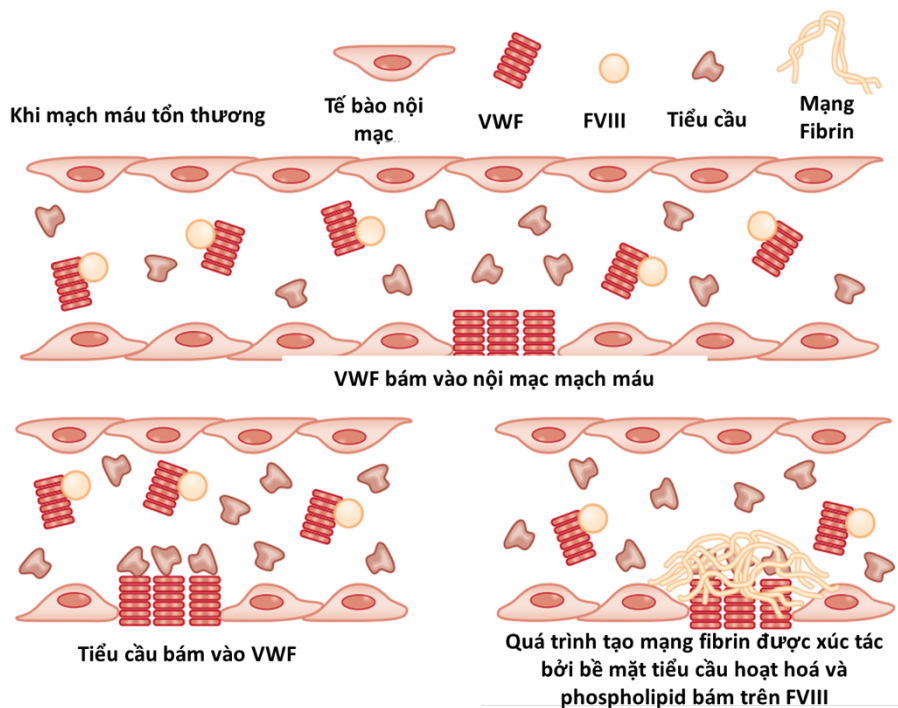
Thai nhi nam sẽ sàng lọc bệnh qua các biện pháp như: sinh thiết nhau thai (tuần 11-12), chọc ối (amniocentesis). Các biện pháp này có thể gây nguy cơ sảy thai trong thai kỳ đầu và chuyển dạ sớm trong thai kỳ cuối vì vậy cần cân nhắc giữa lợi ích trong chẩn đoán và nguy cơ để quyết định sàng lọc.

3.2.3 Sơ sinh trai:

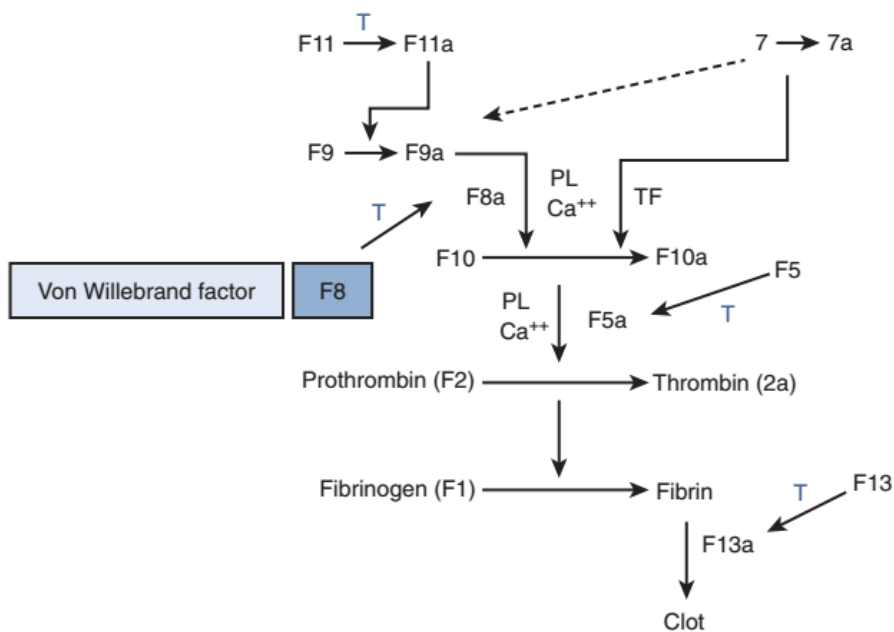
khảo sát máu cuống rốn hay máu tĩnh mạch; không cắt qui đầu sớm trước khi loại bỏ bệnh hemophilia.

3.3. Theo dõi xuất huyết ở các người mang gen bệnh

- Người mang gen bệnh có nồng độ yếu tố có giới hạn rộng (trung vị là 0,6IU/mL, giới hạn: 0,05- 2,19IU/mL).
- Mức độ yếu tố đông máu từ 0,05 - 0,4 IU/ml thì nguy cơ chảy máu cao sau chấn thương, cắt amydales, nhổ răng, phẫu thuật;
- Mức độ yếu tố đông máu từ 0,4-0,6 IU/mL cũng có nguy cơ xuất huyết.
- Ngoài ra nhiễm sắc thể X thay đổi cùng với các biến đổi khác về di truyền có thể làm cho mức độ VIII thấp ở người mang gen bệnh.
- Nên kiểm tra mức độ yếu tố đông máu trước bệnh lý nội khoa, can thiệp phẫu thuật hay sinh con. Lưu ý yếu tố VIII thường tăng ở thai kỳ đầu và giữa, giảm ở thai kỳ cuối, cho nên cần theo dõi định lượng VIII để chọn biện pháp can thiệp an toàn khi sinh. Biện pháp sinh cho thai bị hemophilia chưa có khuyến cáo đầy đủ tuy nhiên cần hạn chế sinh kèm hay sinh hút.



Hình 2: Nội mạc mạch máu bị tổn thương và quá trình hình thành nút chặn tiểu cầu. [9]



Hình 3. Sơ đồ đông máu huyết tương [9]

❖ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Nồng độ giới hạn cho biết bệnh hemophilia thể nhẹ
 - A. < 5%
 - B. < 10 %
 - C. < 20%
 - D. < 40% Đ
2. Chẩn đoán xác định bệnh hemophilia dựa vào
 - A. Định lượng yếu tố VIII giảm Đ
 - B. Thời gian aPTT dài
 - C. Khảo sát DNA của gen VIII
 - D. Khảo sát tiền sử gia đình
3. Theo Liên đoàn Hemophilia thế giới, xuất huyết cơ iliopsoas được xếp vào mức độ
 - A. Xuất huyết trung bình
 - B. Xuất huyết trung bình nhẹ
 - C. Xuất huyết nặng Đ
 - D. Xuất huyết nguy kịch
4. Xuất huyết khớp thường gặp nhất là
 - A. Khớp cổ tay
 - B. Khớp cổ chân Đ
 - C. Khớp hông
 - D. Khớp gối
5. Bệnh Thiếu hụt yếu tố đông máu được xác định trong giai đoạn sơ sinh là
 - A. Thiếu yếu tố VII
 - B. Thiếu yếu tố IX
 - C. Thiếu yếu tố X
 - D. Thiếu yếu tố VIII Đ
6. Ưu điểm điều trị hemophilia bằng huyết tương tươi
 - A. Ảnh hưởng đến khối lượng tuần hoàn
 - B. Xuất hiện kháng thể
 - C. Phản ứng miễn dịch
 - D. Chi phí điều trị Đ
7. Thuốc chỉ định dùng trong giảm đau ban đầu cho bệnh nhân hemophilia
 - A. Phenylbutazone
 - B. Paracetamol Đ
 - C. Aspirin
 - D. Corticoisteroides
8. Thuốc chống tiêu sợi huyết bị chống sử dụng khi bệnh nhân hemophilia bị
 - A. Xuất huyết niêm mạc mũi

- B. Xuất huyết nướu răng
 - C. Chảy máu lưỡi
 - D. Xuất huyết khớp Đ
9. Đặc điểm cơ bản điều trị xuất huyết não ở bệnh hemophilia là
- A. Bù yếu tố thiếu hụt càng sớm càng tốt Đ
 - B. Định lượng lại yếu tố thiếu hụt trước khi truyền
 - C. Đưa yếu tố thiếu hụt lên trên 50 %
 - D. Thời gian bù yếu tố là 3-5 ngày
10. Đối tượng được xếp vào nhóm người lành mang bệnh là
- A. Chị ruột của bệnh nhân hemophilia Đ
 - B. Anh ruột của bệnh nhân hemophilia
 - C. Em trai của bệnh nhân hemophilia
 - D. Cậu của bệnh nhân hemophilia

❖ TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Srivastava, A., et al., Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, 2013. 19(1): p. e1-47.
2. Khanh, N.C., Các rối loạn yếu tố đông máu di truyền, in Huyết Học Lâm Sàng. 2004, Nhà xuất bản Y Học. p. 304-324.
3. Jorge Di Paola, R.R.M., Joan Cox Gill and Veronica Flood, Hemophilia and von Willebrand Disease, in Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 2015, Elsevier: Philadelphia. p. 1028-1048.
4. Stuart H. Orkin, D.G.N., David Ginsburg, A. Thomas Look, David E. Fisher and Samuel Lux, Hemostasis in the Newborn and Infant, in Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood 2015, Elsevier Philadelphia. p. 128-148.
5. Philip Lanzkowsky, J.M.L.a.J.D.F., Disorders of Coagulation, in Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6, Editor. 2016, Elsevier. p. 290-308.
6. Caroline A. Hastings, J.C.T.a.A.K.A., Hemophilia in Handbook of Pediatric Hematology and Oncology Children's Hospital & Research Center Oakland. 2012, Wiley-BlackWell. p. 79-84.
7. Young, G., New approaches in the management of inhibitor patients. Acta Haematol, 2006. 115(3-4): p. 172-9.
8. Peyvandi, F., et al., New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. Haemophilia, 2017. 23 Suppl 1: p. 4-13.
9. Kliegman, R.M., Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis 2017, 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800, Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier.