

HEMOPHILIA

I. ĐẠI CƯƠNG

- Là một bệnh rối loạn chảy máu do không có hoặc bất thường yếu tố VIII (Hemophilia A) hay yếu tố IX (Hemophilia B) (A: 80-85%; B 15-20%)
- Bệnh di truyền qua gen lặn theo nhiễm sắc thể giới tính, nữ mang kiểu gen, nam mang kiểu hình.

II. LÂM SÀNG

1. Bệnh sử:

- Chảy máu khó cầm, xuất huyết dưới da dạng mảng: tự nhiên hoặc sau chấn thương, phẫu thuật.
- Tiền căn hay bầm da từ bé.
- Gia đình có anh em trai ruột hoặc con trai phía họ ngoại (cậu, anh em trai bạn dì...) có bệnh tương tự.

2. Triệu chứng: biểu hiện xuất huyết

- Nghiêm trọng:
 - + Khớp chiếm tỉ lệ 70-80% (Gối: 45%, khuỷu: 30%, mắt cá: 15%, vai: 3%...)
 - + Cơ/mô mềm 10-20%
 - + Miệng/nướu/mũi
 - + Tiểu máu
- Đe dọa tính mạng:
 - + Thần kinh trung ương <5%
 - + Dạ dày ruột
 - + Cổ/họng

3. Phân độ:

MỨC ĐỘ	NỒNG ĐỘ YẾU TỐ VIII, IX	BỆNH CẢNH XUẤT HUYẾT
Nặng	< 1%	Sớm Tự nhiên
Trung bình	1-5%	Biết đi Sau chấn thương
Nhẹ	5-40%	Chảy máu sau phẫu thuật hoặc chấn thương nặng

III. CẬN LÂM SÀNG

- Công thức máu: đánh giá mức độ mất máu
- TS: bình thường
- Đông máu toàn bộ: TCK kéo dài, TQ bình thường
- Định lượng yếu tố VIII, IX
- Xét nghiệm tầm soát kháng đông lưu hành chống yếu tố VIII trước khi phẫu thuật, kém đáp ứng với điều trị, mỗi 3 tháng, hoặc sau 10-20 ngày tiếp xúc với sử dụng thay thế yếu tố đông máu
- Bethesda assay: khi có kháng đông lưu hành

IV. CHẨN ĐOÁN

1. **Chẩn đoán xác định:** dựa vào lâm sàng, cận lâm sàng

2. Chẩn đoán phân biệt:

- Bệnh Von Willebrand
- Các nguyên nhân gây TCK kéo dài khác
 - + Thiếu yếu tố XI,XII
 - + Kháng đông lưu hành chống yếu tố VIII (IX) mắc phải
 - + Kháng thể kháng Lupus

V. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc:

- Bù lượng yếu tố đông máu bị thiếu càng sớm càng tốt để cầm máu.

Yếu tố	T1/2 (giờ)	Bù 1U/kg sẽ tăng(%)	Nồng độ cần thiết để cầm máu (%)
VIII	8-12	2	40
IX	24	1	30

- Điều trị thay thế yếu tố đông máu:

+ **HEMOPHILI A:** sử dụng kết tủa lạnh hoặc yếu tố VIII đông khô

- *Lượng yếu tố VIII = {[VIII mong muốn] - [VIII bệnh nhân]} x Thể tích huyết tương*
 Thể tích huyết tương = 5% x cân nặng hoặc CN x 70 x (1-Hct)

Vị trí xuất huyết	Nồng độ yếu tố VIII cần nâng lên(%)	Khoảng thời gian giữa 2 liều (giờ)	Thời gian điều trị (ngày)
Khớp (gối, khuỷu, cổ tay...)	30-50	12-24	2-5
Khớp vai hoặc hông	30-50	12-24	2-5
Khởi đầu	100	12	1
Duy trì	50	12	Có thể ngày 7
Cơ psoas	50-100	12	1-2
Khởi đầu	100	12	Đến khi cầm máu
Duy trì	50	12	
Não			
Có triệu chứng			
Khởi đầu	80-100	8-12	1-3
Duy trì	50	12	Có thể ngày 21
Không triệu chứng			
Khởi đầu	80-100	8-12	1
Duy trì	50	12	Có thể ngày 14
Tiêu hóa			
Khởi đầu	100	12	1
Duy trì	30-50	12	Đến khi cầm máu

Tiết niệu-sinh dục Khởi đầu Duy trì	80-100 50	8-12 12	1 Đến khi cầm máu
Sau phúc mạc Khởi đầu Duy trì	80-100 50	12 12	1 Ít nhất 7-10 ngày
Thành sau họng Khởi đầu Duy trì Hoặc Khởi đầu Duy trì	100-150 50 100 50	8-12 12 TTM/ 24 12	1 Đến khi cầm máu 1 Đến khi cầm máu
Răng,mũi họng	30-50	12	Đến khi cầm máu
Phẫu thuật Trước Sau	100 50	12 12	1 Vết thương lành (7-14)

▪ **Kết tủa lạnh (Cryoprecipitated): KTL được điều chế từ HT tươi đông lạnh**

- Tính chất:
 - + Yếu tố VIII (>80 đv), Von Willebrand, Fibrinogen (>150 mg), XIII.
 - + Thể tích 10-20 ml
- Lưu trữ:
 - + 3 tháng -18⁰C đến -25⁰C
 - + 24 tháng < -25⁰C
- Lưu ý:
 - + Không cần chọn phù hợp nhóm máu ABO.
 - + Sử dụng ngay sau khi giải đông ở +37⁰C và không nên đông lạnh lại.
 - + Sau khi rã đông, nếu không sử dụng có lưu trữ ở t⁰ 2-6⁰C trong 6 giờ
 - + Từ lúc giải đông → BN: trong 4 giờ nếu t⁰ phòng

▪ **Yếu tố VIII đông khô (Factor VIII concentrate)**

- Được điều chế từ Huyết tương, kết tủa lạnh hoặc pp tổng hợp (recombinant)
- Thời gian bán hủy 12 giờ.
- Liều lượng điều trị tùy thuộc: phòng ngừa, điều trị, mức độ chảy máu nặng nhẹ, nồng độ yếu tố VIII ban đầu.
- Hemofil M 250 UI,500 UI bột pha tiêm tĩnh mạch.
 - + Bảo quản trong tủ lạnh 2-8⁰C hoặc nhiệt độ phòng không vượt quá 30⁰C
 - + Dùng ở nhiệt độ phòng, dung dịch pha được sử dụng trong vòng 3 giờ sau khi pha
 - + Tốc độ truyền tối đa là 10ml/phút

+ **HEMOPHILIA B:** sử dụng huyết tương đông lạnh

- Tính chất:

- + Các yếu tố đông máu.
- + Albumine
- + Immunoglobuline
- + Fibrinogen
- Lưu trữ:
 - + 3 tháng -25°C đến -18°C
 - + 24 tháng $< -25^{\circ}\text{C}$
- Lưu ý khi truyền:
 - + Nên chọn HT phù hợp nhóm máu ABO và thử thuận hợp trước truyền
 - + Sử dụng ngay sau khi giải đông ở $+37^{\circ}\text{C}$ và không nên đông lạnh lại.
 - + Sau khi rã đông, nếu không sử dụng có lưu trữ ở $t^{\circ} 2-6^{\circ}\text{C}$ trong 6 giờ.
 - + Từ lúc giải đông \rightarrow BN: trong 4 giờ nếu t° phòng

Tại BV Nhi Đồng 2 túi huyết tương tươi đông lạnh có thể tích 150ml

	Xuất huyết nhẹ	Xuất huyết nặng
Khởi đầu	30 ml/kg	35-60 ml/kg
Duy trì	10 ml/kg mỗi 24 h trong 2-4 ngày	20-25 ml/kg mỗi 24 h

Tốc độ truyền plasma 1-2ml/kg/phút

- **Đánh giá đáp ứng với điều trị:** đối với xuất huyết nặng:
 - + Hemophili A :thử yếu tố VIII sau 1h và 8h truyền trong 1-2 ngày đầu
 - + Hemophili B :thử yếu tố IX sau 12-18h truyền trong 1-2 ngày đầu
- **Điều trị ở bệnh nhân có kháng đông lưu hành**
 - + Low responder (Bethesda Unit < 5)
Sử dụng yếu tố VIII để nâng hoạt tính lên 30% hoặc cao hơn
 - + High responder
 - Xuất huyết nhẹ: sử dụng yếu tố VIIa
 - Xuất huyết nặng:
Nếu < 5 BU \rightarrow Sử dụng yếu tố VIII để nâng hoạt tính lên 30% hoặc cao hơn
Nếu > 5 BU \rightarrow sử dụng yếu tố VIIa
Liều lượng yếu tố VIII và VIIa:
 - + Liều đầu 20-40UI/kg + 20UI/kg cho mỗi BU, đo lại yếu tố VIII ngay sau truyền để điều chỉnh
 - + Nếu < 30 BU, bolus 70-140 UI/kg sau đó TTM liên tục 4-14UI/kg/giờ
 - + Yếu tố VIIa (NovoSeven): 90 mcg/kg mỗi 2 giờ đến khi cầm máu hoặc đánh giá là không có đáp ứng
- **Điều trị hỗ trợ: RICE**
 - R: REST Nghỉ ngơi
 - I: ICE Chườm đá
 - C:COMPRESS Băng ép
 - E: ELEVATE Đỡ cao vị trí tổn thương:
 - + Giảm đau:
 - Chống chỉ định NSAID
 - Giảm đau an toàn với paracetamol hoặc paracetamol kết hợp codein.

- + Tranexamic acid (Transamin): tác dụng giảm đau tốt trong xuất huyết niêm mạc
Liều tĩnh mạch: 10mg/kg/lần x 3-4 lần trong 2-8 ngày
Liều uống: 20-25mg/kg (max, 1.5g) x 3 lần/ngày
- + Thuốc kích thích giải phóng yếu tố VIII Desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin-DDAVP): dùng trong hemophilia A thể nhẹ và một vài thể VonWillebrand.
- + Bổ sung thêm sắt để tái tạo máu trong trường hợp xuất huyết ra ngoài
- **Điều trị dự phòng:**
 - + Điều trị dự phòng tiên phát:
 - Bổ sung định kỳ các yếu tố đông máu bị thiếu hụt cho bệnh nhân Hemophilia thể nặng nhằm mục đích duy trì nồng độ yếu tố đông máu của bệnh nhân luôn >1% giúp hạn chế chảy máu bệnh nhân có thể sinh hoạt, làm việc như người bình thường
 - Liều dùng thông thường: 25-40 đơn vị/kg 3 lần /tuần đối với Hemophilia A, 2lần/tuần đối với Hemophilia B
 - Nên bắt đầu từ khi bệnh nhân chưa có bệnh khớp mạn tính
 - + Điều trị dự phòng thứ phát:
 - Sau khi chảy máu não, chảy máu khớp tái phát liên tục.
 - Liệu trình kéo dài 1-3 tháng, liều lượng tùy thuộc vào điều kiện có sẵn các chế phẩm máu
 - Liều dùng thông thường: 25 đơn vị/kg

2. Phòng ngừa và giáo dục sức khỏe

- Giải thích bệnh cho thân nhân: là bệnh dễ chảy máu, tránh té ngã, va chạm mạnh, dặn dò chế độ chăm sóc và theo dõi trẻ tại nhà. Báo cho nhà trường hay người chăm sóc bé biết tình trạng bệnh.
- Cấp thẻ hemophilia cho bệnh nhân: loại Hemophilia, mức độ nặng, nhóm máu (thẻ này luôn được mang trong người bệnh nhân)
Nhập viện ngay khi có các triệu chứng xuất huyết trong cơ khớp (sưng, đau, giới hạn vận động), chảy máu niêm mạc không tự cầm.
- Khi nhập viện, thân nhân cần báo ngay cho nhân viên y tế về bệnh; tránh tiêm bắp, lấy máu ở những tĩnh mạch lớn; tránh dùng aspirin và các thuốc gây rối loạn đông máu khác.
- Tránh hoạt động thể lực mạnh, chơi các môn thể thao có tính cạnh tranh
- Chủng ngừa viêm gan siêu vi B
- Hướng dẫn chăm sóc ban đầu khi chảy máu:
 - + Răng: ngậm nước đá.
 - + Mũi: ngồi cúi người ra trước, bịt chặt cánh mũi 2 bên, thở miệng trong 10 phút, không được nằm hay ngửa đầu ra sau.
 - + Khớp, cơ: RICE
- Tư vấn di truyền: tầm soát, định lượng yếu tố thiếu hụt cho các thành viên có nguy cơ bị thiếu.
 - + Cha bình thường, Mẹ mang gen:
 - 50% con trai bị bệnh
 - 50% con gái truyền bệnh
 - + Cha Hemophilia, Mẹ bình thường:
 - Tất cả con trai bình thường
 - Tất cả con gái truyền bệnh