

I. ĐỊNH NGHĨA

Bệnh Thalassemia là nhóm bệnh lý do khiếm khuyết di truyền trong sự tổng hợp chuỗi globin, làm cho hemoglobin không bình thường, hồng cầu bị vỡ sớm gây thiếu máu. Bệnh được gọi tên theo chuỗi globin bị khiếm khuyết

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi:

- Bệnh sử thời gian bắt đầu thiếu máu, diễn tiến thiếu máu.
- Tiền sử cá nhân: chậm phát triển thể chất, vận động và tâm thần, dễ gãy xương hay sâu răng.
- Gia đình: có anh hay chị bị tương tự.

b. Khám lâm sàng (thể nặng)

- Thiếu máu huyết tán mạn: da niêm nhợt nhạt, ánh vàng, xạm da.
- Gan và lách to, chắc.
- Biến dạng xương: trán dô, mũi tẹt, xương hàm trên nhô, u trán, u đỉnh.
- Chậm phát triển thể chất: nhẹ cân, thấp bé, không thấy dấu dậy thì ở trẻ lớn.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Huyết đồ: Hb giảm, MCV < 78 fl, MCH < 28 pg.
- Dạng huyết cầu: hồng cầu nhỏ, nhược sắc, hồng cầu đa sắc +++, có thể có hồng cầu bia.
- Sắt huyết thanh và Ferritin: sắt huyết thanh và Ferritin bình thường hay tăng.
- Điện di Hemoglobin (làm trước truyền máu): tỉ lệ Hb A giảm (< 96%).

2. Chẩn đoán xác định: điện di Hb: HbA, Hb F, Hb A2, có Hb E hay Hb H.

a. α Thalassemia - thể ẩn: Có MCV < 78 fl, MCH < 28 pg, HbA2 < 3,5%.

b. α Thalassemia (thể Hb H): Hb A giảm < 96%, xuất hiện Hb H và có thể có Hb Constant Spring.

c. β Thalassemia (thể trung bình hay nặng, đồng hợp tử): có thiếu máu sớm nặng, có gan lách to. Có MCV < 78 fl, MCH < 28 pg, điện di HbA < 80%, HbF 20 - 100%.

d. β Thalassemia (thể nhẹ, dị hợp tử): không thiếu máu hay thiếu máu nhẹ, không có gan lách to. Có MCV < 78 fl, MCH < 28 pg và hoặc điện di HbA2 > 3,5% hoặc HbF = 2 - 16%.

Bảng phân loại các thể bệnh Thalassemia phổ biến tại Việt nam

THỂ BỆNH	LÂM SÀNG	XÉT NGHIỆM	XỬ TRÍ
α Thalassemia (thể ẩn)	Không thiếu máu hay thiếu máu nhẹ	MCV < 78 fl MCH < 28 pg HbA bt, Hb A2 < 3,5%	Không cần điều trị
α Thalassemia (thể Hb H)	Thiếu máu trung bình hay nhẹ Gan lách to Biến dạng xương ít	MCV < 78 fl MCH < 28 pg HbA ↓, Hb A2 < 3,5% Hb H dương tính	Tùy diễn tiến
β Thalassemia (thể ẩn, dị hợp tử)	Không triệu chứng Thiếu máu nhẹ	Hb > 10 g/dL MCV < 78 fl MCH < 28 pg Hb A2 > 3,5% hoặc Hb F > 2 - 5%	Không cần truyền máu
β Thalassemia (thể trung gian)	Thiếu máu từ nhẹ đến trung bình	Hb 7 - 10 g/dL	Tùy diễn tiến
β Thalassemia (thể trung bình hay nặng, đồng hợp tử)	Thiếu máu sớm nặng Gan lách to nhiều Biến dạng xương nặng	Hb < 7 g/dL HC nhỏ, nhược sắc, HC đa sắc, HC bìa, HC nhân Hb F > 20 - 80%	Cần truyền máu
β Thalassemia/Hb E	Thiếu máu trung bình đến nặng Gan lách to Biến dạng xương mức độ trung bình	Hb < 10 g/dL HC nhỏ, nhược sắc, HC đa sắc, HC bìa, HC nhân Hb A < 80% Hb F > 20-80% Hb A2/E > 8%	Cần truyền máu

3. Chẩn đoán có thể: nếu không làm được điện di Hb có thể chẩn đoán Thalassemia dựa trên:

- Lâm sàng thiếu máu mạn và có gan lách to, biến dạng xương, chậm phát triển.
- Xét nghiệm: thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc, hồng cầu đa sắc, hồng cầu nhân, Bilirubin gián tiếp tăng, sắt huyết thanh tăng, ferritin tăng.
- Xét nghiệm cha và mẹ đều có hồng cầu nhỏ, nhược sắc.
- Tiền sử gia đình.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc

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

2. Xử trí

a. Truyền máu

- Chỉ định bệnh nhân thalassemia truyền máu lần đầu khi:
 - Tiêu chuẩn lâm sàng: chậm phát triển, có thể có biến dạng mặt, gan lách to, xạm da VÀ
 - Tiêu chuẩn cận lâm sàng: Hb < 7 g/dL (sau khi loại trừ nguyên nhân khác như thiếu sắt và nhiễm trùng kèm theo) VÀ
 - Xét nghiệm chẩn đoán xác định thalassemia thể nặng.
 - Chế phẩm máu: hồng cầu lắng phù hợp nhóm máu ABO và Rhesus.
 - Nên khảo sát kháng nguyên hồng cầu trước khi truyền máu đầu tiên.
- Chỉ định truyền máu thường qui khi Hct < 25% hay Hb < 8 g/dL.
- Số lượng truyền: 10 – 20 ml/kg hồng cầu lắng/lần, truyền chậm 3 - 4 ml/kg/giờ.
- Nếu có suy tim, truyền 2 ml/kg/giờ, dùng lợi tiểu Lasix 0,5 mg/kg/TM chậm ngay trước truyền máu và điều trị suy tim đi kèm.
- Khoảng cách truyền máu khoảng 4 - 6 tuần tùy theo mức độ tán huyết của bệnh nhân, duy trì Hb ở ngưỡng 9,5 - 11 g/dL sau truyền máu.

b. Thải sắt

- Chỉ định: khi ferritin máu > 1.000 ng/ml, hay sau truyền máu 10 - 20 lần.
- Cách thải sắt:
 - **Thải sắt bằng thuốc truyền dưới da Desferrioxamin.** Thời gian truyền từ 8 – 12 giờ/đêm trong 5 - 6 đêm/tuần.
 - + Liều truyền 20- 40 mg/kg/ngày.
 - + Uống Vitamin C 3mg/kg, 1 giờ sau khi bắt đầu thải sắt.
 - + **Lưu ý khi dùng Desferrioxamin:**
 - Tuổi bệnh nhân: nên dùng cho trẻ trên 3 tuổi. Nếu dưới ba tuổi cần theo dõi chậm phát triển thể chất và xương.
 - Tác dụng phụ của thuốc:
 - Phản ứng đỏ, ngứa, cứng da tại chỗ: chỉnh nồng độ pha loãng thuốc.
 - Loét da tại nơi tiêm trong da: luồn kim sâu hơn.
 - Sốt: bệnh nhân bị sốt khi đang thải sắt cần tạm thời ngừng y lệnh thải sắt để tìm nguyên nhân sốt: cấy máu, lưu ý các tác nhân thường gặp là Yersinia, Klebsiella sp, Escherichia coli, Streptococcus pneumonia, Pseudomonas aeruginosa. Sử dụng kháng sinh tùy tác nhân gây bệnh.



- Biến chứng do thuốc sử dụng: dùng Desferrioxamin quá liều có thể gây ra biến chứng ù tai, điếc, mù màu, giảm thị trường, nhìn mờ. Khi dùng Desferrioxamin liều cao ở trẻ nhỏ dưới 3 tuổi có thể làm trẻ bị chậm phát triển, tổn thương xương.
- Chỉ số điều trị: khi thải sắt liên tục cần theo dõi chỉ số điều trị, để giữ liều Desferrioxamin ở mức an toàn, giữ chỉ số < 0,025.
- + Chỉ số điều trị = liều trung bình mỗi ngày (mg/kg)/ferritin ($\mu\text{g/l}$).
- + Liều trung bình mỗi ngày = liều thực tế truyền mỗi ngày x số lần truyền trong tuần, chia cho 7:
 - Khi lưu kim catheter trong cơ thể cần theo dõi nguy cơ nhiễm trùng và huyết khối.
- **Thải sắt bằng đường uống Deferipron:** liều 50 – 75 mg/kg/ngày, chia 2 - 3 lần.
 - + **Lưu ý khi dùng Deferipron:**
 - Tuổi bệnh nhân: chưa có khuyến cáo về độ an toàn của thuốc cho trẻ dưới 10 tuổi.
 - Theo dõi huyết đồ mỗi tuần.
 - Không cần bổ sung Vitamin C.
 - Tác dụng phụ của Deferipron:
 - Giảm bạch cầu đa nhân trung tính, mất bạch cầu hạt, và giảm tiểu cầu. Do đó, khi dùng thải sắt đường uống, cần theo dõi huyết đồ mỗi tuần và ngừng thuốc khi số lượng bạch cầu đa nhân dưới $1500/\text{mm}^3$.
 - Triệu chứng tiêu hóa: nôn ói, thay đổi cảm giác thèm ăn.
 - Ảnh hưởng trên gan: thay đổi men gan.
 - Bệnh lý khớp: viêm khớp nhiều mức độ từ nhẹ đến viêm khớp có tổn thương phá hủy khớp. Cần ngừng thuốc Deferipron khi triệu chứng ở khớp vẫn tiến triển dù đã giảm liều và không đáp ứng với thuốc giảm đau không có steroid.
- **Deferasirox:** có thể sử dụng thay thế Deferiprone và Desferrioxamin trong một số trường hợp đặc biệt.
- **Thải sắt tăng cường bằng thuốc phối hợp:**
 - + Chỉ định:
 - Ferritin huyết thanh cao ($> 2.500 \text{ ng/ml}$) và không đáp ứng với thuốc thải sắt đơn liều.
 - Bệnh tim nặng: rối loạn nhịp tim nặng, bằng chứng suy chức năng thất trái.
 - + Thuốc và liều phối hợp: có thể có chọn lựa.
 - Chọn lựa 1: Desferrioxamin tăng thời gian truyền thuốc 24g/24g; tăng liều Desferrioxamin 50 - 60 mg/kg/24g hoặc tăng số lần truyền.
 - Chọn lựa 2: phối hợp Desferrioxamin và Deferipron.
Desferrioxamin: 30 - 40 mg/kg/truyền trong 2 đêm/tuần VÀ
Deferipron: 50 - 75 mg/kg/uống trong 5 ngày.

- **Lưu ý khi phối hợp thuốc**
 - + Theo dõi tác dụng phụ của 2 thuốc và cần lưu ý giảm bạch cầu hạt.
 - + Phối hợp hai thuốc thải sắt chỉ áp dụng cho Desferrioxamin và Deferipron.

c. Điều trị hỗ trợ

- Chế độ dinh dưỡng: nên hướng dẫn chế độ dinh dưỡng theo nhu cầu phát triển của trẻ, đầy đủ các chất đạm, đường, béo và bổ sung đầy đủ sinh tố và chất khoáng.
- Cần lưu ý một số vấn đề:
 - Bổ sung acid folic 5 mg/ngày. Ưu tiên cho đối tượng Thalassemia thể trung gian, đối tượng không truyền máu thường xuyên.
 - Hạn chế tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa: không sử dụng các thuốc bổ tổng hợp có chứa chất sắt. Trẻ lớn hay người lớn có thể khuyến cáo uống nước trà trong các bữa ăn. Hạn chế dùng Vitamin C, chỉ sử dụng trong thời gian dùng thuốc thải sắt Desferrioxamin.
 - Hạn chế biến chứng tiểu đường thứ phát ở trẻ thanh thiếu niên: không sử dụng các chế phẩm có chứa đường tinh luyện (nước giải khát, đồ ăn nhẹ...)
 - Hạn chế nguy cơ sỏi thận ở người lớn bị thalassemia thể nặng: sử dụng cân đối lượng Calcium và Vitamin D dựa vào chế độ ăn có bổ sung đầy đủ (sữa, bơ, pho mát...), chỉ sử dụng Calcium, Vitamin D theo hướng dẫn của cán bộ y tế trong trường hợp có dấu hiệu suy tuyến cận giáp.
 - Vitamin E: có tác dụng bảo vệ lớp lipid của màng tế bào khỏi sự tấn công của các gốc tự do, Vitamin E cần cho bệnh Thalassemia thể nặng. Có thể tăng cường Vitamin E qua chế độ ăn có dầu thực vật.
 - Nội tiết tố: mục đích hỗ trợ hoạt động cơ thể khi có dấu hiệu suy hoạt động của cơ quan nội tiết vào giai đoạn cuối như khi bệnh nhân chậm dậy thì hay tiểu đường thứ phát.

d. Cắt lách

Chỉ định trong những trường hợp:

- Lách to quá rốn (độ IV) VÀ
- Truyền HCL > 250 ml/kg/năm mới duy trì Hb ở ngưỡng an toàn (Hb > 9-10 g/dL) HOẶC:
- Thời gian giữa hai lần truyền ≤ 2 tuần, hay khối lượng truyền tăng 150% so với trước đây.
- Trẻ trên 6 tuổi (để giảm nguy cơ nhiễm trùng).
- Chú ý: cần loại trừ bệnh lý tán huyết miễn dịch thứ phát khi đánh giá lượng máu truyền.

Kháng sinh phòng ngừa sau cắt lách cho đến 16 tuổi: Phenoxymethylpenicillin 250 mg/viên uống ngày 2 lần, hay Erythromycin 250 mg mỗi ngày.

e. Chủng ngừa: khuyến bệnh nhân chủng ngừa viêm gan siêu vi B, Streptococcus pneumonia, Nesseria meningitidis. Nhất là chủng Streptococcus pneumonia cần thực hiện từ 2 - 4 tuần trước cắt lách và lặp lại sau mỗi 5 năm.



f. Các vấn đề thường gặp ở bệnh nhân Thalassemia sau truyền máu nhiều lần

- Thiếu máu tán huyết miễn dịch thứ phát do cơ thể tạo kháng thể chống hồng cầu máu cho. Xử trí: nên truyền hồng cầu phenotype ngay từ đầu truyền máu, chú ý các nhóm máu Kell, Rhesus D và E.
- Phản ứng sốt sau truyền máu. Xử trí: nên truyền hồng cầu lắng, giảm bạch cầu. Hay cho uống paracetamol 30 - 40mg/kg/24giờ chia 4 lần trong giai đoạn truyền máu.

g. Ghép tủy phù hợp HLA: là biện pháp hiệu quả trong điều trị, tỉ lệ 90% trường hợp không triệu chứng sau 3 năm ở những trẻ không có gan to và xơ gan.

h. Tái khám: hẹn tái khám 4 - 6 tuần sau truyền máu.

- Kiểm tra cân nặng, chiều cao, Ferritin mỗi 6 tháng.
- Tổng kết: truyền máu, ferritin sau mỗi 12 tháng.

g. Theo dõi diễn biến xét nghiệm

- Lần đầu trước khi truyền máu:
 - Huyết đồ.
 - Hồng cầu lưới.
 - Phết máu có hồng cầu nhân/100 bạch cầu.
 - Điện di Hemoglobin.
 - Kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân: lưu ý C, c, E, e và Kell.
 - Chẩn đoán gen (nếu có thể).
 - Định lượng G6PD.
 - Huyết thanh chẩn đoán: HBsAg, Anti HBs, HIV, Anti CMV, Anti EBV, Toxoplasma, H. Pylori, Yersinia.
- Trước mỗi lần truyền máu:
 - Huyết đồ đầy đủ (mỗi tuần nếu đang dùng Deferipron).
 - Phản ứng chéo.
 - Coombs test.
- Mỗi 6 tháng:
 - Kiểm tra sinh hóa: ALS, AST, bilirubin, LDH, protein, GGT, urea, Creatinin, acid uric, cholesterol, HDL, LDL, Triglycerid, Calcium, Phosphorus, Sodium, Magnesium, zinc, sắt huyết thanh, ferritin.
 - Đông máu toàn bộ: PT, PTT, INR, Fibrinogen.
 - Coombs' tests.
 - ECG.
 - Siêu âm tim màu.
- Mỗi 1 - 3 năm:
 - Tự kháng thể: AMA, ASMA, APCA, ANCA, C3, C4, Định lượng kháng thể.
 - Xét nghiệm hormone: prolactin, FSH, LH, estradiol, progesteron, testosterone, ACTH, cortisol, FT4, FT3, TSH.
 - X-quang ngực.
 - Đánh giá tuổi xương (nếu nghi chậm phát triển).
 - Siêu âm bụng.

- CT bụng.
- MRI: tim và gan.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ
Deferipron có thể được sử dụng như một thuốc đứng hàng lựa chọn thứ hai để thải sắt ở những bệnh nhân không thể sử dụng Desferrioxamin.	II Thalassemia International Federation. Iron overload (2008). In: Guidelines for the clinical management of the thalassemia. 2 nd ed, Nicosia, Cyprus, p 33-65.
Deferasirox là một thuốc lựa chọn thay thế quan trọng trong điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia và các bệnh lý gây ứ sắt thứ phát nhất là trong trường hợp bệnh nhân không dung nạp hoặc không tuân thủ điều trị với Desferrioxamin.	I Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD007476.
Deferasirox có thể được sử dụng như thuốc thải sắt đơn trị liệu bằng đường uống để điều trị thải sắt cho bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên.	II Thalassemia International Federation. Iron overload (2008). In: Guidelines for the clinical management of the thalassemia. 2 nd ed, Nicosia, Cyprus, p 33-65.

