

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA**1. MỤC ĐÍCH**

- Chẩn đoán và điều trị bệnh Thalassemia.

2. PHẠM VI ÁP DỤNG

- Tất cả các khoa điều trị thuộc Bệnh viện truyền máu huyết học (TP.HCM)

3. NỘI DUNG**3.1 Chẩn đoán bệnh****3.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh**

- Huyết đồ
- Điện di Hb
- Sinh học phân tử: tìm đột biến globin (nếu kết quả điện di chưa xác định được)

3.1.2. Chẩn đoán phân biệt (1)

	Thalassemia thể nhẹ	Thiếu sắt	Thiếu máu do viêm mãn
Fe huyết thanh	bt hay ↑	↓	↓
Ferritin	bt hay ↑	↓	bt hay ↑
Transferrin	bt hay ↓	↑	↓
RDW	bt	↑	Nguyên nhân tiềm ẩn: viêm nhiễm hoặc ác tính
Số lượng hồng cầu	bt hay ↑	↓	
Hct và MCV	Hct > 30% và MCV < 75 fL	Hiếm khi MCV < 80 fL trừ khi Hct < 30%	
Phết máu ngoại biên	Nhiều HC bia, có HC giọt nước	Ít HC bia, không có HC giọt nước	

3.1.3. Chẩn đoán phân loại Thalassemia (2)

Phân loại	Kiểu gen	MCV	Thiếu máu	Điện di Hb
Alpha Thalassemia				
Thể im lặng (silent carrier)	$\alpha\alpha / \alpha-$	Trong giới hạn bình thường	Không	Bình thường < 3% Hb Bart's lúc sinh
Thể nhẹ (Trait)	$\alpha\alpha / --$ $\alpha- / \alpha-$	Thấp	Nhẹ	Bình thường 3 – 8% Hb Bart's lúc sinh
Bệnh HbH	$\alpha- / --$	Thấp	Trung bình	5 – 30% HbH ở người lớn 20 – 40% Hb Bart's lúc sinh
Thể nặng	$-- / --$	Thấp	Tử vong	Hiện diện Hb Bart's, Hb Portland, và HbH Không có HbA, HbF, và

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

				HbA2
Beta Thalassemia				
Thể im lặng (silent carrier)	β / β^+	Thấp	Nhẹ	HbA2 tăng (3.5 – 7%)
Thể nhẹ (Trait)	β / β^0	Thấp	Nhẹ	HbF tăng trong khoảng 50% bệnh nhân
Thể trung gian	β^+ / β^+ and others *	Thấp	Trung bình	
Thể nặng	β^0 / β^0	Thấp	Nặng	Chỉ hiện diện HbA2 và HbF Không có HbA

3.1.4. Chẩn đoán phân loại Beta Thalassemia thể nặng và trung gian (1)

	Thể nặng	Thể trung gian
Lâm sàng		
Tuổi phát hiện	< 2	> 2
Hb (g/dL)	6 – 7	8 – 10
Gan to/ Lách to	Nặng	Vừa – Nặng
Điện di Hb		
HbF (%)	> 50	10 – 50
HbA2 (%)	< 4	> 4
Cha mẹ	Cả 2 đều có HbA2 cao	Một trong 2 có: HbF cao HbA2 ở mức giới hạn
Phân tử		
Loại đột biến	Nặng	Nhẹ/ im lặng
Đồng mang gen α – Thalassemia	Không	Có
$\delta\beta$ thalassemia		
Đa kiểu hình G γ XMN1	Không	Có
	Không	Có

3.2 Bilan trước điều trị**3.2.1. Bilan xét nghiệm thường quy**

- Huyết đồ, hồng cầu lưới, nhóm máu ABO, RhD
- Phenotype hồng cầu, test Coombs, kháng thể bất thường
- Sinh hóa máu: ALT, AST, creatinine, glucose, bilirubin (TT, GT, TP), LDH., haptoglobin, axit uric.
- Siêu âm tim, siêu âm bụng, ECG, XQ ngực thẳng

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

- TPTNT
- Siêu vi: HbsAg, antiHCV...

3.2.2. Bilan xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh

- Điện di Hb
- Độ bão hòa globin (nếu kết quả điện di Hb chưa xác định được).

3.2.3. Bilan xét nghiệm để đánh giá, theo dõi sự quá tải sắt❖ Phương pháp không xâm lấn:

- Ferritin huyết thanh
- Độ bão hòa transferrin
- NTBI hoặc LPI
- Đo LIC bằng SQUID hay MRI (R2)
- MRI (T2*) đo lượng sắt ứ trong tim

❖ Phương pháp xâm lấn:

- Đo LIC bằng sinh thiết gan (Hội chẩn bệnh viện)

3.3 Phác đồ điều trị**3.3.1. Đánh giá quá tải sắt (3)**

Thông số	Giá trị bình thường	Tình trạng ứ sắt		
		Nhẹ	Trung bình	Nặng
Ferritin huyết thanh ($\mu\text{g/L}$)	< 300	> 1000 đến < 2500		> 2500
LIC (mg Fe/dry wt.)	< 1.2	3 - 7	> 7	> 15
T2*	> 20	14 - 20	8 - 14	< 8
Độ bão hòa Transferrin (%)	20 – 50	> 50		
LPI hay NTBI	0 – 0.4	>0.4		

3.3.2. Truyền máua) Để xác định ai cần truyền máu, cần xem xét (1):

- ✓ Chẩn đoán xác định bệnh thể nặng
- ✓ Hb < 7g/dl qua 2 lần thử cách nhau > 2 tuần (không bao gồm tất cả các nguyên nhân khác như nhiễm trùng) hoặc
- ✓ Hb > 7g/dl đi kèm triệu chứng:

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

- Biến dạng mặt
- Chậm phát triển
- Gãy xương
- Tăng tạo máu ngoài tủy

b) Mục đích:

- Duy trì cuộc sống và phát triển
- Hạn chế tối đa các tai biến truyền máu

c) Sản phẩm máu truyền:

- Hồng cầu lắng
- Tốt nhất là HCL phenotype và nghèo bạch cầu

d) Mục tiêu:

- Duy trì Hb từ 9 – 9.5 g/dl
- Có thể duy trì lượng Hb thấp hơn khi không có bất kỳ hậu quả có hại nào lên sự phát triển và giúp giảm ứ Fe.

3.3.3. Điều trị thải sắta) Chỉ định thải sắt:

- Ferritin > 1000 ng/ml
- Sau 10-20 lần truyền máu. BN có biểu hiện ứ sắt điển hình
- Điều trị thải sắt nên được bắt đầu, không như bệnh ứ sắt di truyền, việc trích bỏ máu để loại bỏ sắt không thích hợp vì do tình trạng thiếu máu mãn tính

b) Thải sắt:**DEFERRIOXAMINE (DFO)**

o Lựa chọn hàng đầu ở BN thalassemia phụ thuộc truyền máu

o Đường dùng:

- ✓ TDD qua bơm tiêm điện 8 – 12h
- ✓ TTM liên tục
- ✓ TDD bolus (khi bệnh nhân không có nguy cơ bệnh lý tim mạch)

o Liều:

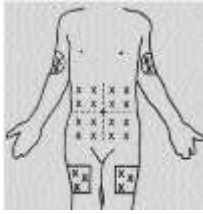
- ✓ Trẻ em: 20 – 40 mg/kg (sử dụng thận trọng lúc trẻ < 3 tuổi và hội chẩn bệnh viện)
- ✓ Người lớn: 50 – 60 mg/kg x 5 - 7 đêm/tuần

o Chống chỉ định:

- ✓ Ở bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân (đặc biệt có kèm đau bụng, tiêu chảy, đau khớp cho đến khi nguyên nhân được xác định và khi kháng sinh bắt đầu có hiệu quả).
- ✓ Dị ứng mức độ nặng không đáp ứng với thuốc chống dị ứng.

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

- ✓ Tạm ngưng sử dụng Desferrioxamine khi có biến chứng về thị giác, thính giác đến khi hồi phục hoàn toàn
 - ✓ Tổn thương xương: còi xương, gổ vẹo trong kết hợp sự thay đổi của hành xương, đốt sống.
 - ✓ Tổn thương thận và viêm phổi mô kẽ.
 - ✓ DFO có thể dùng ở phụ nữ có thai. Nên ngưng thuốc trong tam cá nguyệt đầu và có thể dùng trong tam cá nguyệt thứ 2 và thứ 3 trong trường hợp người mẹ có nguy cơ tim mạch cao
- o Tác dụng phụ:
- ✓ Nổi ban đỏ khu trú, đau tại chỗ chích, phản ứng dị ứng
 - ✓ Mất thính giác thường có tính chất đối xứng, độc tính lên thị giác (quáng gà, mù màu, giảm thị lực, mất thị lực 1 vùng, ...), có thể hồi phục nếu ngưng thuốc. Do đó, BN dùng thải sắt liều cao kéo dài nên đo thị lực và thính lực mỗi 6 tháng.
 - ✓ Có thể biến dạng xương, chậm phát triển, đau xương
- o Sử dụng kết hợp vitamin C:
- ✓ Làm tăng khả năng gắn kết của sắt với thuốc → tăng khả năng thải sắt
 - ✓ Liều: < 2 – 3 mg/kg/ngày, dùng cùng lúc truyền DFO
 - ✓ Chỉ nên bổ sung vit.C sau 1 tháng điều trị DFO
- o Truyền thuốc liên tục 24 giờ: xem xét trong các trường hợp sau:
- *Ứ sắt nặng:*
 - Ferritin cao kéo dài
 - Nồng độ sắt ở gan > 15 mg/g trọng lượng khô
 - *Bệnh tim nặng*
 - Rối loạn nhịp tim nặng
 - Bằng chứng của suy chức năng thất trái
 - Bằng chứng của ứ sắt rất nặng (T2* < 6ms)
 - *Khi muốn phục hồi nhanh tình trạng ứ sắt trước khi có thai hoặc ghép tủy xương*
- o Nồng độ truyền:
- Mỗi lọ 500 mg desferrioxamine pha ít nhất 5 ml để đạt nồng độ 10%.
- o Vị trí tiêm dưới da:

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA**DEFERIPRONE (DFP)****Chỉ định và chống chỉ định (5):**

- ✓ Nên dùng cho trẻ > 10 tuổi
- ✓ Không dùng cho sản phụ

Liều:

- ✓ 75 mg/kg chia 3 lần/ngày (uống)

Tác dụng phụ:

- ✓ Giảm Neutrophile → cần theo dõi PTHH
- ✓ Viêm khớp
- ✓ Triệu chứng đường tiêu hóa
- ✓ Triệu chứng thần kinh: rung giật nhãn cầu, rối loạn dáng đi, rối loạn trương lực cơ..., hiếm gặp
- ✓ Thiếu kẽm, nhất là ở bệnh nhân bị đái tháo đường

DEFERASIROX (DFX, ICL760)**Chỉ định và chống chỉ định:**

- ✓ Trẻ > 2 tuổi
- ✓ Chống chỉ định: sản phụ, suy thận

Liều:

- ✓ 20 – 30 mg/kg/ ngày (uống 1 lần/ ngay trước bữa ăn)
- ✓ Thuốc tan trong nước hoặc nước táo, không sử dụng thìa kim loại để khuấy

Tác dụng phụ:

- ✓ Hệ tiêu hóa: đau bụng, nôn, tiêu chảy, táo bón
- ✓ Nội ban đỏ: ngứa, dạng sần
- ✓ Tăng creatinine máu, thường không vượt quá hai lần giới hạn trên của mức creatinine bình thường, tăng thoáng qua
- ✓ Tăng ALT hơn 2 lần giới hạn trên của mức bình thường

c) Phối hợp Desferrioxamin và Deferiprone:**Liều:**

Desferrioxamin 30 – 50 mg/kg, 1 lần/ ngày x 3 ngày/tuần (cách ngày) TDD

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

Deferiprone 75 mg/kg/ngày (uống)

- Chỉ định:

Thất bại với đơn trị liệu

Do tác dụng phụ của thuốc

d) Sơ đồ thải sắt:



3.3.4. Cắt lách

a) Chỉ định:

- Khi truyền > 200 – 220 ml HCl/kg/ năm
- Lách to và đau ¼ bụng trên trái hay lách to có khả năng gây vỡ lách
- Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu do cường lách có triệu chứng: xuất huyết, nhiễm trùng tái đi tái lại
- ✓ Không nên cắt lách ở trẻ < 5 tuổi do nguy cơ nhiễm Pneumococcal cao
- ✓ Tiêm *vaccin phòng ngừa Pneumococcal, Hemophilus influenza type B, Meningococcal* trước cắt lách ít nhất 2 tuần trước phẫu thuật
- ✓ Uống kháng sinh phòng ngừa sau phẫu thuật

b) Chủng ngừa (2):

- **Pneumococcal vaccine:**

- ✓ Nếu chưa tiêm chủng, tiêm sau phẫu thuật 14 ngày
- ✓ Theo ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), nên chủng ngừa lại mũi thứ 2 sau 5 năm. Ngược lại, theo Châu Âu, chủng ngừa lại sau mỗi 5 năm

- **Hemophilus influenza vaccine:**

Nên tiêm chủng theo lịch tiêm chủng ở trẻ và tiêm 1 mũi trước khi cắt lách.

- **Meningococcal vaccine:**

- ✓ 2 mũi cách nhau 2 tháng trước phẫu thuật, sau đó mỗi 5 năm HAY

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

✓ 1 mũi trước PT, mũi 2 sau cắt lách khi có thể, sau đó mỗi 5 năm.

c) Kháng sinh phòng ngừa sau cắt lách (2):

Uống Penicillin hay Amoxicillin:

- Đến 5 tuổi hay ít nhất 3 năm sau cắt lách
- Đến 18 tuổi hay suốt đời đối với BN suy giảm miễn dịch

Liều:

- 2 tháng – 5 tuổi: 125 mg x 2 lần / ngày
- > 5 tuổi: 250 mg x 2 lần / ngày

Dị ứng Penicillin:

Xem xét Cephalixin (250 mg x 2 lần / ngày), nhóm Macrolide, Cotrim, Clindamycin.

3.3.5. Ngăn ngừa và điều trị biến chứng:

a) Dậy thì muộn và suy sinh dục:

o Cận lâm sàng:

- Tuổi xương (X quang xương cổ tay và bàn tay)
- Chức năng tuyến giáp (TSH và T4)
- Chức năng trục hạ đồi – tuyến yên – sinh dục: hormon hướng sinh dục (Gn-RH), xét nghiệm kích thích LH và FSH
- Hormon sinh dục (testosterone, 17-estradiol)
- Siêu âm vùng chậu đánh giá buồng trứng và kích thước tử cung
- Kháng thể đối với transglutaminase
- Xét nghiệm kích thích hormon tăng trưởng
- Insulin Growth Factor-I (IGF-I), Insulin growth factor Binding Protein-3 (IGFBP-3)

o Điều trị:

- Cần có sự phối hợp của các chuyên gia nội tiết
- Ở nữ: dùng Ethinyl estradiol (uống)
- Ở nam: dùng Depot – testosterone (tiêm bắp)

b) Suy giáp:

o Thường xuất hiện sau 10 tuổi

o Lâm sàng: có thể

- Chậm tăng trưởng
- Giảm hoạt động, giảm khả năng học tập
- Táo bón
- Suy tim, tràn dịch màng ngoài tim

o Cận lâm sàng:

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

- Cần đánh giá mỗi năm, bắt đầu từ 12 tuổi
- TSH, FT4, test TRH (thyrotrophin-releasing hormon) và đáp ứng TSH
- Tuổi xương

o Điều trị:

- Chức năng tuyến giáp bất thường có thể hồi phục trong giai đoạn sớm thông qua việc thải sắt và tuân thủ điều trị tốt
- Điều trị tùy thuộc độ nặng của suy giáp
- Dùng L-thyroxine

c) Rối loạn chuyển hóa đường:**o Chẩn đoán:**

- Có thể khởi phát sau 10 tuổi
- Chẩn đoán đái tháo đường: thực hiện trên 2 lần
 - ❖ Đường huyết lúc đói $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl)
 - ❖ Đường huyết sau 2 giờ uống 75 g glucose $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)
 - ❖ Một mẫu đường huyết bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)

o Điều trị:

- Thay đổi chế độ ăn
- Thải sắt tích cực
- Dùng Insulin hay Acarbose (ức chế men α -glucosidase)

o Theo dõi:

- ✓ Đường huyết
- ✓ Kiểm tra ceton máu nếu đường huyết > 250 mg/dl
- ✓ Định lượng fructosamine hay glycosylated hemoglobin (HbA1C)
- ✓ Đường niệu (bị ảnh hưởng bởi ngưỡng đường của thận)
- ✓ Chức năng thận (creatinine máu)
- ✓ Lipid máu (cholesterol, HDL, LDL, triglycerides)
- ✓ Đạm niệu
- ✓ Đánh giá bệnh lý võng mạc

d) Suy cận giáp:**o Khái niệm:**

- Là biến chứng muộn do ứ sắt và/hoặc thiếu máu
- Thường bắt đầu sau 16 tuổi

o Lâm sàng:

- Dị cảm, vọp bẻ
- Co cứng, co giật...

o Cận lâm sàng:

- Calci máu

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

- Phosphate máu
- Cân bằng phosphate
- Định lượng hormon PTH (hormon tuyến cận giáp)
- Xạ hình xương: loãng xương, biến dạng xương

o Điều trị:

- Vitamin D uống
- Calcitriol 0,25-1,0 μg x 2/ngày
- Con tetany và suy tim do hạ calci máu nặng: tiêm calci tĩnh mạch và dùng máy theo dõi nhịp tim, duy trì bằng vitamin D đường uống

o Theo dõi:

- Canxi, phosphate máu mỗi 3 tháng

Bilan theo dõi và đánh giá trong suốt quá trình điều trị (4):

Theo dõi	Chỉ số	Thời điểm bắt đầu	Tần suất theo dõi
Sự quá tải sắt	Ferritine huyết thanh	Trước khi bắt đầu truyền máu	Mỗi 3 tháng
	LIC	Sau 10-20 lần truyền máu	Mỗi năm
	Quá tải sắt ở tim	10 tuổi	Mỗi 1-2 năm
Khi dùng thuốc thải sắt	Đo thính lực	Khi bắt đầu dùng thuốc thải sắt	Mỗi năm
	Khám mắt		
	Định lượng Zn^{2+} , Cu^{2+}		
Chức năng gan	ALT, AST, ALP, Bil	Trước khi bắt đầu truyền máu	Mỗi tháng (theo kinh nghiệm tại bệnh viện)
Chức năng tim	Khám tim	Lúc chẩn đoán	Mỗi 6 tháng
	SA tim MRI T2*	10 tuổi	Mỗi năm
Chức năng nội tiết	Dáng người lùn: chiều cao khi đứng và khi ngồi	Lúc chẩn đoán	Mỗi 6 tháng
	Suy sinh dục: giai đoạn dậy thì*	10 tuổi	Mỗi năm cho đến khi dậy thì hoàn toàn
	Suy giáp: TSH	12 tuổi	Mỗi năm
	Suy phó giáp: Ca, Phosphat**	12 tuổi	Mỗi năm
	Tiểu đường: đường huyết bất kỳ	Trước truyền máu	Mỗi 6 tháng
Biến chứng xương	Loãng xương: DEXA scan	10 tuổi	Mỗi 1-2 năm
Nhiễm trùng	HBsAg, HBsAb HCV serology HIV serology	Trước truyền máu	Mỗi 2- 3 năm

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH THALASSEMIA

*Chậm dậy thì: không có thay đổi đặc điểm dậy thì ở trẻ gái 13 tuổi và trẻ trai 14 tuổi
Suy sinh dục: tinh hoàn < 4ml (trẻ trai) hay không phát triển ngực (trẻ gái) lúc 16 tuổi
** Nếu Ca, P bất thường thì nên kiểm tra PTH

4. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- (1) *TIF, Guideline for the clinical management of thalassemia, 2nd, 2008*
- (2) *UpToDate2011*
- (3) *Jensen PD, et al, Blood, 2003;101:91-6*
Jensen PD, et al, Blood, 2003;101:4632-9
- (4) *Guidelines for the Clinical Care of patients with thalassemia in Canada, 2009*

