

Phiên bản tiếng Việt của quyển sách này được xuất bản với sự đồng ý của Liên Đoàn Thalassaemia Quốc Tế, xuất bản lần nhất.

Phiên bản tiếng Việt này được xuất bản dưới sự hỗ trợ của Bộ Môn Nhi Đại học Y Dược TP.HCM, Ban Giám Đốc Bệnh viện Nhi Đồng 1, cùng toàn thể các bác sĩ, nhân viên khoa Huyết học lâm sàng, Bệnh viện Nhi Đồng 1 và sự trợ giúp của Công Ty Novartis, Viet Nam

Hiệu đính chuyên môn :

PGS.TS. Lâm Thị Mỹ

Bộ Môn Nhi, ĐHY Dược TP. HCM

Hiệu đính dịch thuật

PGS.TS. Lâm Thị Mỹ

ThS. BS. Nguyễn Minh Tuấn

BS. Lương Xuân Khánh

Bộ Môn Nhi, ĐHY Dược TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Người dịch

BS. Trần Ngọc Kim Anh

BS. Phan Nguyễn Liên Anh

ThS. BS. Nguyễn Hoàng Mai Anh

BS. NT. Nguyễn Quý Tí Dao

ThS. BS. Mã Phương Hạnh

BS. NT. Nguyễn Mộng Hồng

BS. Lương Xuân Khánh

BS. Nguyễn Duy Long

PGS. TS. Lâm Thị Mỹ

BS. NT. Sơn

BS. Nguyễn Minh Tâm

BS. Phạm Thùy Trang

BS. NT. Trần Thanh Trúc

ThS. BS. Nguyễn Minh Tuấn

BS. NT. Lương Thúy Vân

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bộ Môn Nhi, ĐHY Dược TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bộ Môn Nhi, ĐHY Dược TP. HCM

Bộ Môn Nhi, ĐHY Dược TP. HCM

Bệnh Viện Nhi Đồng TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Bệnh Viện Nhi Đồng 1 TP. HCM

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Hoàng trọng quang

Trần Thúy Hồng

Bản dịch tiếng Việt từ nguyên bản: "GUIDELINES FOR THE CLINICAL MANAGEMENT OF THALASSEMIA "

Xuất bản lần thứ hai có hiệu đính, tháng 11 năm 2008

THALASSEMIA INTERNATIONAL FEDERATION

## **CHỦ BIÊN VÀ CÁC TÁC GIẢ:**

**Maria-Domenica Cappellini, MD** – Giáo sư, Trung Tâm Thiếu Máu Bẩm Sinh Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Đại học Milan, Ý

**Alan Cohen, MD** – Giáo sư Nhi khoa, Trường Đại Học Y khoa, Đại học Pennsylvania, Hoa Kỳ

**Androulla Eleftheriou, Ph.D.** – Giám đốc (Ex-director) của Viện Xét Nghiệm Tham Khảo Về virus, Bộ Y Tế của Cyprus, Giám Đốc Điều Hành Liên Đoàn Thalassemia Quốc tế

**Antonio Piga, MD** – Giáo sư Bộ Môn Khoa Học Nhi Khoa Adolescenza, Đại học Degli Studi di Torino, Ý

**John Porter, MD** – Giáo sư, Bộ Môn Huyết học, Đại Học Cao Đẳng, London, Vương quốc Anh

**Ali Taher, MD** – Giáo sư Huyết Học & Ung Bướu, Bộ Môn Bệnh Học Nội Khoa, Đại học Hoa Kỳ của Trung Tâm Y Khoa Beirut Liban

## **TÁC GIẢ CỦA CÁC CHƯƠNG:**

Athanasios Aessopos, MD – Giáo sư Tim mạch, Bộ Môn Nội Khoa của Đại học Athens-Bệnh Viện đa khoa “Laiko”, Athens, Hy Lạp

Emanuel Angelucci, MD – Giáo sư Huyết học, U.O. Ematologia Ospedale Oncologico “Armando Businco”, Cagliari, Ý.

Michael Antoniou, Ph.D. – Phân khoa Y học và Di Truyền học phân tử, Đại học Y khoa GKT, Bệnh viện Guy’s, London, Vương quốc Anh

Ratna Chatterjee, MD – Cố vấn, Giảng viên cao cấp Khoa Sức Khỏe Sinh Sản, Đại Học Cao đẳng London, London, Vương quốc Anh

Demetrios Farmakis, MD – Bộ Môn Nội khoa, Đại học Athen, Bệnh viện Đa khoa - “Laiko”, Athens, Hy Lạp

Susan Perrine, MD – Giám Đốc Đơn vị Nghiên cứu Bệnh Lý Hemoglobin và Thalassemia, Giáo sư Nhi khoa – Đại học Y Dược và Nghiên cứu Trị liệu Boston, Đại học Y khoa Boston, Boston, Massachusetts, Hoa Kỳ

Vicenzo De Sanctis, MD - Giáo sư Nhi khoa và Nội Tiết, Phân Khoa Nhi, Azienda, Ospedaliera – Archispedale S. Anna, Ferrara, Ý

Malcolm John Walker, MD – Cố Vấn Tim Mạch – Viện Hatter, Fleming Cecil House, Bệnh viện Đại học Cao đẳng London, London, Vương quốc Anh

## **ĐỒNG CHỦ BIÊN:**

Androulla Eleftheriou, B.Sc., M.Sc., Ph.D., Dipl. MBA

## CÁC CỘNG TÁC VIÊN:

Constantina Politis, MD – Phó giáo sư, Giám Đốc Trung Tâm Truyền Máu 3'George Gennimatas' Bệnh viện Đa Khoa Athen, Hy Lạp

Ala Sharara, MD – Giáo sư, Chủ Nhiệm khoa Tiêu hóa Đại học Y khoa của Trung Tâm Y khoa Beirut, Đơn vị Nội Soi, Beirut, Lebanon

Nicos Skordis, MD – Bác sĩ Cố vấn khoa Nội tiết, Khoa Nhi. Trung Tâm Thalassaemia, Bệnh viện Makarios III, Bộ Y tế Cyprus, Nicosia, Cyprus

Ersi Voskaridou, MD - Giám Đốc Đơn vị Thalassaemia và Trung tâm hợp tác WHO, GenikoLaiko Nosokomio Athinon, Hy Lạp

## XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN:

Liên Đoàn Thalassaemia Quốc Tế xin chân thành biết ơn **Tiến sĩ Helen Perry**- chủ biên. **Tiến sĩ Michael Angastiniotis** – Liên Đoàn Thalassaemia Quốc Tế, Cố vấn Y khoa, và **Tiến sĩ Matheos Dementriades**- Điều phối Viên Dự án cho sự đóng góp vô giá của quý vị để hoàn thành quyển sách.

# Mục lục

<b>Lời Tựa</b>	<b>6</b>
<b>Lời Nói Đầu</b>	<b>9</b>
<b>CHƯƠNG 1</b> Cơ Sở Di Truyền và Sinh Lý Bệnh	<b>12</b>
<b>CHƯƠNG 2</b> Liệu Pháp Truyền Máu trong Bệnh $\beta$ -Thalassemia Thể Nặng	<b>19</b>
<b>CHƯƠNG 3</b> Ứ Sắt	<b>32</b>
<b>CHƯƠNG 4</b> Biến Chứng Nội Tiết trong Bệnh Thalassemia Thể Nặng	<b>62</b>
<b>CHƯƠNG 5</b> Quản Lý Sinh Sản và Thai Kỳ trong Bệnh $\beta$ -Thalassemia	<b>69</b>
<b>CHƯƠNG 6</b> Chẩn Đoán và Điều Trị Loãng Xương trong Bệnh $\beta$ -Thalassemia	<b>78</b>
<b>CHƯƠNG 7</b> Điều Trị Biến Chứng Tim Mạch trong Bệnh Thalassemia, Thể Nặng	<b>82</b>
<b>CHƯƠNG 8</b> Tổn Thương Gan trong Bệnh Thalassemia	<b>92</b>
<b>CHƯƠNG 9</b> Nhiễm Khuẩn trong Bệnh Thalassemia Thể Nặng	<b>107</b>
<b>CHƯƠNG 10</b> Cắt Lách trong Bệnh $\beta$ -Thalassemia	<b>118</b>
<b>CHƯƠNG 11</b> Bệnh Thalassemia Thể Trung Gian và HbE	<b>122</b>

<b>CHƯƠNG 12</b>	<b>134</b>
Ghép Tế Bào Gốc	
<b>CHƯƠNG 13</b>	<b>138</b>
Các Hướng Tiếp Cận Khác trong Điều Trị Bệnh $\beta$ -Thalassaemia	
<b>CHƯƠNG 14</b>	<b>141</b>
Liệu Pháp Gen: Hiện Trạng và Triển Vọng Tương Lai	
<b>CHƯƠNG 15</b>	<b>144</b>
Hỗ Trợ Tâm Lý trong Bệnh Thalassaemia	
<b>CHƯƠNG 16</b>	<b>151</b>
Sự Chăm Sóc Sức Khỏe Toàn Diện và Cách Sống trong Bệnh Thalassaemia	
<b>CHƯƠNG 17</b>	<b>157</b>
Cách Tổ Chức và Hoạch Định Chương Trình của Trung Tâm Bệnh Thalassaemia	
<b>CHƯƠNG 18</b>	<b>161</b>
Xử Trí Các Tình Huống Phức Tạp trong Bệnh Thalassaemia	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	<b>171</b>
<b>Biểu đồ tăng trưởng</b>	<b>195</b>
<b>Danh mục đối chiếu các từ Việt Anh sử dụng trong sách</b>	<b>200</b>
<b>Danh mục đối chiếu các từ viết tắt trong sách</b>	<b>203</b>
<b>Về Liên Đoàn Thalassaemia Quốc Tế</b>	<b>204</b>

# Lời Tựa

Cuộc chiến chống thalassemia đã và đang tiến vào lãnh vực mới lạ và thích thú với các tiến bộ vượt bậc trong chăm sóc bệnh nhân. Ở vị trí tiên phong trong cuộc chiến, Liên Đoàn Thalassemia Quốc Tế (TIF) vẫn giữ vững mục tiêu: đảm bảo sự tiếp cận bình đẳng đối với chất lượng chăm sóc y tế cho mọi bệnh nhân Thalassemia khắp nơi trên thế giới. Quyển sách này là chìa khóa để tiến tới mục tiêu đó.

Sách được biên soạn bởi các tác giả hàng đầu về lãnh vực bệnh lý hemoglobin, kỳ tái bản lần hai của quyển Hướng dẫn Xử trí Lâm Sàng Bệnh Thalassemia cung cấp một chuyên đề y khoa với các hướng dẫn toàn diện rõ ràng tiến tới điều trị tối ưu thalassemia dựa vào chứng cứ khoa học và nghiên cứu lâm sàng. Thông tin cung cấp dựa vào sự biên soạn chu đáo của các chuyên gia về các lãnh vực khác nhau cùng cố gắng để điều trị bệnh nhân thalassemia. Sách cung cấp các hướng dẫn toàn diện về điều trị cho mọi bệnh nhân ở khắp nơi, bao gồm luôn cách đánh giá số lượng và sự an toàn trong truyền máu và thải sắt, cũng như cung cấp cách nhìn toàn diện chuyên sâu về điều trị thải sắt, các phương thức chọn lựa và cách điều trị cuối cùng đã được chờ đợi từ lâu như ghép tủy và gen trị liệu.

Với sự hỗ trợ của các hội viên, sự cống hiến của các nhà khoa học, các chuyên viên y tế, bệnh nhân, gia đình và bạn bè, TIF hướng vào ba đặc điểm của dự án, mỗi dự án hỗ trợ cho mục tiêu chung để cùng nhau hoàn thành sứ mạng.

Dự án TIF nhằm mục tiêu thúc đẩy và hỗ trợ:

- Nhận thức về thalassemia, sự phòng bệnh, chăm sóc y tế và các hình thức điều trị bệnh;
- Nghiên cứu tập trung vào sự cải tiến liên tục của y khoa trị liệu và nhằm cụ thể hóa toàn bộ trị liệu về thalassemia và;
- Phổ biến kiến thức, kinh nghiệm và chuyên môn của các quốc gia cùng với chương trình kiểm soát thành công mang đến cho các quốc gia có nhu cầu.

Để đạt đến các mục tiêu trên hoạt động của TIF bao gồm:

1. Xây dựng mới/mở rộng tổ chức bệnh nhân thalassemia cấp quốc gia;
2. Phát triển mạng lưới hợp tác cấp quốc gia và cấp quốc tế về thalassemia
  - các tổ chức bệnh nhân bị các bệnh lý đặc biệt;
  - các tổ chức khoa học và y học có liên quan;
  - các viện nghiên cứu và các trung tâm y khoa đầu ngành;
  - các tổ chức có liên quan tới y tế và;
  - các ngành công nghiệp dược phẩm
3. Sự liên kết và tham gia của các dự án cấp quốc gia, cấp khu vực và cấp quốc tế nhằm hỗ trợ cho sự phát triển toàn cầu về:
  - Dịch tễ
  - Sự chăm sóc y tế và các chăm sóc hỗ trợ

- Sự hội nhập vào xã hội và chất lượng sống
  - Cung cấp kiến thức về bệnh, phòng bệnh, điều trị cho các nhà hoạch định về chính sách, chuyên gia y tế, bệnh nhân và thân nhân, các cộng đồng
  - Bảo vệ quyền của mỗi người bệnh trong sự bình đẳng về chất lượng chăm sóc y tế và
  - Sự an toàn và đầy đủ trong truyền máu
4. Thiết lập chương trình đào tạo liên tục cho các chuyên gia y tế, bệnh nhân và thân nhân, và cộng đồng bao gồm:
- Tổ chức các hội nghị, hội thảo, chuyên đề các cấp quốc gia, khu vực và quốc tế.
  - Sự chuẩn bị, các ấn bản, dịch thuật, phân phối miễn phí các thông tin, tài liệu về giáo dục.

Gần đây, sự cung cấp e-MSc của đơn vị Bệnh lý Huyết học, được sự hỗ trợ của Đại Học London, Vương Quốc Anh, và sự ủng hộ một phần của TIF, là một thí dụ về mục đích và ý đồ của chương trình huấn luyện của TIF.

*Sự thành đạt của TIF là kết quả của quá trình tự nguyện, cống hiến, bởi các nhà khoa học và các chuyên gia y tế từ các nơi trên thế giới, mà không có chương trình giáo dục của TIF, một trong những công cụ quan trọng nhất để phổ biến kiến thức, và kinh nghiệm, sẽ không bao giờ đạt tới mức độ thành công hiện nay.*

Các tác giả và những người cộng tác đã làm nên quyển sách này xứng đáng được ghi nhận công lao của họ. Ấn bản đầu tiên của sách từ nhiều năm qua đã phục vụ như tài liệu tham khảo về điều trị bệnh thalassemia. Chúng tôi tin tưởng rằng ấn bản lần hai này sẽ đạt kết quả tương tự, nếu không muốn nói là lớn hơn nhằm nỗ lực để truyền bá kiến thức hiện có và thành quả đạt được trong 7 năm qua trong lãnh vực xử trí lâm sàng. Xin bày tỏ sự biết ơn đặc biệt đối với các chuyên gia như Antonio Cao, Vilma Gabutti, Renzo Galanello, Giuseppe Masera, Bernadette Modell, Annuziata di Palma, Calogero Vullo và Beatrix Wonke, những người đã vào cuộc rất sớm, trong những năm đầu khó khăn, khi kiến thức về thalassemia còn rất giới hạn. Đây là những nhà tiên phong trong công cuộc cải cách xử trí lâm sàng bệnh thalassemia và trong việc xây dựng tiêu chuẩn chăm sóc toàn diện cho mọi bệnh nhân.

Ấn bản đầu tiên của quyển Hướng Dẫn Xử Trí Lâm Sàng Bệnh Thalassemia xuất bản năm 2000, đây là lần đầu tiên một sản phẩm như vậy được cung cấp đúng vào thời điểm mà các chuyên gia, bệnh nhân, thân nhân quan tâm về sự cần thiết chuẩn bị trong sách với toàn bộ các thành tựu y khoa mới trong điều trị thalassemia. Ấn bản lần hai với các cập nhật đầy đủ là một đáp ứng kịp thời giới thiệu các công trình tiên tiến đã thực hiện từ trước đến nay.

Ấn bản lần hai của quyển Hướng Dẫn về Xử Trí Lâm Sàng bệnh Thalassemia được TIF xuất bản trong tháng 12 2007, như một sự trả lời cho các thành tựu y khoa tiến bộ từ sau 2000 trong lãnh vực xử trí bệnh thalassemia, ấn bản mới này cung cấp những phương tiện y khoa giá trị cho các nhân viên y tế làm việc trong lãnh vực điều trị thalassemia.

Chỉ sau một năm xuất bản và phân phối khắp nơi trên thế giới, TIF dốc hết sức để có thể đáp ứng nhu cầu giới chuyên môn có liên quan trong điều trị thalassemia. TIF đã phối hợp với các tác giả chính và chủ biên của sách để xuất bản ấn phẩm lần hai được chỉnh sửa và tái bản vào tháng 12, 2008. Chính phủ, các nhà lãnh đạo y tế, trung tâm Thalassemia và các chuyên gia y tế trong lãnh vực này đã nồng nhiệt thúc đẩy để tiếp tục theo dõi các khuyến cáo mà những chuyên gia này đã đề xuất trong sách.

***Đồng thời, điều cực kỳ quan trọng là vấn đề phòng bệnh thalassemia đã nhận được sự quan tâm tương tự như vấn đề xử trí bệnh thalassemia.***

Bởi vì, ngoài phạm vi sách này, phòng bệnh vẫn còn là một mục tiêu chủ yếu của TIF. Trừ phi, trẻ bệnh được phát hiện lúc sanh, ngay cả các chương trình điều trị được cập nhật mới nhất thường bị thất bại, không bao giờ nâng cao lượng bệnh nhân điều trị. Trong bối cảnh này, sự phát triển chương trình phòng bệnh cấp quốc gia là trọng tâm hoạt động của TIF. TIF dựa vào kinh nghiệm lâu năm của mình, có thể hỗ trợ vững chắc cho các quốc gia, bao gồm các khuyến cáo chi tiết về cấu trúc chương trình, và các thách thức để cài đặt chương trình phòng bệnh.

Thay mặt cho Ban Giám Đốc TIF, tôi xin một lần nữa bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến các chuyên gia những người đã cống hiến công việc, thời gian và sức lực trong việc chỉnh sửa lần hai cho quyển Hướng Dẫn Xử trí Lâm Sàng Bệnh Thalassemia. Sau cùng và mãi mãi, tôi muốn nói lên sự biết ơn sâu sắc đến Khoa Bệnh Lý Di Truyền Không Lây Lan của Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO), qua những sự hợp tác cơ bản với TIF từ năm 1996, và những vị đã hỗ trợ và hướng dẫn chúng tôi trong việc hoàn thành nhiệm vụ phong phú và giá trị này.

Panos Englezos  
Giám đốc TIF



# Lời Nói Đầu

Rối loạn hemoglobin (Hb) là một bệnh lý di truyền về gen bao gồm các bệnh chính yếu như bệnh hồng cầu hình liềm, bệnh thalassemia, là những bệnh di truyền có tỉ lệ cao lúc sanh.

Thalassemia là nhóm bệnh dị hợp tử của rối loạn hemoglobin, sự sản xuất chuỗi globin bị giảm một phần hay toàn bộ, gây hậu quả khiếm khuyết tổng hợp một hay nhiều chuỗi globin. Các thể bệnh Thalassemia được mô tả và đặt tên dựa theo chuỗi globin bị ảnh hưởng, thể lâm sàng thường gặp nhất,  $\alpha$ -,  $\beta\delta$ - và  $\alpha$ -thalassemia.

*Bệnh hemoglobin được xem như xuất phát từ các quốc gia từ lâu được xem là vùng dịch tễ sốt rét — các khu vực mà từ xưa đã được xác nhận là nguồn gốc bệnh*

Vùng cận sa mạc Sahara Phi Châu có trên 70% trẻ sinh ra bị bệnh hồng cầu hình liềm mỗi năm, tỉ lệ này thay đổi tại các vùng khác trên thế giới (từ thấp đến cao). Thalassemia và HbE có tần suất cao tại vùng Địa Trung Hải, Trung Đông, Đông Nam Á, Nam Thái Bình Dương, và miền Nam Trung Quốc, với tỉ lệ người mang bệnh từ 2% đến 25%.

Dù cho số liệu đáng tin cậy ở nhiều vùng trên thế giới còn chưa đầy đủ, số liệu gần đây cho biết khoảng 7% dân số thế giới mang bệnh hemoglobin và 300.000 đến 500.000 trẻ em khi sanh bị bệnh nặng thể đồng hợp tử mỗi năm (Ngân Hàng Thế Giới 2006, Báo cáo tại hội nghị Dime kết hợp với WHO năm 2006).

Hiện nay, bệnh hemoglobin không còn được xem là bệnh theo khu vực đặc thù nữa, mà là bệnh phổ biến trên thế giới và là vấn đề sức khỏe chung toàn cầu. Bệnh hemoglobin đã lan sang nhiều khu vực do hậu quả di dân từ các vùng dịch tễ sang các vùng có tần suất bệnh rất thấp ở dân bản xứ như Hoa Kỳ, Canada, Úc, Nam Mỹ, Anh và Pháp, nơi mà sự di dân tăng cao cách đây thế kỷ và nơi mà đa số các nhóm dân tộc thiểu số thế hệ thứ tư và thứ năm đang tồn tại.

Các cuộc di dân gần đây từ các vùng dịch tễ cao đến Bắc Âu và Tây Âu, nơi tần suất bệnh hemoglobin ở dân bản xứ rất thấp như Đức, Bỉ, Hà Lan và gần đây Scandinavia.

Sự thay đổi này là các thách thức cho chuyên gia y tế và chuyên gia hoạch định chính sách khắp nơi để cung cấp các xử trí công bằng đối với chất lượng các công tác về phòng bệnh và điều trị bệnh hemoglobin. Tại vài vùng như Scandinavia, nơi có làn sóng di dân cao hiện nay, tỉ lệ trẻ sanh trong nhóm có nguy cơ là một cảnh báo cho quần thể mang gen bệnh trong tương lai, cũng như trường hợp ở các quốc gia được liệt kê trên, nơi làn sóng di dân từ các khu vực bệnh gốc hemoglobin đã xuất hiện sớm hơn.

Tần suất người mang mầm bệnh sẽ tiếp tục tăng cao tại miền Bắc và miền Tây Châu Âu, ngay cả nơi không có sự di dân, gây nên vấn đề trầm trọng y tế. Bởi vì đây là hậu quả của sự sinh sản và các cuộc hôn nhân trong nội bộ cộng đồng, và bệnh hemoglobin thì gần như trở nên bệnh lý thể lặn chủ chốt xuyên suốt khắp vùng. Như vậy sự xếp loại trước đây các quốc gia dịch tễ hay không dịch tễ về bệnh Hb thì không còn nữa. Tuy nhiên, sự kiểm soát bệnh hiệu quả theo khu vực địa lý tại các quốc gia này sẽ đòi hỏi các công việc đáng

kể, nền tảng tài chính và sự hỗ trợ chắc chắn của chính phủ. Vấn đề khó khăn chính là cộng đồng của các quốc gia này thì không đồng chủng, cũng như trường hợp tại các quốc gia vùng Địa Trung Hải nơi mà chương trình kiểm soát bệnh sớm nhất đã được xây dựng thành công. Vài quốc gia ở Châu Âu như Anh và Pháp, đã tích lũy kinh nghiệm và kiến thức đáng kể trong các cách kiểm soát bệnh và đạt hiệu quả kinh tế cao nhất.

Sự nhìn nhận các vấn đề ở Bắc và Tây Âu đã gây nên sự chú ý và kéo theo làn sóng tập trung đến những vấn đề có liên quan truyền thống trong phổ biến các chương trình kiểm soát bệnh hemoglobin tại các quốc gia và Cộng Đồng Chung Châu Âu (EU) các nhà làm luật, với sự hỗ trợ của Tổ Chức Y Tế (WHO), đã gần như tạo nên các bước khác biệt có ý nghĩa trong bối cảnh về các bệnh lý hiểm. Không giống như các quốc gia còn đang phát triển, các nước này có sẵn một lực lượng chăm sóc y tế vững chắc cùng hệ thống tại chỗ hoàn thiện, các nguồn lực và các dịch vụ y tế có chất lượng cao. Các quốc gia Âu châu này cần định vị các cộng đồng thiểu số nào có phân tán địa lý rải rác, và cần tăng cường chuyên viên y tế, kiến thức và nhiệm vụ của bệnh nhân và thân nhân trong việc mở rộng các chương trình kiểm soát bệnh có hiệu quả.

Các tiến bộ gần đây về các nguồn lực và cơ cấu chăm sóc sức khỏe của các quốc gia Đông Âu như Bulgarie và Romania đã bổ sung cho các nhìn nhận về tầm quan trọng của sự phát triển và cài đặt hệ thống kiểm soát bệnh Hb xảy ra trong cộng đồng bản xứ, tại vài vùng có lượng người mang bệnh rất cao.

Các quốc gia miền Nam Châu Âu với sự xuất hiện bệnh Hb ở các cộng đồng bản xứ, mặc dù được xem là nơi có tần suất bệnh hemoglobin thấp, như Bồ Đào Nha và Tây Ban Nha—tuy nhiên, các quốc gia này có thể có hoạt động tích cực đối với nhu cầu của y tế công cộng và để đạt các chính sách có hiệu quả.

Các quốc gia Châu Âu nơi có tần suất bệnh hemoglobin thấp vẫn chưa tham gia ở mức độ có ý nghĩa mặc dù cũng có di dân như Ba Lan, Hungary, Cộng hòa Czech, các nước này cùng với Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha cần thiết lập các mục tiêu phù hợp đối với sự gia tăng của di dân.

Albania là một thí dụ cá biệt, quốc gia này có tỉ lệ bệnh hemoglobin cao hơn các quốc gia Balkan còn lại trong cộng đồng bản xứ với các cá thể mang mầm bệnh và bị bệnh rải rác khắp nước. Mặc dù các hoạt động y tế vẫn chưa được phát triển nhiều, sự cải thiện rõ rệt đã đạt được trong suốt các năm gần đây, đặc biệt tại các vùng có quản lý điều trị bệnh nhân. Đáng tiếc, các dữ liệu về dịch tễ và tình trạng các chương trình kiểm soát bệnh tại Nga vẫn còn quá ít.

Tại các quốc gia có thu nhập trung bình và thấp ở vài nơi trên thế giới, nơi bệnh hemoglobin có tần suất cao trong cộng đồng bản xứ, 50-80% trẻ em bị bệnh hồng cầu hình liềm và số lượng đáng kể bệnh  $\beta$ -thalassemia, với tình trạng thalassemia tử vong mỗi năm - không xác định chẩn đoán hay chẩn đoán không chính xác, các trường hợp điều trị dưới mức hay không được điều trị gì cả.

Nhu cầu cấp thiết để nối kết khoảng cách biệt này cho tới khi mọi bệnh nhân trên thế giới được tiếp cận công bằng về chăm sóc y tế có chất lượng. Các biện pháp quan trọng để thực hiện điều này là sự hợp tác toàn cầu về bệnh hemoglobin, cho phép tất cả các quốc gia tiếp thu được lợi ích qua việc trao đổi qua lại về kinh nghiệm, các giới lãnh đạo y tế cần nhận định rằng bệnh hemoglobin là một hiểm họa đáng kể đối với sức khỏe cộng đồng—sự nhận định này đáng được thực hiện và phát triển vào các chính sách quốc gia về điều trị và phòng bệnh. Các phương tiện hỗ trợ các chính sách này bao gồm:

- *Tiêu chuẩn và bảng hướng dẫn về các hoạt động xét nghiệm về bệnh*
- *Chỉ đạo cấp quốc gia về quản lý bệnh thalassemia*
- *Thông tin dịch tễ và sự giám sát bệnh*
- *Thiết lập chương trình huấn luyện cho các nhân viên y tế, bệnh nhân, thân nhân và cộng đồng.*

Điều hiển nhiên rằng, tất cả các quốc gia sẽ có được lợi ích từ việc chia sẻ kinh nghiệm và chuyên môn. Các khó khăn gặp phải trong việc triển khai các hoạt động y tế áp dụng cho bệnh hemoglobin tương đương với các bệnh di truyền khác. Các chuyên viên và các nhóm hỗ trợ tương tự sẽ tổ chức nhóm liên kết rộng với các nhóm tương tự đại diện cho các bệnh khác.

Hy vọng rằng quyển sách này sẽ cung cấp các thông tin có giá trị cho các chuyên gia y tế có liên quan tới lãnh vực điều trị bệnh nhân thalassemia. Sách này bao gồm các thông tin cập nhật dựa vào các tiếp cận hiện đại về biện pháp điều trị hiệu quả, an toàn, ít phức tạp, và cách nhìn toàn diện về các tiến bộ đã đạt được cho đến nay tiến tới biện pháp trị liệu toàn diện bệnh thalassemia, sử dụng phương pháp trị liệu gen và ghép tế bào gốc.

Cho tới khi mục tiêu cuối cùng của công cuộc trị liệu hoàn chỉnh bệnh thalassemia được xây dựng, nghĩa vụ của cán bộ lãnh đạo y tế và chuyên gia y tế là cung cấp một hệ thống điều trị sẵn sàng với đặc điểm hiện đại và đầy đủ, và quyền lợi của người bệnh là được tiếp nhận kết quả đó. Chúng tôi hy vọng các hướng dẫn đã được xây dựng dựa vào sự nhất trí của những tác giả về các biện pháp trị liệu hiệu quả bệnh  $\beta$ -thalassemia thể nặng sẽ xác nhận như một công cụ cần thiết cho các chuyên viên y tế có liên quan tới lãnh vực này.

Androulla Eleftheriou, B.Sc., M.Sc., Ph.D., Dipl.MBA  
Giám đốc điều hành TIF  
Đồng Chủ Biên

## Các Loại Hemoglobin

Oxy được vận chuyển từ phổi đến mô bởi một phân tử protein đặc biệt là hemoglobin (Hb) nằm trong hồng cầu. Mỗi hồng cầu chứa khoảng 300 triệu phân tử protein này, tương đương tổng cộng khoảng 30 pg/hồng cầu. Mỗi phân tử Hb được thành lập bởi hai cặp tiểu đơn vị giống nhau là các chuỗi globin được đặt tên theo thứ tự chữ cái Hy Lạp và thuộc vào hai nhóm: nhóm nằm chung với gen của chuỗi  $\alpha$ -globin trên nhiễm sắc thể, gồm chuỗi  $\zeta$  và chuỗi  $\alpha$ -globin, và nhóm nằm chung với gen của chuỗi  $\beta$ -globin trên nhiễm sắc thể, gồm các chuỗi  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$  và  $\delta$ . Các chuỗi globin xuất hiện tuần tự trong quá trình phát triển cá thể và sau khi cặp đôi với nhau sẽ tạo thành bốn loại chính Hb sau:

- Hemoglobin “phôi”, hiện diện từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 10 của thai kỳ và bao gồm hai cặp đôi  $\zeta_2\epsilon_2$ ,  $\alpha_2\epsilon_2$  và  $\zeta_2\gamma_2$ ;
- Hemoglobin “thai” (HbF  $\alpha_2\gamma_2$ ), tạo nên thành phần chính trong việc chuyên chở oxy trong thai kỳ/
- Hemoglobin “người lớn” (HbA  $\alpha_2\beta_2$ ), thay thế HbF ngay sau khi sinh một thời gian ngắn và;
- Một thành phần nhỏ hemoglobin người lớn khác là HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ).

Trong điều kiện bình thường, hồng cầu của người trưởng thành chứa 98% HbA, 2% HbA<sub>2</sub> và vết HbF.

## Gen Globin và Sự Tổng Hợp Chuỗi Globin

Chuỗi globin có cấu trúc cực kỳ chính xác, đảm bảo cho khả năng chuyên tải oxy ngay lập tức từ phế nang của phổi và phân phối

từ từ có kiểm soát cho mô. Cấu trúc chính xác của chuỗi globin được mã hóa bởi các gen nằm trên DNA của nhiễm sắc thể số 16 (nhóm chứa gen của chuỗi  $\alpha$ ) và số 11 (nhóm chứa gen của chuỗi  $\beta$ ). Một số các nucleotide có vai trò “điều hòa” nằm dọc theo bên sườn của các gen cấu trúc, về phía trước (ở phía vị trí thứ 5’ của trình tự DNA, theo hướng “ngược dòng”) và tiếp theo sau đó (ở phía vị trí thứ 3’ của trình tự DNA, theo hướng “xuôi dòng”), nghĩa là chúng quyết định gen nào sẽ hoạt động hoặc không, cũng như mức độ hiệu quả hoạt động của các gen đó. Khi lớn lên, hầu hết sự tổng hợp globin xảy ra trong nguyên hồng cầu ở tủy xương. Hemoglobin phải có cấu trúc đúng và được sắp xếp sao cho số lượng chuỗi  $\alpha$  bắt cặp chính xác với số lượng chuỗi  $\beta$ . Khi những điều kiện trên không được đáp ứng, hậu quả là sẽ gây khiếm khuyết một phần hay toàn bộ ở một hay cả hai gen “a-len” của chuỗi globin.

## Thalassemia: Định Nghĩa và Phân Bố trên Thế Giới

*Thuật ngữ “thalassemia” liên quan đến một nhóm bệnh lý huyết học đặc trưng bởi sự giảm tổng hợp của một trong hai chuỗi polypeptide ( $\alpha$  hoặc  $\beta$ ) cấu tạo nên phân tử hemoglobin người lớn bình thường (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ ), gây hậu quả giảm hemoglobin trong hồng cầu và thiếu máu.*

Tùy thuộc vào khiếm khuyết xảy ra trên gen nào và hậu quả tương ứng trên sự sản xuất các chuỗi globin mà hậu quả là sẽ gây ra bệnh  $\alpha$ - hoặc  $\beta$ -thalassemia. Cuốn

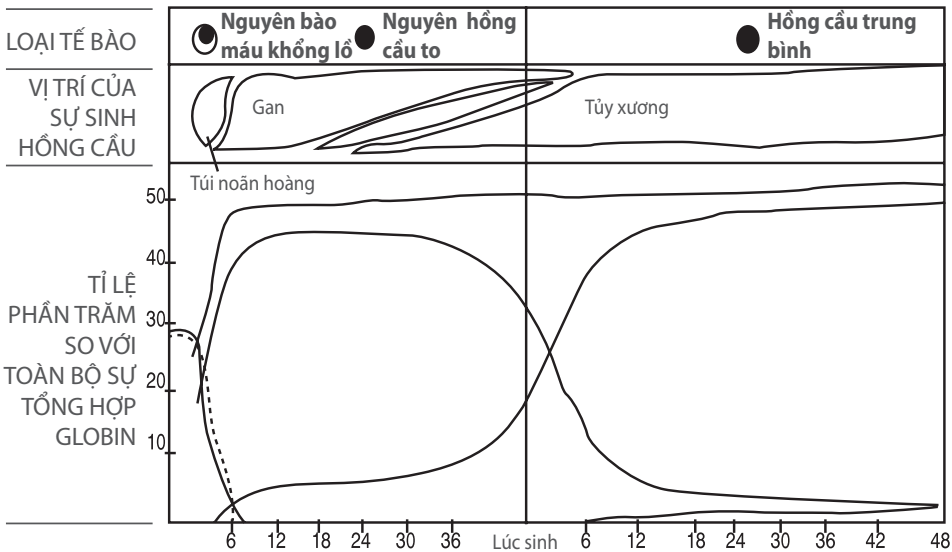
sách này chủ yếu đề cập đến nhóm bệnh  $\beta$ -thalassemia, mà hiện nay được công nhận là xảy ra khắp nơi trên thế giới vượt ra ngoài phạm vi những nước trước đây được xem là nguồn gốc lưu hành bệnh như những nước vùng Địa Trung Hải, Trung Đông, vùng xuyên biên giới Á-Âu, Ấn Độ đối với bệnh  $\beta$ -thalassemia và vùng Viễn Đông đối với bệnh  $\alpha$ -thalassemia (Hình 1).

## $\beta$ -Thalassaemia

### Các thể bệnh

Theo quy luật, những cá thể dị hợp tử  $\beta$ -thalassemia (một gen a-len bị khiếm khuyết) có biểu hiện lượng Hb trung bình trong hồng cầu (MCH) giảm, thể tích trung

bình hồng cầu (MCV) thấp, thay đổi hình thái nhẹ của hồng cầu, tỉ lệ HbA<sub>2</sub> tăng, tỉ lệ sinh tổng hợp chuỗi  $\beta/\alpha$ -globin giảm, và đôi khi kết hợp với tình trạng lượng Hb ở giới hạn thấp của bình thường hoặc hơi dưới mức bình thường. Trong những điều kiện bình thường, thalassaemia thể ẩn không có liên quan đến bất kỳ ảnh hưởng lâm sàng quan trọng nào, chủ yếu vì hoạt động của gen  $\beta$  bình thường trên nhiễm sắc thể a-len tạo ra đủ lượng globin bền vững. Ngược lại, trường hợp di truyền mang hai gen của chuỗi  $\beta$ -globin khiếm khuyết gây ra nhiều thể bệnh lâm sàng khác nhau, từ mức độ nhẹ thuộc truyền máu (thalassaemia thể nặng) đến thiếu máu nhẹ hoặc trung bình (thalassaemia thể trung gian). Nghiên cứu về phân tử có thể phát hiện nhiều loại bất thường khác nhau và hỗ trợ vào việc chẩn đoán những thể bệnh nói trên.



Hình 1: Sinh tổng hợp globin ở các giai đoạn phát triển khác nhau của phôi và thai

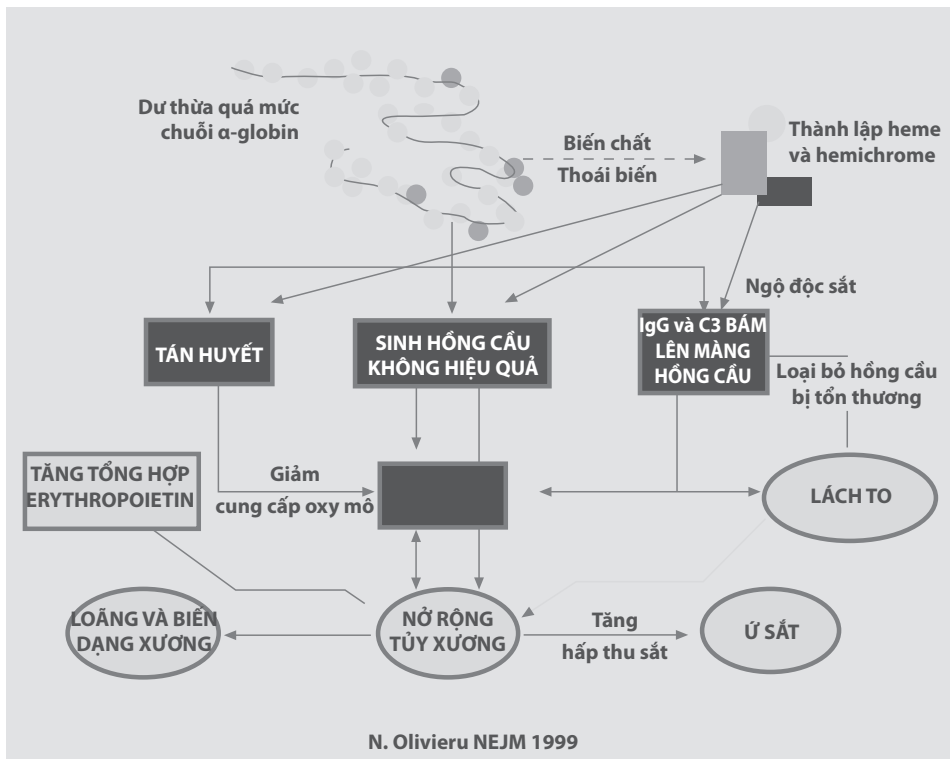
## Sinh Lý Bệnh của $\beta$ -thalassemia

Những tiến bộ trong điều trị thalassemia đạt được chỉ sau khi sinh lý bệnh được làm sáng tỏ nhờ vào những nhà khoa học và y học. Hình 2 dưới đây phác họa sinh lý bệnh của  $\beta$ -thalassemia và mô tả chuỗi sự kiện xảy ra khi có sự mất cân bằng của

chuỗi globin và tích tụ các chuỗi  $\alpha$ -globin dư thừa, nghĩa là sinh hồng cầu không hiệu quả, thiếu máu, tủy xương nở rộng ra, biến dạng xương và tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa.

Mức độ mất cân bằng của chuỗi globin được quyết định bởi bản chất đột biến của gen chuỗi  $\beta$ .  $\beta^0$  là trường hợp hoàn toàn không còn sự tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin bởi các gen  $\alpha$ -len khiếm khuyết.  $\beta^+$  là trường

## SINH LÝ BỆNH CỦA $\beta$ -THALASSEMIA THỂ NẶNG



Hình 2: Hậu quả của sản xuất dư thừa chuỗi  $\alpha$ -globin

hợp các gen  $\alpha$ -len còn sản xuất một phần chuỗi  $\beta$ -globin (khoảng 10%). Trong trường hợp  $\beta^{++}$ , giảm tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin là rất nhẹ. Ngày nay đã có trên 200 loại đột biến thalassemia được ghi nhận. **Bảng**

1 bao gồm một số đột biến thalassemia thường gặp tùy theo phân bố chủng tộc cũng như mức độ nặng. Danh sách đầy đủ hơn về đột biến của  $\beta$ -thalassemia có thể được tìm thấy trên internet tại địa chỉ <http://globin.cse.psu.edu/globin/html/huisman>.

Chủng tộc	Đột biến gene chuỗi $\beta$	Mức độ nặng
Ấn Độ	-619 del	$\beta^0$
Địa Trung Hải	-101	$\beta^{++}$
Da đen	-88	$\beta^{++}$
Địa Trung Hải; Châu Phi	-87	$\beta^{++}$
Nhật	-31	$\beta^{++}$
Châu Phi	-29	$\beta^{++}$
Đông Nam Á	-28	$\beta^{++}$
Da đen	-26	$\beta^{++}$
Địa Trung Hải; Asian Indian	IVS1-nt1	$\beta^0$
Địa Trung Hải; Asian Indian	IVS1-nt5	$\beta^0$
Địa Trung Hải	I $\Omega$ S1-nt6	$\beta^{++/+}$
Địa Trung Hải	IVS1-nt110	$\beta^+$
Trung Quốc	IVS2-nt654	$\beta^+$
Địa Trung Hải	IVS2-nt745	$\beta^+$
Địa Trung Hải	codon 39	$\beta^0$
Địa Trung Hải	codon 5	$\beta^0$
Địa Trung Hải; Mỹ gốc Phi	codon 6	$\beta^0$
Đông Nam Á	codons 41/42	$\beta^0$
Mỹ gốc Phi	AATAAA đến AACAAA	$\beta^{++}$
Địa Trung Hải	AATAAA đến AATGAA	$\beta^{++}$
Địa Trung Hải	Hb Knossos	$\beta^{++}$
Đông Nam Á	HbE	$\beta^{++}$

**Bảng 1:** Các loại  $\beta$ -thalassemia thường gặp, mức độ nặng và phân bố theo chủng tộc

---

## Những hemoglobin có cấu trúc chuỗi $\beta$ -globin biến đổi liên quan đến điều trị thalassemia

---

Hemoglobin E là trường hợp rối loạn thay đổi cấu trúc thường gặp nhất có biểu hiện gần giống với bệnh thalassemia (xem chương 11: Thalassemia thể trung gian). HbE xảy ra do sự đột biến (G $\rightarrow$ A) ở vị trí 26 của gene chuỗi  $\beta$ -globin làm cho acid glutamic bị thay bởi acid lysin, hậu quả là khiếm khuyết gene chuỗi  $\beta$ -globin về số lượng lẫn chất lượng vì đột biến này liên quan đến sự kích hoạt của vị trí cắt đoạn tại đơn vị chứa mã thứ 24, 25, dẫn đến quá trình tạo chuỗi bị thay đổi. Hậu quả sau cùng là sự sản xuất lượng hemoglobin thay thế bị giảm đi (HbE).

HbE là hemoglobin bất thường phổ biến nhất ở khu vực Đông Nam Á, với tần suất mang bệnh lên đến trên 50% ở một số nơi. HbE cũng chiếm ưu thế ở một số vùng thuộc bán đảo Ấn Độ, bao gồm cả Bangladesh. Những trường hợp dị hợp tử HbE có lâm sàng bình thường và hiện diện 25-30% HbE trên điện di Hb cùng với thay đổi nhẹ các chỉ số hồng cầu. Thể đồng hợp tử HbE thường triệu chứng lâm sàng không rõ, có thể chỉ thiếu máu nhẹ. Khi khảo sát dưới kính hiển vi, phết máu ngoại biên cho thấy hồng cầu nhỏ với những hồng cầu hình bia chiếm 20-80%. Điện di Hb cho thấy 85-95% HbE và 5-10% HbF.

HbE/ $\beta$ -thalassemia là sự kết hợp phổ biến nhất của  $\beta$ -thalassemia với một hemoglobin cấu trúc bất thường, chiếm nhiều đa số ở vùng Đông Nam Á. Triệu chứng lâm sàng thay đổi tùy thuộc mức độ nặng – từ những

trường hợp giống thalassemia thể trung gian đến những trường hợp thalassemia thể nặng lệ thuộc truyền máu. Nguyên nhân của sự khác nhau này chỉ được xác định một phần, vì những trường hợp có vẻ giống nhau về kiểu gene lại có biểu hiện lâm sàng rất khác nhau về mức độ nặng.

*Hb Lepore là một bất thường cấu trúc khác của chuỗi  $\beta$  với sự kết hợp của gene chuỗi  $\delta$  và chuỗi  $\beta$ . Đồng hợp tử của hemoglobin Lepore có thể gây ra hội chứng  $\beta$ -thalassemia lệ thuộc vào truyền máu từ mức độ nhẹ đến nặng.*

**Những rối loạn của Hemoglobin S:** HbS, một hemoglobin bất thường phổ biến nhất trên thế giới, được hình thành do sự thay thế acid glutamic ở vị trí thứ 6 trên chuỗi  $\beta$ -globin bởi acid valine. Sự tương tác của  $\beta$ -thalassemia với HbS gây ra hội chứng rất giống với những rối loạn của bệnh hồng cầu hình liềm mà điển hình là không cần truyền máu suốt đời và do đó không bị tình trạng ứ sắt. Cũng như thalassemia, hướng dẫn về điều trị bệnh hồng cầu hình liềm đã được thành lập trong những năm gần đây và địa chỉ hữu ích để có thêm thông tin là: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sick-mt.htm>.

---

## $\alpha$ -thalassaemia

---

$\alpha$ -thalassemia là những rối loạn di truyền được đặc trưng bởi quá trình sản xuất chuỗi  $\alpha$ -globin bị giảm hoặc ức chế. Các gen chuỗi  $\alpha$ -globin ghép thành cặp và nằm ở điểm tận cùng của nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 16.  $\alpha$ -thalassemia gây ra thường nhất là thiếu hụt phần lớn những đoạn DNA chứa một hoặc cả hai gen chuỗi  $\alpha$ -globin.



Tình trạng người lành mang gen không triệu chứng: Thiếu hụt một gen chuỗi  $\alpha$ -globin gây ra tình trạng người lành mang gen không triệu chứng xảy ra rộng khắp trên thế giới.

***$\alpha$ -thalassemia thể ẩn được đặc trưng bởi sự hiện diện còn sót lại của hai gen chuỗi  $\alpha$ -globin còn hoạt động và không có liên quan đến bất kỳ biểu hiện trầm trọng về lâm sàng hoặc cận lâm sàng nào:***

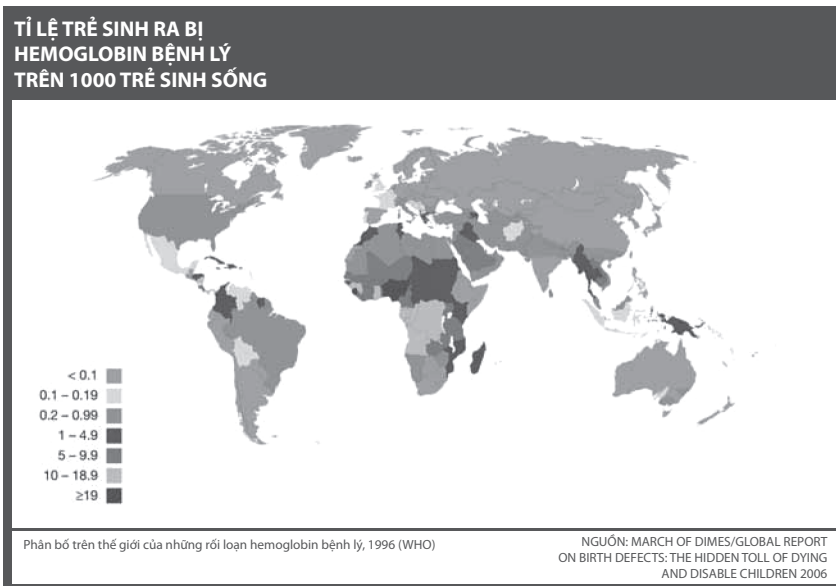
### **Thiếu máu mức độ trung bình và hồng cầu nhỏ nhược sắc.**

Thiếu hoặc bất thường của ba gen chuỗi globin gây ra bệnh HbH, thường đặc trưng bởi thiếu máu mức độ trung bình, lách to và những cơn thiếu máu tán huyết cấp, chủ

yếu do phản ứng với các loại thuốc có tính oxy hóa hoặc nhiễm trùng.

Những bất thường cấu trúc có liên quan khác mang tên **hemoglobin Constant Spring**, được đặc trưng bởi sự tổng hợp chuỗi  $\alpha$ -globin không hiệu quả, do khiếm khuyết của một gen liên quan gây ra hậu quả kéo dài chuỗi globin. Đột biến này gặp chủ yếu ở Châu Á và sự di truyền đồng thời với thiếu hụt hai gen chuỗi  $\alpha$ -globin sẽ gây ra thể nặng của bệnh HbH.

**Phù nhau thai Hb Bart**, biểu hiện lâm sàng nặng nhất của  $\alpha$ -thalassemia, có đặc điểm chung là thiếu hụt tất cả bốn gen của chuỗi  $\alpha$ -globin và thai chết trong tử cung. Thiếu hụt các gen chuỗi  $\alpha$ -globin ở vị trí "cis" trên cùng một nhiễm sắc thể ( $\alpha^0$ -thalassemia) gặp phổ biến ở vùng Đông Nam Á nhưng lại hiếm gặp ở vùng Địa Trung Hải và ở Châu Phi thì càng hiếm hơn nữa.



Nguồn: Trích từ March of Dimes: Global Report 2006

# Liệu Pháp Truyền Máu trong $\beta$ -Thalassemia Thể Nặng

2

## Mục Tiêu của Truyền Máu

Mục tiêu phù hợp của truyền máu và an toàn truyền máu là những điều cơ bản trong quản lý truyền máu thường quy đối với những bệnh nhân thalassemia. Những mục tiêu chính là:

- Duy trì đời sống và chức năng của hồng cầu trong quá trình lưu trữ để đảm bảo vận chuyển đủ oxy.
- Sử dụng hồng cầu người cho có thời gian bán hủy và khả năng phục hồi bình thường trên cơ thể người nhận.
- Đạt được nồng độ hemoglobin thích hợp.
- Tránh những phản ứng có hại, bao gồm cả những tác nhân truyền nhiễm.

## Chất Lượng và Sự Phù Hợp của Máu Truyền

*Để bảo vệ sức khỏe cho người được truyền máu, bao gồm cả những bệnh nhân thalassemia, máu nên được lấy từ những người tình nguyện, thường xuyên, được chọn lọc một cách cẩn thận, không vụ lợi đồng thời nên được thu thập, xử lý, dự trữ và phân phối ở các trung tâm truyền máu quốc gia đảm bảo chất lượng và chuyên nghiệp.*

Dựa vào các luật định của WHO, Bắc Mỹ, Cộng đồng chung Châu Âu, Hội đồng Châu Âu, những khuyến cáo hay những điều luật

có liên quan đến những nguồn tài nguyên, nhu cầu quốc gia và tỉ lệ mắc của các tác nhân nhiễm trùng, luật của từng quốc gia nên bảo vệ chất lượng các hoạt động truyền máu. Trong thực hành truyền máu, tuyển chọn người cho máu (thông qua bảng câu hỏi), sàng lọc sản phẩm máu góp phần tạo nên chiến lược quan trọng trong xây dựng qui chế an toàn và tương hợp. Xem thêm thông tin về các hướng dẫn của Cộng đồng chung Châu Âu EU tại:

<http://europa.eu.int> và [http://europa.eu.int/consus/health/index\\_en.html](http://europa.eu.int/consus/health/index_en.html).

Còn những khuyến cáo của Hội đồng Châu Âu thì tại <http://www.coe.int>, những hướng dẫn của WHO và American Standards tại [www.who.int/bloodsafety/gcbs/structure/en/](http://www.who.int/bloodsafety/gcbs/structure/en/) và <http://www.aabb.org/content>, nếu người đọc muốn biết thêm thông tin có thể tham khảo tại những trang web khác.

## Truyền Máu trong Bệnh Thalassemia

Chương này sẽ tập trung vào năm câu hỏi thông thường nhất liên quan đến truyền máu ở bệnh nhân thalassemia thể nặng:

- (i) Khi nào thì bắt đầu truyền máu và truyền cho ai;
- (ii) Máu được xử lý như thế nào để việc truyền máu ở bệnh nhân thalassemia được an toàn, hiệu quả;
- (iii) Có một ngưỡng hemoglobin tối ưu để đánh giá hiệu quả truyền máu;
- (iv) Nhu cầu truyền máu ảnh hưởng đến hiệu quả thải sắt như thế nào;
- (v) Những phản ứng nghiêm trọng nhất liên quan đến việc truyền máu (thường gặp và ít gặp nhất) là gì;

**Để quyết định ai là người được truyền máu, nên theo những khảo sát dưới đây**

- (i) Xét nghiệm chẩn đoán xác định thalassemia thể nặng;
- (ii) Tiêu chuẩn cận lâm sàng:  
Hb < 7g/dl ở 2 lần làm, cách nhau > 2 tuần (để loại trừ tất cả nguyên nhân khác như nhiễm trùng)
- (iii) Tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng, bao gồm:
  - Hb > 7g/dl và:
  - Biến dạng mặt
  - Chậm phát triển
  - Gãy xương
  - Có sự tạo máu ngoài tủy

## Chế phẩm máu được khuyến cáo

*Bệnh nhân thalassemia thể nặng nên được nhận túi hồng cầu lắng được làm nghèo bạch cầu với lượng hemoglobin tối thiểu là 40 g.*

Việc làm nghèo số lượng bạch cầu xuống thấp hơn hoặc bằng  $1 \times 10^6$  trong một đơn vị (số lượng bạch cầu trung bình có thể làm giảm đến mức còn  $0,05 \times 10^6$ ) được xem như là bước đầu tiên tránh những phản ứng bất lợi do nguyên nhân bạch cầu (xem **Bảng 1** bên dưới) và phòng ngừa phản ứng kháng thể bất thường chống tiểu cầu.

PHẢN ỨNG	TÁC NHÂN
Phản ứng sốt không do tan máu	Kháng thể kháng HLA của bệnh nhân, cytokines được sản xuất bởi bạch cầu của người cho
Phản ứng kháng thể bất thường của người nhận	Kháng nguyên HLA trên bạch cầu người cho
Bệnh lây nhiễm do truyền máu	Tác nhân nhiễm trùng liên quan đến truyền thành phần các tế bào máu
Bệnh mảnh ghép chống ký chủ	Tế bào lympho T người cho

[Morell A, ZLB Central Laboratory Swiss Red Cross, Bern Switzerland, 2000. Pathogen inactivation of labile blood products]

**Bảng 1:** Những tác nhân gây bệnh nguồn gốc từ bạch cầu: Một số tác dụng phụ của bạch cầu trong các chế phẩm máu.

### Các phương pháp làm nghèo bạch cầu:

- **Phương pháp giảm bạch cầu bằng cách sàng lọc máu toàn phần trước khi lưu trữ** là phương pháp chọn lựa để làm giảm bạch cầu. Sự chậm trễ trong việc sàng lọc (4-8 giờ sau) sẽ làm tăng hiện tượng thực bào (như *Yersinia enterocolitica*). Phương pháp loại bỏ bạch cầu giúp việc sàng lọc đạt hiệu quả cao và cung cấp một lượng bạch cầu rất ít trong quá trình làm giàu hồng cầu lưu trữ. Hồng cầu lắng thu được từ ly tâm máu toàn phần nghèo bạch cầu.
- **Phương pháp giảm bạch cầu trước khi truyền máu:** nên thực hiện xét nghiệm sàng lọc túi máu tại phòng xét nghiệm của ngân hàng máu, kiểm tra máu người cho toàn phần.
- **Phương pháp giảm bạch cầu bằng cách sàng lọc máu tại giường bệnh:** đối với đơn vị hồng cầu lắng được lọc ra tại giường vào thời điểm truyền máu. Phương pháp này mặc dù có độ nhạy tương đương với các phương pháp trên, nhưng có thể không đạt kết quả kiểm tra chất lượng tối ưu, bởi vì kỹ thuật thực hiện tại giường dễ bị thay đổi.

---

## Chế phẩm máu dành cho những bệnh nhân đặc biệt

---

**Hồng cầu rửa** có thể có ích cho những bệnh nhân thalassemia hay bị phản ứng dị ứng nặng tái diễn nhiều lần khi truyền máu. Việc rửa bằng nước muối sinh lý sẽ lấy đi những protein huyết tương mà nó là đích gây phản ứng cho kháng thể của người nhận. Những trường hợp khác cũng có thể

cần hồng cầu rửa là trên những bệnh nhân thiếu hụt kháng thể IgA vì ở những bệnh nhân này có sẵn kháng thể thành lập trước đó chống IgA nên có thể gây phản ứng sốc phản vệ. Việc rửa hồng cầu thường không có kết quả làm giảm bạch cầu và không được dùng việc rửa hồng cầu thay cho phương pháp làm nghèo bạch cầu. Thay vào đó, việc rửa nên được thực hiện cùng với việc lọc. Ngoài ra, việc rửa hồng cầu có thể loại bỏ vài tế bào hồng cầu khỏi sản phẩm truyền máu, vì vậy nó có giá trị để theo dõi mức độ hemoglobin sau truyền máu để có thể đảm bảo đạt được mức hemoglobin đích.

**Hồng cầu đông lạnh** là hồng cầu được làm lạnh từ máu toàn phần, tốt nhất là trong vòng 7 ngày sau thu thập, dùng một chất bảo quản và lưu trữ ở nhiệt độ từ -60°C đến -80°C hoặc thấp hơn, tùy vào phương pháp sử dụng. Phương pháp trên được sử dụng để lưu trữ một số đơn vị máu hiếm cho những bệnh nhân có kháng thể hồng cầu bất thường hay các bệnh nhân thiếu hụt những kháng nguyên thông thường của hồng cầu. Hội đồng Châu Âu đang xây dựng một mạng lưới dự trữ nguồn máu hiếm mang tính quốc tế và có thể liên hệ với:

**Council of Europe – Point I F67075**  
**Strasbourg Cedex France**  
**Tel: +33 3 88 41 2000**  
**Fax: +33 3 88 41 2781**  
**Email: [point\\_i@coe.fr](mailto:point_i@coe.fr)**  
**Internet: [www.coe.fr/index.asp](http://www.coe.fr/index.asp)**

**Hồng cầu được chiết tách từ một người cho máu.** Phương pháp này lấy hai đơn vị hồng cầu của cùng một người cho để truyền cho một bệnh nhân từ đó sẽ làm giảm sự phơi nhiễm đối với nhiều người hiến máu và làm giảm các nguy cơ (i) nhiễm trùng và (ii) sự phát triển của phản ứng do kháng thể bất thường cũng như các biến chứng khác liên quan đến truyền máu.

**Truyền hồng cầu trẻ hoặc non** có vẻ làm giảm nhu cầu truyền máu (Spanos, 1996). Tuy nhiên, bệnh nhân sẽ bị nguy cơ tiếp xúc nhiều đối tượng cho máu, với giá thành cao hơn, nguy cơ mắc bệnh truyền nhiễm và hình thành các kháng thể bất thường.

## Lưu trữ những đơn vị hồng cầu người cho

Các dung dịch bảo quản kháng đông sử dụng trong việc lưu trữ máu (xem **Bảng 2a**) được phát triển để phòng ngừa sự đông máu và cho phép lưu trữ máu trong khoảng thời gian nhất định. Tất cả những dung dịch đó chứa sodium citrate, acid citric và glucose, một số dung dịch có thể chứa adenine, guanosine và phosphate (như CPD-A).

Khi chuẩn bị điều chế hồng cầu đậm đặc, một phần đáng kể glucose và adenine sẽ bị lấy đi cùng với huyết tương. Nếu không bù lại, khả năng tồn tại của hồng cầu chỉ có thể được duy trì khi chúng không bị quá cô đặc. Vì vậy hồng cầu lắng trong môi trường CPD-adenine không nên để dung tích hồng cầu trung bình tăng cao trên 70% (CoE Re 2006). Tuy nhiên ngày nay với một số dung dịch phụ gia mới phát minh có thể cho phép duy trì khả năng sống của hồng cầu ngay cả khi đã lấy đi trên 90% huyết tương, vì các dung dịch trên chứa một lượng lớn các chất dinh dưỡng cần thiết (xem **Bảng 2b**). Sử dụng glucose và adenine cần thiết cho sự duy trì đời sống của hồng cầu sau truyền máu, phosphate được sử dụng để làm tăng tiêu glucose, và các chất khác (mannitol, citrate) được sử dụng để phòng ngừa tiêu huyết thực nghiệm. Sodium chloride hay di-sodium phosphate được dùng để tạo áp

suất thẩm thấu thích hợp cho dung dịch treo bổ sung. Do đó các chất thêm vào ở **Bảng 2b**, ví dụ như là AS-1, AS-3, AS-5, giúp kéo dài đáng kể việc dự trữ hồng cầu lên đến 42 ngày.

*Thời gian dự trữ tối đa (hạn sử dụng) được ghi chú trên mỗi đơn vị máu truyền khác nhau tùy theo cách điều chế (đậm độ hồng cầu, thành phần kháng đông, sử dụng các dung dịch treo bổ sung ...) và cần xác định hình thức bảo quản máu dự trữ nào cũng phải đạt mục tiêu tối thiểu là số hồng cầu tồn tại sau 24 giờ truyền không được dưới 75%.*

Chức năng phóng thích oxy của hemoglobin (rất quan trọng ở bệnh thalassemia thể nặng) bị ảnh hưởng trong suốt quá trình dự trữ do sự mất dần của 2, 3-biphosphoglycerate (2, 3-BPG, trước đây được biết như là 2, 3- diphosphoglycerate, DPG). Mặc dù lấy ví dụ như thời gian lưu trữ của máu toàn phần trong CPDA-1 là 35 ngày (CoE Re 2006), sau 10 ngày lưu trữ tất cả 2, 3-BPG đều bị mất (Coe Re 2006). Trong trường hợp các chất thêm vào đã được để cập ở trên (xem **Bảng 2b**), mặc dù thời gian dự trữ được cho là lên đến 42 ngày và ATP nồng độ cao được duy trì đến ngày dự trữ thứ 28, giá trị của 2, 3-BPG và P50 không còn được duy trì trong khoảng thời gian này. Thêm vào đó những hiểu biết về thời gian bán hủy của tế bào hồng cầu trong cơ thể người nhận sau một thời gian dự trữ máu người cho lâu dài hiện còn hạn chế. Vì tất cả những lý do trên và thực tế đối với bệnh nhân thalassemia thể nặng, thời gian bán hủy của hồng cầu ngắn lại và thời gian phục hồi giảm có thể làm tăng số lần truyền máu và dẫn tới việc ứ sắt do truyền máu. Việc truyền máu ngày nay sử dụng các

hồng cầu dự trữ trong các dung dịch thêm vào dưới 2 tuần, và thậm chí với CDP-A còn ngắn hơn nữa – càng tươi càng tốt. Ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và các trẻ nhỏ, đặc biệt chú ý đến việc tăng thể tích của các dung dịch treo bổ sung vào.

Nhìn chung, đối với tất cả các bệnh nhân, cần nên xem xét những đơn vị máu có Hct thấp do chứa các dung dịch treo bổ sung mới đây khi tính toán chỉ số của việc ứ sắt do truyền máu hằng năm (xem **Bảng 2a & 2b**).

	ACD-A	CPD	CP2D	CPDA-1
Trisodium citrate	22.00	26.30	26.30	26.30
Citric acid	8.0	3.27	3.27	3.27
Dextrose	24.50	25.50	51.10	31.90
Monobasic sodium phosphate		2.22	2.22	2.22
Adenine				0.275

[Nguồn: Brecker M, ed Technical Manul, 14TH ed Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 162]

**Bảng 2a:** Thành phần của các dung dịch bảo quản chứa chất kháng đông (g/L)

	AS-1 (Adsol)	AS-3 (Nutricell)	AS-5 (Optisol)
Dextrose	2,200	1,100	900
Adenine	27	30	30
Monobasic sodium phosphate	0	276	0
Mannitol	750	0	525
Sodium Chloride	154.00	70.00	15.00
Sodium Citrate	0	588	0
Citric acid	0	42	0

[Nguồn: Brecker M, ed Technical Manul, 14TH ed Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 183]

**Bảng 2b:** Thành phần của các dung dịch treo bổ sung (mg/100mL)

## Chứng nghiệm phù hợp

Sự hình thành một hay nhiều các kháng thể bất thường là biến chứng thường gặp của truyền máu mạn tính (Spanos, 1990; Singer, 2000). Do đó cần kiểm soát cẩn thận xem bệnh nhân có xuất hiện kháng thể mới và loại bỏ ngay hồng cầu của người cho có chứa kháng nguyên tương ứng. Các kháng thể kháng Anti-E, anti-C và anti-Kell là thường gặp nhất. Tuy nhiên, 5-10% bệnh nhân có xuất hiện của kháng thể bất thường chống lại kháng nguyên của các hồng cầu hiếm và các kháng thể nóng hay lạnh với độ chuyên biệt không xác định.

Theo khuyến cáo:

- *Trước khi thực hiện biện pháp truyền máu cho bệnh nhân, nên xác định thêm các kháng nguyên hồng cầu như là các kháng nguyên C, c, E, e và Kell để hỗ trợ định danh các kháng thể trong trường hợp xuất hiện phản ứng miễn dịch muộn về sau;*
- *Đối với tất cả các bệnh nhân bị Thalassemia nên được truyền máu phù hợp kháng nguyên ABO và Rh (D).*

Thêm vào đó, việc sử dụng máu phù hợp kháng nguyên C, E và Kell rất được khuyến cáo để tránh phản ứng kháng thể bất thường chống lại các kháng nguyên này. Vài trung tâm thậm chí còn sử dụng máu phù hợp với nhiều kháng nguyên hơn trên.

- *Trước mỗi lần truyền máu cần thiết phải thực hiện phản ứng chéo và tầm soát các kháng thể mới.*

Nếu các kháng thể mới xuất hiện, cần phải được xác định để tránh truyền máu có kháng nguyên tương ứng. Nên lập phiếu theo dõi đầy đủ và chi tiết về các kháng nguyên hồng cầu, kháng thể hồng cầu và các phản ứng truyền máu cho mỗi bệnh nhân, và phiếu này cần sẵn có bên cạnh bệnh nhân nếu bệnh nhân được truyền máu ở một trung tâm khác. Việc truyền máu từ người cho đồng huyết thống nên tránh vì nguy cơ hình thành kháng thể có thể ảnh hưởng tới kết quả ghép tế bào gốc sau này.

## Qui trình truyền máu

*Khuyến cáo điều trị bệnh nhân thalassemia thể nặng có liên quan tới vấn đề truyền máu thường xuyên và suốt đời, và thường truyền mỗi 2 đến 5 tuần để duy trì mức hemoglobin trên 9-10,5 g/dl.*

Cách truyền máu này giúp cho sự phát triển bình thường, cho phép thực hiện các hoạt động thể chất một cách bình thường, đủ để ức chế các hoạt động tủy xương ở hầu hết các bệnh nhân và giảm thiểu sự tích tụ sắt do truyền máu (Cazzola, 1995 và 1997). Mức hemoglobin (Hb) cao hơn từ 11-12 g/dl thích hợp đối với bệnh nhân có bệnh tim hoặc những bệnh nội khoa khác và dành cho những bệnh nhân không đạt được sự ức chế tủy xương ở mức hemoglobin thấp hơn. Mặc dù khoảng cách giữa các lần truyền máu ngắn đi sẽ làm giảm bớt nhu cầu truyền máu, sự lựa chọn khoảng cách

này cũng phải xem xét đến các yếu tố khác như là công việc, thời khóa biểu sinh hoạt và thói quen sống của bệnh nhân.

Quyết định bắt đầu điều trị truyền máu suốt đời nên dựa vào một chẩn đoán xác định  $\beta$ -thalassemia đồng hợp tử. Chẩn đoán này nên dựa trên xét nghiệm sinh học phân tử, mức độ thiếu máu nặng lặp lại nhiều lần, sự tạo máu không hiệu quả và các tiêu chuẩn lâm sàng như chậm tăng trưởng hoặc biến dạng xương. Việc bắt đầu truyền máu đối với bệnh nhân thalassemia thể nặng thường xảy ra trong 2 năm đầu đời. Một số bệnh nhân thalassemia thể nhẹ chỉ cần vài đợt truyền máu trong 20 năm đầu nhưng sau đó có thể cần truyền máu thường xuyên hơn do giảm lượng hemoglobin hoặc sự gia tăng các biến chứng nặng (xem Chương 11: Thalassemia thể trung gian và HbE). Nguy cơ của phản ứng do kháng thể bất thường do truyền máu dường như cao hơn ở bệnh nhân bắt đầu truyền máu sau vài năm đầu đời (Michail-Merianou, 1987; Spanos, 1990; xem **Bảng 3**). Chẳng hạn như sự hiện diện của kháng thể bất thường và tự kháng thể (xem bên dưới) có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến việc truyền máu ở những bệnh nhân thalassemia thể trung gian là những

đối tượng được truyền máu lần đầu tiên ở độ tuổi thanh niên trở lên.

Các khuyến cáo về lưu ý đến thể tích máu truyền thì rất khó do việc sử dụng những chất kháng đông để bảo quản và dung dịch treo bổ sung khác nhau. Đối với đơn vị máu sử dụng kháng đông CPD-A có dung tích hồng cầu (Hct) khoảng 75%, thể tích máu mỗi lần truyền thường là 10-15ml/kg trong 3-4 giờ. Những đơn vị máu dùng các dung dịch treo bổ sung có thể có Hct thấp hơn trong khoảng 60-70%, và do đó cần một thể tích lớn hơn với lượng Hct được yêu cầu cao hơn để có thể cung cấp cùng một khối lượng hồng cầu như đối với đơn vị máu CPD-A (xem **Bảng 4**). Đối với hầu hết bệnh nhân, có thể dễ dàng tránh được những khác biệt của nồng độ hồng cầu như vậy bằng cách đăng ký số đơn vị máu cố định (thí dụ như một hoặc hai đơn vị) hơn là đăng ký khối lượng máu đặc biệt. Trẻ nhỏ có thể chỉ cần một phần của túi máu để tránh việc quá mức hay dưới mức nhu cầu truyền máu. Đối với bệnh nhân suy tim hoặc có lượng hemoglobin lúc đầu quá thấp nên nhận những số lượng hồng cầu ít hơn với tốc độ truyền chậm hơn.

#### Tỉ lệ xảy ra phản ứng miễn dịch do kháng thể bất thường theo tuổi được bắt đầu truyền máu

< 1 tuổi	7,7%	
> 1 tuổi	27,9%	[Machail-Merianou và cs., 1987]

#### Tỉ lệ xảy ra phản ứng miễn dịch do kháng thể bất thường theo tuổi được bắt đầu truyền máu

< 3 tuổi	20,9%	
> 3 tuổi	47,5%	[Spanos và cs., 1990]

**Bảng 3:** Độ tuổi và phản ứng miễn dịch do kháng thể bất thường ở bệnh nhân thalassemia



	Hct của hồng cầu người cho				
	50%	60%	75%	80%	
Mức Hb cần tăng	1 g/dl	4.2 ml/kg	3.5 ml/kg	2.8 ml/kg	2.6 ml/kg
	2 g/dl	8.4 ml/kg	7.0 ml/kg	5.6 ml/kg	5.2 ml/kg
	3 g/dl	12.6 ml/kg	10.5 ml/kg	8.4 ml/kg	7.8 ml/kg
	4 g/dl	16.8 ml/kg	14.0 ml/kg	11.2 ml/kg	10.4 ml/kg

Trong ví dụ này, để tăng mức Hb lên 4 g/dl ở bệnh nhân cân nặng 40 kg và sử dụng máu AS-1 với lượng Hct 60% thì cần 560 ml. Cách tính toán này được áp dụng đối với người có thể tích máu 70 ml/kg.

**Bảng 4:** Hướng dẫn cách tính lượng máu để truyền

*Hb sau truyền không nên lớn hơn 14-15 g/dl và nên thỉnh thoảng được kiểm tra để đánh giá mức tụt Hb giữa các lần truyền máu trong việc lượng giá hiệu quả của những thay đổi của chế độ truyền máu, mức độ cường lách, hay những thay đổi trong đáp ứng với truyền máu mà không giải thích được.*

Mặc dù chiết tách hồng cầu, hay truyền thay máu bằng máy tự động, đã cho thấy giảm nhu cầu truyền máu và giảm ứ sắt do truyền máu (Berdoukas, 1986; Friedman, 2003), phương pháp này bị giới hạn do làm tăng sử dụng máu người cho gấp 2 đến 3 lần, tăng (i) giá thành, (ii) nguy cơ nhiễm trùng và (iii) hình thành phản ứng miễn dịch do kháng thể bất thường.

*Nên lập phiếu theo dõi truyền máu cẩn thận cho mỗi bệnh nhân, bao gồm thể tích hay trọng lượng của những đơn vị máu đưa vào, Hct của các đơn vị máu hay Hct trung bình của các đơn vị với những dung dịch bảo quản chống đông tương tự, các chất bảo quản có kháng đông và cân nặng của bệnh nhân. Với những thông tin này, có thể tính được lượng máu cần mỗi năm cũng như thể tích máu được truyền và hồng cầu nguyên chất (Hct 100%) trên mỗi kg của cân nặng cơ thể.*

Khi nhân thể tích hồng cầu nguyên chất cho 1,08, lượng sắt ước tính trên mỗi 1 ml hồng cầu tinh khiết (xem Chương 3: Ứ Sắt

và Điều Trị Thải Sắt) cho một giá trị tương đương với lượng sắt do truyền máu mà bệnh nhân nhận được trên mỗi kg trọng lượng cơ thể trong 1 năm. Hình 1 cho thấy ví dụ chi tiết về cách tính tỉ lệ ứ sắt mỗi ngày (mg/kg/ngày) và Bảng 5 cho thấy mối liên quan giữa nhu cầu truyền máu hàng năm

với tỉ lệ ứ sắt mỗi ngày ở hai mức Hct thường gặp của máu người cho. Tỉ lệ ứ sắt do truyền máu có thể rất quan trọng khi lựa chọn liều thích hợp của thuốc thải sắt. Ví dụ, liều khuyến cáo của thuốc thải sắt deferasirox dựa trên tỉ lệ ứ sắt do truyền máu mỗi ngày hay hàng năm.

Cân nặng bệnh nhân: 40 kg  
 Lượng máu truyền: 600 ml mỗi 4 tuần.  
 Hct trung bình của hồng cầu truyền: 60%

Nhu cầu máu hàng năm: 13 đợt truyền x 600 ml/40 kg = 195 ml/kg  
 Nhu cầu truyền hồng cầu nguyên chất hàng năm: 195 ml/kg/năm x 60% (hematocrit trung bình) = 117 ml/kg/năm

Lượng sắt ứ hàng năm do truyền máu:  
 117 ml/kg/năm hồng cầu nguyên chất x 1,08 mg sắt trong 1 ml hồng cầu nguyên chất = 126 mg sắt  
 Lượng sắt ứ mỗi ngày do truyền máu: 126 mg sắt/năm/365 ngày = 0,34 mg/kg

Hình 1: Cách tính nhu cầu truyền máu và lượng sắt ứ hàng năm do truyền máu.

Nhu cầu máu hàng năm (Hematocrit 60%)	Nhu cầu máu hàng năm (Hematocrit 75%)	Nhu cầu máu hàng năm (Hematocrit 100%)	Lượng sắt ứ trung bình mỗi ngày
100 – 150 ml/kg	80 – 120 ml/kg	60 – 90 ml/kg	0.18 – 0.27 mg/kg
150 – 200 ml/kg	120 – 160 ml/kg	90 – 120 ml/kg	0.27 – 0.36 mg/kg
200 – 250 ml/kg	160 – 200 ml/kg	120 – 150 ml/kg	0.36 – 0.44 mg/kg
250 – 300 ml/kg	200 – 240 ml/kg	150 – 180 ml/kg	0.44 – 0.53 mg/kg

Bảng 5: Mối liên hệ giữa nhu cầu truyền máu mỗi năm với tỉ lệ ứ sắt mỗi ngày.

*Biết được nhu cầu truyền máu hằng năm rất có giá trị để xác định những biến cố góp phần chứng minh quan trọng gây cường lách hoặc sự tăng phá hủy hồng cầu người cho.*

Xây dựng phác đồ chuyên biệt về cắt lách khi bệnh nhân đang có nhu cầu truyền máu gia tăng thì rất khó khăn vì không ghi lại được nồng độ trung bình của dung tích hồng cầu của các đơn vị truyền máu trước đó, và cũng không ghi nhận được một cách chắc chắn kết quả theo dõi lâu dài sau cắt lách các biến chứng thường gặp như nhiễm trùng và huyết khối. Hơn nữa khi tiến tới quyết định cắt lách cần xem lại khả năng cá nhân về kiểm soát lượng sắt dự trữ dựa trên lượng sắt đưa vào cơ thể do truyền máu trước đó. Tuy nhiên, khi nhu cầu truyền máu vượt quá 200 ml hồng cầu nguyên chất mỗi năm, việc cắt lách nên được tính đến như là một chiến lược để làm giảm tỉ lệ ứ sắt.

## Phản ứng phụ do truyền máu

*Truyền máu đưa bệnh nhân đến nhiều nguy cơ khác nhau. Do đó, điều quan trọng là tiếp tục cải thiện an toàn truyền máu và tìm ra những cách làm giảm nhu cầu truyền máu và giảm tiếp nhận nhiều nguồn máu cho.* Những phản ứng phụ liên quan đến truyền máu (xem **Bảng 6**) bao gồm:

- **Phản ứng sốt sau truyền máu không do tan máu:** thường gặp trong nhiều thập kỉ trước, nhưng đã giảm nhiều do làm nghèo bạch cầu của đơn vị máu, đặc biệt làm nghèo bạch cầu trước dự trữ, làm giảm sự tích tụ các cytokine và các phản ứng miễn dịch do kháng thể bất thường đối với bạch cầu. Khi không làm

CẤP	TẦN SỐ	MUỘN	TẦN SỐ
Tan máu (nội mạch)	1/25.000	Kháng thể bất thường	1/100
Phản ứng phản vệ	1/50.000	Tan máu (ngoại mạch)	1/2.500
Sốt không do tan máu	1/100	Bệnh mảnh ghép chống ký chủ	Hiếm
Dị ứng (mề đay)	1/100		
Tổn thương phổi cấp tính liên quan đến truyền máu	1/10.000		

**Bảng 6:** Phân loại chung và tần số các phản ứng liên quan đến truyền máu qua trung gian miễn dịch

nghèo bạch cầu, bệnh nhân đã từng có các phản ứng như trên nên được dùng thuốc hạ sốt trước truyền máu. Vì sốt có thể do tan máu hoặc nhiễm khuẩn từ đơn vị máu đưa vào, do đó nên luôn xem xét các nguyên nhân trên ở những bệnh nhân bị sốt lúc truyền máu.

- **Phản ứng dị ứng** thường do protein huyết tương và có mức độ từ nhẹ đến nặng. Phản ứng nhẹ hơn bao gồm mề đay, ngứa, mẩn đỏ và chóng thường qua trung gian IgE. Những phản ứng nặng hơn như thở rít, co thắt phế quản, hạ huyết áp hay các triệu chứng khác của phản ứng phản vệ có thể xảy ra, đặc biệt trên bệnh nhân thiếu IgA và có kháng thể kháng IgA. Đôi khi những phản ứng dị ứng nhẹ có thể được phòng ngừa bằng thuốc kháng histamine hay corticosteroides trước truyền máu. Những phản ứng dị ứng xảy ra nhiều lần có thể được làm giảm đi một cách đáng kể bằng cách rửa hồng cầu để lấy đi huyết tương. Những bệnh nhân bị thiếu IgA và có phản ứng dị ứng nặng có thể cần máu của người cho thiếu IgA.
- **Phản ứng tan máu cấp** thường xảy ra trong vòng vài phút hoặc đôi khi là vài giờ sau khi bắt đầu truyền máu và đặc trưng bởi sốt đột ngột, ớn lạnh, đau hông lưng, khó thở tiểu hemoglobin và sốc. Những phản ứng trên thường xảy ra do định sai nhóm máu và phản ứng chéo. Nguy cơ người bệnh thalassemia được truyền sai nhóm máu cao hơn khi bệnh nhân đi đến những trung tâm khác hay nhập viện tại một bệnh viện không nắm rõ tình trạng bệnh sử của bệnh nhân. Phản ứng tan máu ở những bệnh nhân này có thể tránh được bằng (1) sử dụng những phương pháp tối ưu để xác định đúng bệnh nhân và dán nhãn mẫu máu đúng để làm phản ứng chéo, (2) liên kết đúng mẫu máu với đơn vị máu

người cho tại ngân hàng máu, (3) tôn trọng các phác đồ chuẩn của việc tầm soát kháng thể và thực hiện đầy đủ các phản ứng chéo cần thiết với máu người cho, (4) dùng nhiều cách xác định đúng bệnh nhân trước khi truyền máu. Trong nhiều đơn vị truyền máu, 2 nhân viên y tế kiểm tra đúng túi máu và người nhận trước khi truyền máu.

Nếu các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý một phản ứng tan máu cấp, nên dừng truyền máu ngay lập tức và thiết lập truyền dịch để duy trì thể tích nội mạch. Thuốc lợi tiểu có thể giúp duy trì chức năng thận. Đông máu nội mạch lan tỏa có thể cần những phương thức điều trị khác bổ sung như heparin. Nên kiểm tra lại để xác định đúng bệnh nhân và đơn vị máu cho. Ngân hàng máu nên được cảnh báo về khả năng có các kháng thể bất thường không phát hiện được.

- **Phản ứng chậm sau truyền máu** thường xảy ra 5-14 ngày sau truyền máu và đặc trưng bởi mức độ thiếu máu thấp hơn dự tính kèm một môi vàng da. Các phản ứng này có thể do kháng thể bất thường không phát hiện được ở thời điểm truyền máu hay do sự hình thành kháng thể mới. Mẫu máu nên được gửi đến ngân hàng máu để kiểm tra sự hiện diện các kháng thể mới và lặp lại phản ứng chéo của đơn vị máu được truyền lần cuối.
- **Thiếu máu tan máu tự miễn** là biến chứng rất nguy hiểm do truyền máu và thường, nhưng không phải nhất thiết là luôn luôn, xảy ra ở bệnh nhân có các kháng thể bất thường. Thậm chí ở các bạch máu có vẻ như thuận hợp (nghĩa là các đơn vị máu không chứa các kháng nguyên tương ứng với các kháng thể bất thường đã biết), các hồng cầu có đời sống bị rút ngắn lại đáng kể và mức

hemoglobin có thể bị giảm nặng so với mức hemoglobin trước khi truyền máu. Sự phá hủy xảy ra đối với cả hồng cầu người cho lẫn hồng cầu người nhận. Xét nghiệm khảo sát huyết thanh của ngân hàng máu thường cho thấy kết quả kháng thể phản ứng với nhiều hồng cầu mẩu và không xác định được một kháng nguyên đặc biệt nào. Steroids, thuốc ức chế miễn dịch và immunoglobulin tĩnh mạch có thể được sử dụng trong những tình huống trên mặc dù chúng không có nhiều lợi ích. Một số bệnh nhân cũng được điều trị với rituximab, nhưng hiệu quả của việc sử dụng thuốc trong tình huống này hiện nay vẫn chưa được xác định rõ. Thiếu máu tan máu tự miễn xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân bắt đầu truyền máu trẻ (Rebulla, 1991), do đó cần xem xét cẩn thận trước khi bắt đầu truyền máu cho bệnh nhân thalassemia thể trung gian ở lứa tuổi thiếu niên và người lớn.

- **Tổn thương phổi cấp do truyền máu** là biến chứng nặng thường xảy ra do kháng thể chuyên biệt kháng bạch cầu đa nhân trung tính hoặc kháng thể kháng HLA (Swanson, 2006). Biến chứng này được biểu hiện đặc trưng bởi khó thở, nhịp tim nhanh, tụt huyết áp và sốt trong khi truyền hoặc trong vòng 6 giờ sau khi truyền máu. Giảm oxy máu và X quang phổi cho thấy thâm nhiễm hai bên đặc hiệu của phù phổi mặc dù không có lý do nào gợi ý quá tải tuần hoàn. Việc điều trị bao gồm thở oxy, corticosteroides, lợi tiểu và thông khí hỗ trợ khi cần.
- **Bệnh mảnh ghép chống ký chủ do truyền máu (TI-GVHD)** được gây ra bởi các lymphocyte còn tồn tại trong những đơn vị hồng cầu được truyền. Đây là biến chứng hiếm nhưng có thể gây tử vong. Bệnh nhân suy giảm miễn dịch có nguy cơ đặc biệt đối với biến chứng bệnh

mảnh ghép chống ký chủ do truyền máu, tuy nhiên những người miễn dịch bình thường nhận máu từ người cho có cùng kiểu di truyền giống nhau chẳng hạn như từ một thành viên trong gia đình cũng có thể bị biến chứng này khi truyền máu. Bệnh mảnh ghép chống ký chủ do truyền máu thường xảy ra trong vòng 1 – 4 tuần sau truyền máu và đặc trưng bởi sốt, nổi hồng ban, rối loạn chức năng gan, tiêu chảy, giảm ba dòng tế bào máu do suy tủy. Để làm giảm nguy cơ của bệnh mảnh ghép chống ký chủ do truyền máu, nên tránh máu được truyền từ cùng thành viên trong gia đình hoặc nếu sử dụng thì nên luôn được chiếu xạ trước khi truyền. Làm nghèo bạch cầu trong đơn vị máu truyền thời thì chưa đủ hiệu quả để phòng ngừa biến chứng này.

- **Quá tải tuần hoàn do truyền máu** có thể xảy ra trên bệnh nhân rối loạn chức năng tim mạch đã biết trước hoặc tiềm ẩn hoặc khi truyền máu tốc độ nhanh không phù hợp. Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm khó thở, nhịp tim nhanh và X quang ngực cho thấy hình ảnh điển hình của phù phổi. Việc điều trị chính là làm giảm thể tích tuần hoàn và thuốc trợ tim nếu cần.
- **Lây truyền các tác nhân nhiễm trùng** gồm virus, vi trùng và kí sinh trùng là một nguy cơ chính trong truyền máu (xem Chương 9: Nhiễm Trùng trong Bệnh Thalassemia Thể Nặng). Thậm chí ở những nước nơi các nguy cơ lây nhiễm qua đường truyền máu các tác nhân có biểu hiện lâm sàng (HIV, HBV, HCV và giang mai) đã giảm đến mức tối thiểu, vấn đề truyền bệnh vẫn tiếp tục tồn tại và phát sinh do:
  - Sàng lọc bắt buộc người hiến máu chỉ nhằm mục tiêu đối với một số các mầm bệnh (không đưa vào HPV

B - 19, CMV, **EBV, HAV, Yersinia enterocolitica, ký sinh trùng như sốt rét**);

- Sự lây truyền virus vẫn xảy ra (giai đoạn cửa sổ, độ nhạy của xét nghiệm kiểm tra);
- Biểu hiện lâm sàng của những tác nhân mới (HGV, GBV-C, TTV, SEN-V, HSV6,7,8) chưa được xác định đầy đủ rõ ràng và người hiến máu cũng không được tầm soát những tác nhân này.
- Các tác nhân lây nhiễm mới xuất hiện (virus Tây sông Nile WNV, SARS, cúm gia cầm, prions) là mối đe dọa nghiêm trọng và;
- Thiếu các xét nghiệm được chấp nhận rộng rãi đối với chẩn đoán vi trùng (nội sinh và ngoại sinh)

và các ký sinh trùng đơn bào như bệnh Chaga, toxoplasmosis hoặc babesiosis.

Ở nhiều vùng của các nước đang phát triển, nơi bệnh thalassemia phổ biến nhất, vẫn còn tiếp tục sự lây truyền của viêm gan virus, viêm gan virus C và HIV, do đó cần nhấn mạnh tầm quan trọng của chất lượng các cơ sở truyền máu quốc gia, bao gồm các khâu hiến máu tự nguyện, tuyển chọn và sàng lọc cẩn thận người hiến máu và tổ chức y tế cung cấp các chủng ngừa cần thiết cho dân.

### **Tóm tắt các khuyến cáo:**

- Tuyển chọn cẩn thận người cho máu và sàng lọc nguồn máu cho tình nguyện, thường xuyên và không vụ lợi.
- Chẩn đoán xác định bệnh thalassemia thể nặng.
- Xác nhận tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm trước khi bắt đầu điều trị truyền máu.
- Trước lần truyền máu đầu tiên, xác định kháng nguyên hồng cầu của bệnh nhân kỹ ít nhất đối với kháng nguyên C, E và Kell.
- Mỗi lần truyền máu, phải đảm bảo thuận hợp nhóm máu ABO, Rh(D). Khuyến cáo cũng nên chọn máu phù hợp kháng nguyên C, E và Kell.
- Trước mỗi lần truyền máu, làm phản ứng thuận hợp đầy đủ và tầm soát các kháng thể mới.
- Lưu giữ hồ sơ về các kháng thể hồng cầu, phản ứng truyền máu và nhu cầu truyền máu mỗi năm của mỗi bệnh nhân.
- Sử dụng hồng cầu đậm đặc đã được làm nghèo bạch cầu. Khuyến cáo lọc bạch cầu trước lưu trữ, tuy nhiên việc lọc bạch cầu tại ngân hàng máu hoặc tại giường trước khi truyền máu cũng có thể chấp nhận được.
- Sử dụng hồng cầu rửa đối với bệnh nhân có phản ứng dị ứng nặng.
- Sử dụng hồng cầu lưu trữ trong môi trường CPD-A càng mới càng tốt (trước 1 tuần), còn trong môi trường chứa các dung dịch thêm vào thì trước 2 tuần.
- Truyền máu mỗi 2-5 tuần, duy trì hemoglobin ở mức 9-10,5 g/dl, nhưng mức cao hơn (11-12 g/dl) có thể cần thiết đối với những bệnh nhân có các biến chứng về tim mạch.
- Giữ cho lượng hemoglobin sau truyền máu không cao hơn mức 14-15 g/dl.

**Ứ sắt** xảy ra khi lượng sắt cung cấp tăng trong một thời gian kéo dài do truyền máu hoặc do tăng hấp thụ sắt qua đường tiêu hóa. Cả hai yếu tố này đều xảy ra ở bệnh thalassemia, với truyền máu là nguyên nhân chính gây ứ sắt ở bệnh thalassemia thể nặng và tăng hấp thụ sắt qua đường tiêu hóa là nguyên nhân quan trọng hơn ở bệnh thalassemia thể trung gian.

*Cơ thể không có cơ chế thải một lượng sắt dư thừa quá mức, do đó điều trị thải sắt là cần thiết và là biện pháp quan trọng thứ hai bên cạnh điều trị truyền máu trong quản lý lâm sàng bệnh nhân thalassemia.*

## Tốc Độ của Ứ Sắt

### Truyền máu:

Sự hiểu biết về tốc độ ứ sắt do truyền máu ở mức độ chính xác càng cao càng giúp rất nhiều cho việc xây dựng chế độ thải sắt thích hợp cho từng bệnh nhân. Chẳng hạn như những mô tả trong chương truyền máu của cuốn sách này, bằng cách tính toán đơn giản có thể cung cấp cho bác sĩ điều trị thông tin về tốc độ ứ sắt.

*Trong trường hợp vì lý do tổ chức hoặc khó khăn khác không cho phép ước tính, có thể ước lượng dựa trên giả thiết rằng có 200 mg sắt chứa trong mỗi đơn vị máu truyền.*

Do đó, bất kể là máu sử dụng được đóng gói, bán đóng gói hoặc pha loãng do dung dịch bổ sung, nếu toàn bộ đơn vị máu được sử dụng, điều này sẽ xấp xỉ khoảng

200 mg sắt nhập vào. Theo chế độ truyền máu được khuyến cáo cho những bệnh nhân thalassemia thể nặng, 100-200 ml hồng cầu lắng truyền cho mỗi kg cân nặng trong 1 năm tương đương với 116-232 mg sắt/kg cân nặng nhập vào trong một năm (hay 0,32-0,64 mg/kg/ngày). Vì thế truyền máu thường xuyên làm tăng dự trữ sắt gấp nhiều lần trừ khi được điều trị thải sắt.

### Tăng hấp thụ sắt qua đường tiêu hóa:

Bình thường sắt được hấp thụ qua ruột khoảng 1-2 mg/ngày. Ở bệnh nhân thalassemia không nhận truyền máu, hấp thụ sắt tăng lên nhiều lần.

*Người ta ước tính rằng sự hấp thụ sắt sẽ vượt qua sự thải khi tế bào tiền thân hồng cầu tại tủy tăng sinh quá 5 lần so với người bình thường.*

Chế độ truyền máu nhằm giữ hemoglobin trên 9 g/dl đã được chứng minh ngừa được sự tăng hoạt động của tủy (Cazzola 1997). Ở vài cá nhân ít truyền máu, sự hấp thụ sắt tăng 3-5 mg/ngày hoặc sắt ứ đọng thêm 1-2 gam/năm.

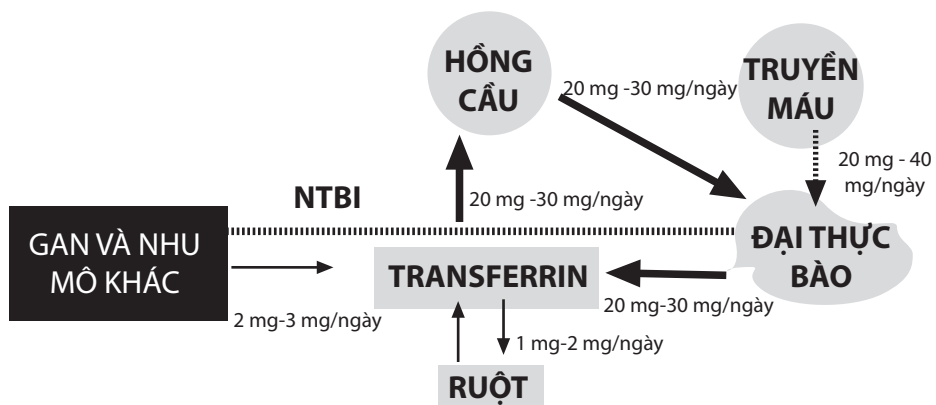
## Độc Tính do Ứ Sắt

### Cơ chế của ngộ độc sắt

Sắt là chất có hoạt lực mạnh, rất dễ biến đổi trạng thái giữa sắt có hóa trị III và sắt hóa trị II trong quá trình trao đổi điện tử, tạo ra các gốc tự do có hại (nguyên tử hay phân tử có các điện tử không liên kết). Các gốc tự do này có thể làm tổn thương màng lipid của tế bào, các bào quan và DNA gây chết tế bào và xơ hóa. Trong cơ thể, sắt được "giữ

Cân nặng bệnh nhân	20 kg	35 kg	50 kg	65 kg
Thể tích hồng cầu lắng truyền hàng năm (Nếu 100-200 ml/kg/năm)	2.000-4.000	3.500-7.000	5.000-10.000	6.500-13.000
Lượng sắt/năm ứ đọng do truyền máu (g)	2,3-4,6	4,1-8,2	5,8 -11,6	7,5-15,1
Lượng sắt/ngày ứ đọng do truyền máu (mg)	4,7 -9,5	11,1-22,2	15,9-31,8	20,6-41,5

**Bảng 1:** Ví dụ về tăng dự trữ sắt do truyền máu khi không thải sắt



**Hình 1:** Sơ đồ đơn giản của chu trình vận chuyển sắt ở người lớn khỏe mạnh được hiển thị ở mũi tên in đậm bên trên. Các đường gián đoạn chỉ ảnh hưởng của truyền máu trên sự vận chuyển sắt, với sự tăng bắt giữ sắt ở dạng hem của đại thực bào mỗi ngày, dẫn đến tăng tỉ lệ phóng thích sắt từ các đại thực bào, tăng độ bão hòa của transferrin và sự xuất hiện của sắt không liên kết transferrin (NTBI) trong máu. Điều này gây tăng bắt giữ sắt ở gan và các nhu mô khác như tim và các tuyến nội tiết. (Theo Porter JB Hematol Oncol. Clin North Am. 2005; 19:1-6)

an toàn” bằng cách kết hợp với các phân tử như transferrin, nhưng khi dư sắt làm quá tải khả năng kết hợp của sắt trong tế bào

và trong huyết tương. Kết quả là “sắt tự do” làm tổn thương nhiều mô trong cơ thể và gây tử vong nếu không được điều trị thải sắt.



### Các biến chứng của ứ sắt

Bệnh nhân thalassemia thể nặng có ứ sắt do truyền máu không được điều trị sẽ tử vong vào khoảng tuổi thanh thiếu niên, thường do biến chứng tim mạch (Zurlo 1989). Ứ sắt cũng gây tổn thương tuyến yên, dẫn đến suy tuyến sinh dục và chậm tăng trưởng. Biến chứng nội tiết, như tiểu đường, suy giáp và suy tuyến cận giáp cũng xảy ra. Bệnh gan với xơ hóa và cuối cùng là xơ gan, đặc biệt nếu kèm viêm gan mạn tính, cũng là một biến chứng nghiêm trọng. (Những biến chứng này được mô tả chi tiết hơn trong các chương có liên quan của cuốn sách này.)

## Theo Dõi Tình Trạng Ứ Sắt

Theo dõi chặt chẽ và đánh giá càng chính xác càng tốt tình trạng ứ sắt là cần thiết trong việc xây dựng chế độ thải sắt hiệu quả, chẳng hạn như những điều để cập trong chương này, phù hợp với nhu cầu của từng bệnh nhân cụ thể. Tuy nhiên, một số nguyên tắc chung trong theo dõi tình trạng ứ sắt áp dụng cho tất cả phương pháp điều trị:

### Ferritin huyết thanh

Đây là một xét nghiệm tương đối dễ thực hiện, dễ thiết kế, ferritin có tương quan tới sắt dự trữ trong cơ thể và tiên lượng bệnh ở bệnh nhân thalassemia thể nặng. Khi ferritin huyết thanh lên đến 3000 µg/L, ferritin được bài tiết từ các đại thực bào dưới dạng sắt tự do, nhưng trên ngưỡng này sẽ tăng tỉ lệ sắt dạng ferritin "rò rỉ" từ các tế bào gan (Worwood, 1980; Davis, 2004). Sự dao động ferritin từng ngày, được ghi nhận đặc biệt trong các trường hợp: tăng sự vận chuyển sắt, viêm nhiễm, viêm gan, và hoặc tổn

thương gan có thể làm tăng giả ferritin trong khi sự thiếu hụt vitamin C gây giảm ferritin. Khi ferritin tăng đột ngột và bất ngờ cần chú ý tìm nguyên nhân như viêm gan, nhiễm trùng khác hoặc tình trạng viêm nhiễm. Trong thalassemia thể trung gian, ferritin huyết thanh thường cho kết quả thấp hơn mức độ ứ sắt thật sự. (Pootrakul 1981). Do đó mặc dù có sự tương quan chung giữa ferritin huyết thanh và sắt ở gan, sự dự đoán ứ sắt dựa trên ferritin huyết thanh có thể không đáng tin cậy (Olivieri 1995). Tuy nhiên, điều quan trọng là có ít nhất năm nghiên cứu đã cho thấy một sự liên quan giữa kiểm soát ferritin huyết thanh và tiên lượng (Gabutti V và Piga A. 1996; Olivieri, N. và cs. 1994; Telfer PTI, 2000; BA Davis, và cs. 2004; Borgna-Pignatti, 2004). Các nghiên cứu cho thấy nguy cơ của bệnh tim và tử vong thấp hơn đáng kể ít nhất 2/3 trường hợp khi mức ferritin huyết thanh được duy trì trong khoảng thời gian từ 10 năm trở lên ở mức dưới 2500 µg/L (với desferrioxamine) (Olivieri, 1994). Quan sát với số bệnh nhân lớn hơn cho thấy thậm chí duy trì ferritin huyết thanh thấp hơn 1000 µg/L có thể có nhiều kết quả có lợi nữa (Borgna-Pignatti, 2004) (Xem [Bảng 2](#)).

### Nồng độ sắt trong gan (LIC)

Nồng độ sắt trong gan hiện nay được coi là tiêu chuẩn tham khảo để ước tính lượng sắt trong cơ thể và đã được chứng minh dự đoán chính xác toàn bộ sắt dự trữ (Angelucci, 2.000), sử dụng công thức:

**Tổng dự trữ sắt trong cơ thể mg/kg = 10,6 x Nồng độ sắt trong gan (mg/g trọng lượng khô)**

Giá trị nồng độ sắt trong gan bình thường lên đến 1,8 mg/g trọng lượng khô và có thể lên đến 7 mg/g trọng lượng khô thấy trong một số quần thể không bệnh thalassemia mà không có ảnh hưởng xấu (Xem [Hình 2](#)).

Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên hệ giữa nồng độ sắt trong gan cao (trên 15-20 mg/g trọng lượng khô) với tiên lượng xấu

(Brittenham năm 1993; Telfer, 2000), tiến triển đến xơ gan (Angelucci, 1997) hoặc bất thường chức năng gan (Jensen, 2003).

### Ưu điểm

- Dễ đánh giá
- Không tốn kém
- Đo lại nhiều lần rất hữu ích để theo dõi điều trị thải sắt
- Tương quan thuận với bệnh tật và tử vong

### **Bảng 2: Đo lường và diễn giải ferritin huyết thanh**

### Nhược điểm

- Đo lường gián tiếp tải sắt
- Thay đổi trong phản ứng viêm, bất thường chức năng gan, khiếm khuyết chuyển hóa
- Cần đo hàng loạt nhiều lần

Nếu không điều trị thải sắt trước, nguy cơ ứ sắt ở cơ tim tăng với số lượng đơn vị máu truyền (Buja và Roberts, 1971; Jensen, 2003). Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây xác định có sự không đồng đều giữa ứ sắt ở gan và tim trong một số bệnh nhân được thải sắt: bệnh nhân tăng ứ sắt ở gan có thể có dự trữ sắt ở tim bình thường, trong khi bệnh nhân có sắt ở gan bình thường hoặc gần bình thường có thể bị ứ sắt ở tim. Trong khi sự kiểm soát sắt của cơ thể qua nhiều năm là quan trọng để tiên lượng, nồng độ sắt ở gan không quan trọng bằng nồng độ sắt ở tim trong xác định nguy cơ trực tiếp gây suy tim. Do đó, mặc dù kiểm soát lâu dài sắt của cơ thể là quan trọng để tiên lượng, nguy cơ tổn thương một cơ quan đặc biệt như gan

hoặc tim ở tại một thời điểm bất kỳ được đánh giá tốt nhất bằng cách đo sắt trong các chính cơ quan cần khảo sát.

Xác định nồng độ sắt trong gan cần được kiểm tra bởi các bác sĩ điều trị cho những bệnh nhân có mức ferritin huyết thanh không giống dự kiến (tức là những người nghi ngờ có phối hợp bệnh viêm gan, hoặc bệnh nhân với chế độ điều trị thải sắt mà đáp ứng thay đổi hoặc không xác định), vì điều này có thể làm giảm nguy cơ điều trị thải sắt không đủ liều hoặc quá liều. Vì mối liên hệ giữa ferritin huyết thanh với tình trạng ứ sắt và cân bằng sắt chưa được xác định, đánh giá nồng độ sắt trong gan đặc biệt có ích khi áp dụng một liệu trình thải sắt mới được áp dụng.

Đo nồng độ sắt trong gan có thể được thực hiện bằng hóa chất trên một mẫu sinh thiết gan (tươi, cố định hoặc làm tan khô chất cố định paraffine) (xem **Bảng 3**) hoặc bằng các phương pháp không xâm lấn như magnetic biosusceptometry (SQUID) (Brittenham, 1993) hoặc hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) (xem **Bảng 4**). Sinh thiết là một thủ thuật xâm lấn nhưng với người có kinh nghiệm thực hiện thì tỉ lệ biến chứng thấp (Angelucci 1997). Mẫu sinh thiết không đủ kích thước (<1 mg/g trọng lượng khô, 4 mg trọng lượng ướt hoặc chiều dài dưới 2,5 cm) hoặc phân bố sắt không đồng đều, đặc biệt là trong xơ gan (Villeneuve 1996) có thể cho kết quả sai lệch.

Nồng độ sắt trong gan cũng có thể đo chính xác bằng cách sử dụng một phương pháp được gọi là SQUID (superconducting quantum interference device). Tuy nhiên, chỉ có bốn máy như vậy hiện nay trên toàn thế giới: nó quá đắt để mua, bảo quản và cần đào tạo người sử dụng. Đo nồng độ sắt trong gan bằng SQUID có lợi thế là có phạm

vi tương quan tuyến tính rộng nhưng mỗi máy SQUID phải được đọc riêng.

Ngày nay nồng độ sắt trong gan cũng có thể được đo bằng kỹ thuật MRI mà trước đây bị giới hạn do phạm vi tương quan tuyến tính tương đối hẹp. Một phương pháp được mô tả gần đây là R2 hoặc kỹ thuật Ferriscan cho kết quả tương quan tuyến tính có thể chấp nhận và kết quả có thể lặp lại có khả năng áp dụng trên lâm sàng (St Pierre TG, và cs., 2005). Các kỹ thuật cho thấy độ nhạy trung bình trên 85%, độ đặc hiệu trên 92% với khả năng cho phép đánh giá nồng độ sắt trong gan lên đến 15 mg/g trọng lượng khô và đã được đăng ký tại Châu Âu và Hoa Kỳ. Để đọc kết quả, các máy MRI phải sử dụng một Phantom cung cấp bởi các công ty, trong khi dữ liệu thu thập được gửi thông qua internet để phân tích bằng phần mềm chuyên dụng Ferriscan (trả tiền cho mỗi lần phân tích). Một lợi thế đặc biệt của kỹ thuật này là nó có thể được áp dụng mà không cần đào tạo nhiều tại bất kỳ trung tâm nào với một máy MRI tương đối hiện đại (xem **Bảng 4**).

**Bảng 3: Đo nồng độ sắt trong gan bằng sinh thiết gan**

#### Ưu điểm

- Đo trực tiếp nồng độ sắt trong gan
- Là tham chiếu chuẩn
- Định lượng, đặc hiệu, và nhạy
- Cho phép đo dự trữ sắt không heme
- Tương quan thuận với bệnh tật và tử vong

#### Nhược điểm

- Thủ thuật xâm lấn, đau có khả năng biến chứng nặng
- Nguy cơ mẫu thử sai, đặc biệt là ở bệnh nhân xơ gan
- Yêu cầu các bác sĩ có tay nghề và phòng thí nghiệm đạt chuẩn hóa

## Chức năng tim

Theo dõi thường xuyên phân suất tống máu thất trái (LVEF) cho phép xác định một nhóm bệnh nhân tiên lượng xấu có nguy cơ suy tim và tử vong cao, nhưng có khả năng đáp ứng tốt với điều trị tăng cường desferrioxamine (Davis và cs., 2004). Bệnh nhân với phân suất tống máu đo thấp hơn giá trị tham chiếu có nguy cơ suy tim và tử vong tăng 35 lần, với khoảng thời gian trung vị tiến triển đến suy tim 3,5 năm cho phép thời gian để tăng cường điều trị thải sắt. Chức năng thất trái có thể xác định bằng cách sử dụng MRI, MUGA hoặc siêu âm tim. Hai phương pháp đầu tiên có lợi thế hơn siêu âm tim do ít phụ thuộc vào người thực hiện do đó dễ theo dõi xuyên suốt.

## Ước tính sắt ở cơ tim (T2\* hay các biện pháp đo khác)

Sử dụng MRI ước tính sắt ở cơ tim ngày càng tăng nhưng đòi hỏi chuyên môn trong việc sử dụng và chuẩn hóa của nó. Giá trị T2\* trong các mô ngăn lại khi nồng độ sắt tăng lên. T2\* của cơ tim ngắn < 20 ms (chúng tỏ tăng sắt ở cơ tim) liên quan với khả năng giảm chức năng thất trái tăng (Anderson và cs., 2001). Ví dụ, bệnh nhân có giá trị T2\* > 20 ms ít có nguy cơ giảm LVEF.

Giá trị T2\* 10-20 ms thì chỉ có 10% khả năng giảm LVEF; từ 8-10 ms thì có 18% khả năng giảm LVEF; 6 ms có 38% khả năng giảm LVEF; và giá trị T2\* 4 ms thì có đến 70% khả năng giảm LVEF (Westwood, 2007). Tại các trung tâm có sẵn phương pháp đo, giá trị T2\* có thể xác định bệnh nhân có nguy cơ cao giảm LVEF trước khi nó xảy ra và cho phép có nhiều thông tin để lựa chọn bệnh nhân nào cần áp dụng liệu pháp thải sắt tích cực.

Ước lượng sắt ở tim cung cấp thêm một cách để phân tầng rủi ro, mở ra một cách chẩn đoán mới. Tuy nhiên, các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ phát triển suy tim do ứ sắt ở cơ tim rất phức tạp, trong khi biện pháp đo trữ sắt T2\* không đo trực tiếp độc tính đối với tế bào. Các yếu tố có thể làm tăng lượng sắt nội bào tự do, gây tổn thương nội bào như viêm cơ tim, hoặc thải sắt thiếu liên tục, có thể ảnh hưởng đến nguy cơ gây ra do ứ sắt quá mức ở tim, và giải thích tại sao chỉ có một tỷ lệ bệnh nhân với giá trị T2\* ngắn biểu hiện bất thường chức năng tim khi đo ở bất cứ thời điểm nào. Dữ liệu tiên đoán liên quan giữa T2\* cơ tim và khả năng sống còn vẫn cần chứng minh. Tuy nhiên, mối liên quan giữa giá trị

**Bảng 4: MRI đánh giá nồng độ sắt ở gan**

Ưu điểm	Nhược điểm
<ul style="list-style-type: none"><li>• Đánh giá nồng độ sắt thông qua gan</li><li>• Có khả năng phổ biến rộng rãi</li><li>• Tình trạng bệnh lý của gan và tim có thể được đánh giá song song</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Đo gián tiếp nồng độ sắt ở gan</li><li>• Yêu cầu máy MRI với phương pháp chụp ảnh chuyên biệt</li></ul>

Nồng độ sắt trong gan có thể được đánh giá bằng cách sử dụng một kỹ thuật được gọi là R2 (spin echo) MRI, đó là một phương pháp chuẩn hóa để đo nồng độ sắt ở gan.

**MRI** = Magnetic Resonance Imaging; Hình ảnh Cộng Hưởng Từ

T2\* ngắn (<10ms) và nguy cơ rối loạn chức năng tim là rõ ràng (xem **Bảng 5**).

### **Đánh giá sắt ở nước tiểu**

Đo sự bài tiết sắt qua nước tiểu có thể giúp đánh giá hiệu quả bài tiết sắt của desferrioxamine (khoảng một nửa tổng số sắt bài tiết trong nước tiểu) hoặc deferiprone (trên 80% sắt bài tiết trong nước tiểu). Tuy nhiên, sự biến đổi trong bài tiết sắt hàng ngày đòi hỏi phải xác định lặp lại nhiều lần. Ngoài thải qua đường tiểu, bài tiết sắt qua phân cũng góp phần trong việc thải sắt nhưng ở kết quả thường dao động (30 -100% tổng số sắt bài tiết) tùy thuộc vào mức độ dự trữ sắt, liều desferrioxamine và mức độ hemoglobin (Pippard 1982).

### **Sắt không kết hợp transferrin trong huyết tương (NTBI)**

Chất chuyên chở bình thường của sắt trong huyết tương là transferrin sẽ trở nên bão hòa khi ứ sắt và phần sắt còn lại không được kết hợp được gọi là sắt không kết hợp transferrin (hoặc NTBI).

NTBI sẽ bị đào thải bởi nhiều tế bào khác nhau và chịu trách nhiệm chính của tình trạng phân phối sắt bất thường trong ứ sắt do truyền máu. Bởi vì dạng sắt này nhanh chóng xuất hiện trở lại sau khi thuốc thải sắt đã đào thải, các chuyên gia khuyến cáo thải sắt liên tục 24 giờ là cách điều trị tối ưu (Porter, 1996).

*NTBI bao gồm một số chất hóa học, chỉ một số trong đó có thể thải dễ dàng và chỉ một số có thể tham gia chu trình oxy hóa khử. Một cách để đo lường thành phần NTBI không bền có khả năng tham gia chu trình oxy hóa khử là xét nghiệm sắt không bền trong huyết tương (xét nghiệm LPI). Tuy nhiên, mặc dù*

*đo NTBI (hoặc LPI) đã được chứng minh là một phương pháp hữu ích kiểm tra tương tác giữa thuốc thải sắt và lượng sắt huyết tương, giá trị của phương pháp này như một hướng dẫn đối với điều trị thường quy hay tiên lượng vẫn chưa được xác định.*

### **Các dấu hiệu của sự tổn thương do oxy hóa**

Một loạt các dấu hiệu của sự tổn thương do oxy hóa đã được nghiên cứu. Malondialdehyde (MDA) tăng trong ứ sắt, trong khi một loạt các chất chống oxy hóa bị giảm.

*Sử dụng các chất chống oxy hóa hoặc các sản phẩm tự nhiên có đặc tính chống oxy hóa, như Curcumin thu hút sự quan tâm nghiên cứu. Tuy nhiên, nên thận trọng trong sử dụng các chất này cho đến khi nào có kết quả nghiên cứu dựa trên dữ liệu có chứng cứ vì tác động của chất chống oxy hóa dưới sự hiện diện của sắt có thể không tiên đoán trước được do chu trình oxy hóa khử giữa sắt (II) và sắt (III).*

### **Các dấu hiệu của rối loạn chức năng cơ quan.**

Phần này được thảo luận nhiều hơn trong những chương khác. Tuy nhiên, bệnh nhân ứ sắt nên được theo dõi để tìm bằng chứng của suy sinh dục do giảm hormon hướng dục (tăng trưởng, phát triển khả năng tình dục và những dấu hiệu khác của suy sinh dục do giảm hormon hướng dục), bệnh tiểu đường (thử nghiệm bắt dung nạp

glucose hàng năm), suy giáp và suy tuyến cận giáp.

## Điều Trị Ứ Sắt

### Mục tiêu điều trị thải sắt

*Mục tiêu chính của điều trị thải sắt là luôn luôn duy trì nồng độ sắt an toàn trong cơ thể. Thật không may, một khi ứ sắt đã xảy ra, loại bỏ sắt tích trữ chậm và không hiệu quả, bởi vì tại một thời điểm bất kỳ thì chỉ có một tỉ lệ nhỏ sắt trong cơ thể có thể được thải. Do đó, khi thải sắt, chỉ có một tỉ lệ nhỏ thuốc gắn kết sắt, trước khi nó được bài tiết hoặc chuyển hóa. Một khi bệnh nhân ứ sắt, có thể mất nhiều tháng hoặc nhiều năm để giảm mức sắt lưu trữ trong cơ thể đến mức an toàn, ngay cả với điều*

*trị tích cực nhất. Do đó thải sắt nên bắt đầu sớm sau 2-3 năm đầu của truyền máu. Sắt được lấy đi nhanh từ một số mô, như gan, hơn các mô khác như tim.*

Tăng liều thải sắt để cố gắng tăng tốc độ loại bỏ sắt sẽ gây nguy cơ độc tính so thuốc thải sắt, bởi loại bỏ luôn sắt cần thiết cho chuyển hóa mô bình thường. Do đó, hai mục tiêu song hành của thải sắt ở các bệnh nhân ứ sắt là giảm sắt tại mô ở ngưỡng an toàn, đồng thời làm cho sắt càng an toàn càng tốt bằng cách phối hợp với các chất sắt độc hại phá hủy mô. Sắt luôn chuyển đổi không ngừng trong cơ thể do hậu quả của phá hủy hồng cầu trong các đại thực bào hoặc do phân hủy ferritin trong các tế bào. Những quá trình này là phản ứng oxy hóa khử và gây hại cho cơ thể; sắt ở dạng này trong huyết tương (NTPI) chịu trách nhiệm chính của tình trạng ứ sắt mô. Như đã đề cập ở trên, NTBI xuất hiện trong vòng vài phút sau khi thuốc thải sắt đào thải khỏi cơ thể. Vì vậy, để đạt được mục tiêu

**Bảng 5: MRI đánh giá sắt ở tim**

#### Ưu điểm

- Đánh giá nhanh nồng độ sắt trong vách ngăn của tim
- Kết quả định lượng nồng độ sắt có thể được lặp lại
- Các thông số chức năng có thể được kiểm tra đồng thời
- Tình trạng bệnh lý của gan và tim có thể được đánh giá song song

#### Nhược điểm

- Đo gián tiếp sắt ở tim
- Yêu cầu máy MRI với phương pháp chụp ảnh chuyên biệt
- Yêu cầu kỹ thuật
- Phương pháp cần được chuẩn hóa và hợp lệ

Nồng độ sắt ở tim có thể được đánh giá nhanh chóng và hiệu quả bằng cách sử dụng một kỹ thuật T2\* (gradient echo) MRI và nó đã trở thành phương pháp chuẩn hóa mới

MRI = Magnetic Resonance Imaging = Hình ảnh Cộng Hưởng từ

thứ hai của điều trị là giảm tối đa độc tính của sắt không bền, thải sắt liên tục 24 giờ là lý tưởng, đặc biệt là ở bệnh nhân ứ sắt nặng. Một khi thải sắt đạt được nồng độ sắt xuống thấp, về mặt lý thuyết giảm liều thải sắt là thích hợp hơn so với ngưng hoặc giảm tần số thải sắt.

## Desferrioxamine (Desferal® hay deferoxamine)

Desferrioxamine đã được sử dụng trong lâm sàng kể từ những năm 1970 và sử dụng rộng rãi dưới hình thức truyền dưới da từ khoảng năm 1980. Với điều kiện điều trị là 1) Bắt đầu trong vòng 2-3 năm sau khi bắt đầu điều trị truyền máu, 2) Sử dụng thường xuyên và 3) Sử dụng đủ liều, thì desferrioxamine có tác động tốt đến sự sống còn, trên tim và các biến chứng khác của ứ sắt mô tả ở trên (Brittenham, 1993; Gabutti và Piga, 1996; Borgna-Pignatti, 2004).

*Điểm bất lợi chính của điều trị này là tổn kém và phải dùng đường tiêm truyền toàn thân.*

### Cơ chế tác dụng và dược lý học

Do kích thước phân tử, desferrioxamine kém hấp thu từ đường tiêu hóa. Liều càng cao, tỉ lệ sắt bài tiết trong phân nhiều hơn trong nước tiểu. Sắt bài tiết trong nước tiểu có nguồn gốc từ các hồng cầu vỡ trong các đại thực bào, trong khi sắt bài tiết qua phân có nguồn gốc từ sắt trong gan (Hershko, 1979; Pippard, 1982). Desferrioxamine có thời gian bán hủy ngắn trong huyết tương (thời gian bán hủy 0,3 giờ), được loại bỏ nhanh chóng trong nước tiểu và mật. Quá trình thải sắt chấm dứt ngay sau khi tiêm

truyền desferrioxamine hoàn tất. Hiệu quả của desferrioxamine (đo bằng tỉ lệ phần trăm của liều thuốc bài tiết dưới dạng sắt kết hợp) thải sắt chuẩn trong 8-12 giờ và trong 5-6 ngày mỗi tuần là khoảng 14%. Sắt bài tiết với desferrioxamine tăng theo liều, theo sắt dự trữ và ở những người thiếu hụt vitamin C được bổ sung vitamin C.

### Bằng chứng về hiệu quả của desferrioxamine

#### Ảnh hưởng lên ferritin huyết thanh

Kinh nghiệm lâm sàng trong hơn ba thập kỷ qua cho thấy rằng desferrioxamine đơn trị liệu có thể kiểm soát được ferritin và việc duy trì ferritin huyết thanh < 2.500 µg/L có liên quan chặt chẽ với ngăn ngừa bệnh tim và cải thiện tỉ lệ sự sống còn (Olivieri, 1994).

*Tuy nhiên, kết quả của một nghiên cứu tiền cứu chính thức trên một mẫu dân số lớn về liều cần thiết để ổn định hoặc giảm ferritin huyết thanh chỉ mới có gần đây.*

Nghiên cứu tiền cứu đánh giá sự thay đổi mức ferritin và nồng độ sắt ở gan theo liều thuốc ở 290 bệnh nhân thalassemia thể nặng (Cappellini, 2006) cho kết quả liều trung bình 42 mg/kg/ngày làm giảm nhẹ ferritin trong huyết thanh khoảng 364 µg/L trong 1 năm, trong khi liều trung bình 51 mg/kg/ngày làm giảm trung bình ferritin khoảng 1.000 µg/L trong 1 năm. Do đó, nếu ferritin huyết thanh > 2.500 µg/L, liều trung bình ít nhất là 50 mg/kg/ngày được khuyến cáo (trừ ở trẻ em - xem dưới đây).

#### Ảnh hưởng trên sắt ở gan

Sử dụng thuốc ít nhất 5 lần một tuần và đủ liều, desferrioxamine có hiệu quả kiểm soát sắt ở gan và tổng số sắt dự trữ của cơ thể (Brittenham, 1993). Mỗi liên quan giữa liều lượng thuốc và thay đổi nồng độ sắt ở gan chưa được khảo sát một cách có hệ thống



cho đến gần đây (Cappellini, 2006), trong một nghiên cứu đã cho kết quả xác định liều trung bình desferrioxamine 37 mg/kg ổn định nồng độ sắt ở gan cho các bệnh nhân ở mức cơ bản 3 đến 7 mg/g trọng lượng khô. Đối với bệnh nhân có nồng độ sắt ở gan từ 7 - 14 mg/g trọng lượng khô, liều trung bình 42 mg/kg làm giảm một lượng sắt ít 1,9 mg/kg trọng lượng khô. Ở bệnh nhân nồng độ sắt ở gan > 14 mg/g trọng lượng khô, liều trung bình 51 mg/kg làm giảm một lượng sắt trung bình là 6,4 mg/g trọng lượng khô.

Vi vậy, liều 50 mg/kg/ngày trong ít nhất 5 ngày một tuần được khuyến cáo nếu cần phải giảm một lượng tối ưu nồng độ sắt ở gan (xem ở trên). Cần nhấn mạnh rằng đây chỉ là những thay đổi trung bình và liều cần tăng hoặc giảm tùy thuộc nhu cầu truyền máu của bệnh nhân (Cohen, 2005).

### **Ảnh hưởng trên chức năng tim**

Điều trị tiêm truyền dưới da từ lâu đã được biết là cải thiện bệnh tim không triệu chứng (Freeman, năm 1983; Wolfe, 1985; Aldouri và cs., 1990). Kể từ khi điều trị desferrioxamine, tỉ lệ mắc bệnh tim do ứ sắt đã giảm dần ở bệnh nhân - với yếu tố quan trọng là tuổi bắt đầu điều trị (Brittenham năm 1994; Borgna-Pignatti, 2004). Bệnh tim có triệu chứng có thể hồi phục bởi điều trị thuốc thải sắt tĩnh mạch liều cao (Marcus, 1984; Cohen, 1989). Các kết quả tương tự cũng thu được với tiên lượng lâu dài rất tốt khi dùng liều thấp hơn (50-60 mg/kg/ngày - xem dưới đây) và do đó giảm bớt độc tính của thuốc bằng cách dùng liều liên tục (Davis, 2000 và 2004). Truyền tĩnh mạch liên tục liều 50-60 mg/kg/ngày đưa LVEF về bình thường sau 3 tháng (Anderson LJ, và cs., 2004), đáng chú ý là trước khi dự trữ sắt ở gan hoặc tim về bình thường. Tuy nhiên, nếu suy tim đã tiến triển nặng trước khi điều trị thải sắt tích cực,

cơ hội thành công trong điều trị cứu sống giảm thấp.

Do đó can thiệp điều trị sớm trước khi giảm chức năng thất trái được khuyến cáo. Một khi chức năng tim cải thiện, tuân thủ điều trị là quan trọng đối với dự hậu nhất là khi ứ sắt cơ tim vẫn còn tăng (Davis, 2004)

### **Ảnh hưởng sắt trên tim (T2\*)**

*Điều trị desferrioxamine tĩnh mạch liên tục được chứng minh là có cải thiện lượng sắt ở cơ tim, ngay cả trong trường hợp ứ sắt ở tim nhiều nhất*, với giá trị T2\* cơ tim trung bình < 6 ms (Anderson, 2004). Tốc độ cải thiện trung bình là khoảng 3 ms/năm ở tim ứ sắt nặng; do đó nếu sự cải thiện thay đổi tuyến tính thì mất vài năm để đưa T2\* trở về bình > 20 ms (Porter 2002).

Ở bệnh nhân với giá trị T2\* cơ bản từ 80-20 ms, điều trị truyền dưới da ở liều tương đối thấp 35 mg/kg cho thấy sự cải thiện trung bình T2\* 1,8 ms trong một năm (Pennell 2006). Ở liều hơi cao hơn 40-50 mg/kg dùng năm ngày một tuần, T2\* của bệnh nhân cải thiện 3 ms trong một năm (Porter và cs., 2005). Cải thiện T2\* tim, ngay cả khi dùng liều thấp, gián đoạn, đã được xác nhận bởi hai nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu (Pennell, 2006; Tanner, 2006).

### **Ảnh hưởng trên bệnh tật**

Truyền thuốc dưới da thường xuyên bắt đầu trước 10 tuổi làm giảm tỉ lệ suy sinh dục (Bronspiegel-Weintrob, 1990) cũng như các rối loạn nội tiết khác bao gồm tiểu đường (Brittenham, 1993; Olivieri, 1994; Borgna-Pignatti, 2004)



### Ảnh hưởng trên sự sống còn và các biến chứng ứ sắt

Như đã đề cập trước đây, desferrioxamine lần đầu tiên được dùng để điều trị ứ sắt ở bệnh nhân thalassemia trong thập niên 1970 nhưng chỉ được sử dụng rộng rãi bằng tiêm truyền sau năm 1980. Lợi ích của việc sử dụng thường xuyên desferrioxamine đã được chứng

minh rõ ràng bằng sự cải thiện tỉ lệ sống còn của những bệnh nhân được sinh ra vào thời điểm những năm 1960 và ngày nay (xem Hình 3). Lưu ý rằng chỉ những bệnh nhân sinh ra sau năm 1980 được bắt đầu điều trị sớm ở lứa tuổi nhỏ, và tuổi bắt đầu điều trị là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả (Borgna-Pignatti, 2004; Brittenham, 1993; Davis, 2004).

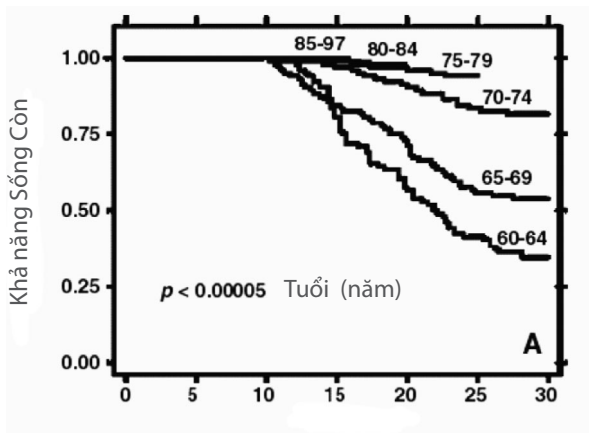
	Sinh năm 1970-1974*	Sinh năm 1980-1984†
Chết lúc 20 tuổi	5%	1%
Suy sinh dục	64,5%	14,3%
Tiểu đường	15,5%	0,8%
Suy giáp	17,7%	4,9%

\* Tiêm bắp deferoxamine được sử dụng vào năm 1975

† Tiêm dưới da deferoxamine được sử dụng vào năm 1980

Năm 1995, 121 bệnh nhân được chuyển sang deferiprone (bị kiểm duyệt vào thời điểm đó)

**Bảng 6:** Giảm các biến chứng ở những bệnh nhân sinh ra sau khi desferrioxamine trở nên thông dụng



**Hình 3:** Tăng khả năng sống còn (hiển thị % sống còn theo tuổi) với điều trị desferrioxamine ở bệnh thalassemia, chủ yếu do giảm độc tính sắt ở tim, ở những bệnh nhân sinh ra từ 1960-1964 và 1995-1997 (Borgna-Pignatti, 2004)

*Desferrioxamine cần phải dùng ít nhất năm lần một tuần để đạt tỉ lệ sống còn tối ưu (Gabutti và Piga, 1996). Biến chứng tử vong do ứ sắt cũng giảm nếu sắt trong cơ thể (được đo bằng nồng độ sắt ở gan) được giữ ở dưới mức thấp nhất định (xem dưới đây) (Brittenham, 1993).*

---

## Tác dụng phụ của desferrioxamine

---

Phản ứng da tại chỗ như ngứa, đỏ, cứng và khó chịu từ mức độ nhẹ đến trung bình. Đó là các triệu chứng thường gặp do pha loãng desferrioxamine chưa đủ. Loét da tại nơi tiêm truyền desferrioxamine gần đây do được tiêm trong da nên được xử trí bằng luồn kim sâu hơn trong những lần tiêm kế tiếp.

Nhiễm trùng do *Yersinia enterocolitica* là nguy cơ quan trọng liên quan đến việc điều trị desferrioxamine (mô tả chi tiết ở Chương 9: Nhiễm Trùng trong Thalassemia Thể Nặng). Những trường hợp nhiễm trùng này thường khó chẩn đoán. Tuy nhiên, khi nghi ngờ nhiễm trùng do *Yersinia* trên lâm sàng thì cần tạm ngưng sử dụng desferrioxamine. Khi bệnh nhân có triệu chứng sốt, đặc biệt là đau bụng, tiêu chảy, đau khớp, cần nghĩ tới nhiễm trùng và phải được điều trị cấp cứu ngay. Desferrioxamine thường có thể được sử dụng lại khi triệu chứng giảm và sử dụng kháng sinh đủ ngày. Những nguyên nhân gây nhiễm trùng khác như *Klebsiella* có thể bị nặng hơn nếu như tiếp tục điều trị với desferrioxamine.

Vi vậy, người ta khuyến cáo ngưng việc dùng desferrioxamine ở bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân cho đến khi nguyên nhân được xác định và khi kháng sinh bắt đầu có hiệu quả. Quyết định liên quan đến khi nào tiếp tục điều trị lại với desferrioxamine đòi hỏi các đánh giá lâm sàng và cân nhắc những điểm lợi và hại. Thí dụ, bệnh nhân có nguy cơ cao bị ứ sắt ở tim hoặc suy tim nếu desferrioxamine không sử dụng trong giai đoạn nhiễm trùng thì nặng hơn so với nguy cơ nhiễm trùng khi đã được điều trị kháng sinh.

Dị ứng mức độ nặng với desferrioxamine hiếm gặp và có thể điều trị bằng phương pháp giải mẫn cảm cẩn thận dưới sự theo dõi chặt chẽ (Bosquet, 1983; Miller, 1981). Điều trị giải mẫn cảm thường là thành công nhưng có thể cần phải lặp lại nhiều lần. Nếu thất bại, một thuốc thải sắt khác như deferiprone hoặc deferasirox có thể xem xét để sử dụng.

---

## Biến chứng liên quan đến liều sử dụng

---

Sử dụng quá liều desferrioxamine cho những bệnh nhân không ứ sắt nặng gây ra những biến chứng sau:

- **Thính giác:** Mất thính giác cảm giác tần số cao, ù tai và điếc có thể xảy ra khi desferrioxamine được sử dụng ở liều cao, đặc biệt ở trẻ nhỏ ứ sắt mức độ thấp (Olivieri, 1986) và khi chỉ số điều trị trên 0,025 (Porter, 1989). Tổn thương thính giác cảm giác mức độ nhẹ có thể hồi phục trong một số trường hợp, nhưng điếc thường là vĩnh viễn. Vì vậy, cần đo

thính lực đồ hàng năm. Cần ghi nhớ rằng sự thay đổi trong thính lực đồ do quá liều desferrioxamine thường có tính đối xứng, nếu không đối xứng cần phải nghĩ tới những nguyên nhân khác.

- **Thị giác:** Đã có những ảnh hưởng trên thị giác được ghi nhận đầu tiên khi sử dụng liều rất cao (> 100 mg/kg/ngày) (Davies, 1983). Triệu chứng bao gồm: quang gà, mù màu, giảm thị trường, nhìn mờ. Trong trường hợp nặng, có triệu chứng của viêm võng mạc sắc tố khi soi đáy mắt, trong khi những trường hợp nhẹ chỉ có thể phát hiện qua đo điện đồ võng mạc. Nguy cơ chính xảy ra khi sử dụng liều cao nhưng nhiều khả năng xuất hiện ở bệnh nhân tiểu đường (Arden, 1984) hoặc bệnh nhân điều trị phenothiazine (Blake, 1985). Việc điều trị desferrioxamine nên được tạm ngưng ở bệnh nhân xảy ra biến chứng, và chỉ được điều trị liều thấp trở lại khi biến chứng được giải quyết.
- **Chậm phát triển:** có thể xảy ra khi điều trị bằng desferrioxamine với liều rất cao. Một yếu tố nguy cơ khác là khởi đầu điều trị ở tuổi nhỏ (< 3 tuổi) (De Virgillis, 1988; Piga, 1988). Tốc độ phát triển sẽ hồi phục không phải nhờ vào đáp ứng với hormon liệu pháp mà khi liều điều trị giảm < 40 mg/kg/ngày. Vì vậy, người ta khuyến cáo liều điều trị không quá 40 mg/kg/ngày cho đến khi sự tăng trưởng hoàn chỉnh. Cần phải theo dõi sự tăng trưởng của trẻ thường xuyên. (xem Chương 4: Biến Chứng Nội Tiết).
- **Sự thay đổi xương:** thường gặp trong những trường hợp quá liều desferrioxamine khi bệnh nhân ứ sắt

mức độ thấp (De Virgillis, 1988; Olivieri, 1992; Gabutti, 1996). Tổn thương giống còi xương và gối vẹo trong có thể gặp kết hợp với những thay đổi của hành xương, đặc biệt là ở đốt sống, làm cho thân mình thấp không tương xứng. Đặc điểm hình ảnh học bao gồm mất vôi đốt sống và xẹp thân đốt sống. Bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên vì những thay đổi này không thể hồi phục.

- **Biến chứng hiếm gặp:** Tổn thương thận và viêm phổi mô kẽ do sử dụng liều rất cao >10 mg/kg/h. Ở những bệnh nhân không ứ sắt, desferrioxamine khi dùng chung với một dẫn xuất của phenothiazine có thể gây hôn mê có hồi phục (Blake, 1985). Cần tránh tiêm tĩnh mạch nhanh như trong trường hợp tráng đường truyền chứa desferrioxamine.

---

## Trị liệu cơ bản được khuyến cáo

---

### Liều cơ bản và số lần sử dụng

*Phương pháp cơ bản được khuyến cáo là truyền dưới da chậm bằng bơm tiêm tự động dung dịch desferrioxamine 10% trong 8 - 12 giờ.*

Nhìn chung, liều trung bình không quá 40 mg/kg/ngày cho đến khi ngừng tăng trưởng. Liều thường sử dụng 20 – 40 mg/kg cho trẻ em, 50 – 60 mg/kg cho người lớn, truyền trong 8 – 12 giờ, ít nhất 6 đêm trong 1 tuần. Để đạt cân bằng sắt âm, cần sử dụng liều desferrioxamine 50 mg/kg/ngày ít nhất

5 ngày trong tuần (Capellini, 2005). Những bệnh nhân ứ sắt mức độ nặng hoặc nguy cơ biến chứng tim mạch cần được điều trị đủ liều.

### Sử dụng desferrioxamine bolus dưới da

Nếu không có bơm tiêm truyền hay không thể dung nạp truyền trong 10 giờ, bolus nhanh dưới da có thể dùng với điều kiện bệnh nhân không có nguy cơ về bệnh lý tim mạch. Một nghiên cứu ngẫu nhiên cho thấy ferritin huyết thanh và nồng độ sắt ở gan có thể được kiểm soát hiệu quả tương tự như nhau khi sử dụng tổng liều tương đương 45 mg/kg/ngày x 5 ngày mỗi tuần bằng 2 liều tiêm dưới da nhanh hoặc truyền dưới da trong 10 giờ vào ban đêm (Yarali, 2006).

### Điều chỉnh liều

Khi nồng độ ferritin huyết thanh thấp, cần giảm liều desferrioxamine và phải theo dõi độc tính liên quan đến desferrioxamine cẩn thận. Việc giảm liều dựa theo chỉ số điều trị sau (xem Hình 4) (Porter, 1989):

Hình 4: Chỉ số điều trị

Chỉ số điều trị =  
**liều trung bình mỗi ngày \* (mg/kg)**  
**/ ferritin (µg/l)**

Mục tiêu là giữ chỉ số luôn < 0,025  
\* Liều trung bình mỗi ngày = liều thực tế  
nhận được ở mỗi lần tiêm truyền x số liều  
dùng trong một tuần/7

Mặc dù chỉ số này là một công cụ giá trị để bảo vệ bệnh nhân không bị điều trị thải sắt quá mức, nó cũng phải để thay thế cho việc theo dõi sát lâm sàng.

Nồng độ sắt ở gan (qua sinh thiết, SQUID hoặc MRI) gần đây được ưa chuộng sử dụng

như là một chỉ số thay thế đáng tin cậy so với ferritin huyết thanh (xem dưới đây). Để tránh lãng phí trong điều trị bằng một thuốc đắt tiền như desferrioxamine, liều lượng cần điều chỉnh sao cho sử dụng trọn lọ thuốc (500 mg hoặc 2 g), lựa chọn liều lượng giữa số lọ thuốc tối đa và tối thiểu để có được liều trung bình mỗi ngày mong muốn.

### Khi nào bắt đầu sử dụng desferrioxamine

Trong thalassemia thể nặng, điều trị cần được bắt đầu ngay khi truyền máu gây ứ sắt làm tổn thương các cơ quan. Thời điểm quyết định điều trị vẫn chưa được xác định chính thức nhưng thực tế lâm sàng bắt đầu điều trị sau 10 – 20 lần truyền máu hay khi ferritin huyết thanh tăng trên 1000 µg/l. Nếu điều trị thải sắt bắt đầu trước 3 tuổi, cần phải theo dõi, đánh giá sự tăng trưởng và phát triển của xương, song song với việc giảm liều desferrioxamine.

Trong thalassemia thể trung gian, tỉ lệ ứ sắt rất thay đổi và sự liên quan giữa ferritin huyết thanh và lượng sắt trong cơ thể khác biệt so với trong thalassemia thể nặng. Nếu có thể, đánh giá nồng độ sắt ở gan là cần thiết trước khi bắt đầu điều trị để đánh giá lượng sắt trong cơ thể có vượt quá ngưỡng an toàn hay không (xem Hình 4).

**Sử dụng vitamin C:** Vitamin C làm tăng thải sắt bằng cách làm tăng gắn kết sắt với thuốc, nhưng khi dùng quá liều sẽ làm tăng độc tính của sắt. Khuyến cáo không nên bổ sung vitamin C > 2 – 3 mg/kg/ngày và phải dùng cùng lúc truyền desferrioxamine để thành phần sắt tự do phải được nhanh chóng thải ra ngoài cơ thể. Khi bệnh nhân bắt đầu điều trị desferrioxamine và được quyết định bổ sung vitamin C, vitamin C chỉ nên cho sau vài tuần điều trị.

### Sử dụng desferrioxamine trong thai kỳ:

Vấn đề này được đề cập chi tiết ở Chương 5: Quản Lý Sinh Sản và Thai Kỳ trong  $\beta$ -thalassemia. Desferrioxamine không được khuyến cáo sử dụng trừ trường hợp mẹ có nguy cơ bệnh tim mạch cao.

## Những vấn đề thực tế của tiêm truyền dưới da

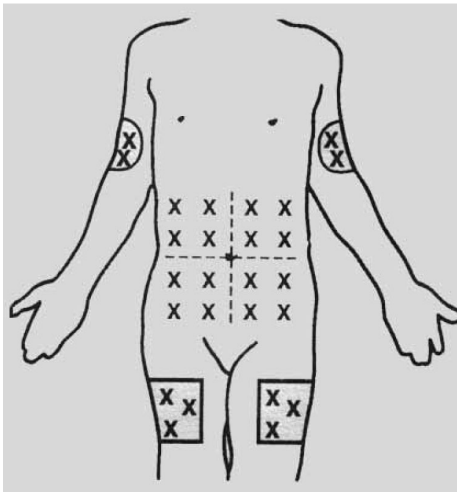
Để đạt hiệu quả tốt, việc sử dụng desferrioxamine thường xuyên là rất quan trọng, vì vậy cần tạo sự thoải mái và thuận lợi cho bệnh nhân khi sử dụng thuốc.

### Nồng độ truyền

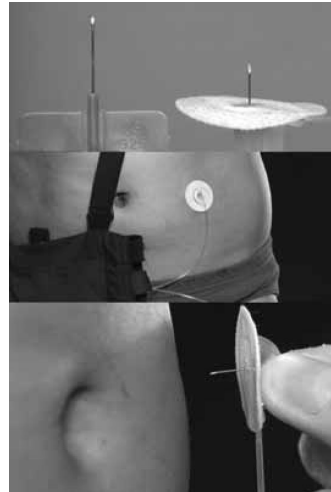
Nhà sản xuất khuyến cáo rằng mỗi lọ 500 mg desferrioxamine pha ít nhất 5 ml để đạt nồng độ 10%. Nồng độ cao hơn sẽ gia tăng nguy cơ phản ứng tại nơi truyền.

### Vị trí truyền

Tránh tiêm gần nơi mạch máu, thần kinh hoặc cơ quan quan trọng. Vị trí ở bụng thường là nơi tốt nhất để tiêm truyền. Tuy nhiên, do phản ứng tại chỗ như đỏ da, sưng nề, cần thay đổi vị trí tiêm. Một số trường hợp, tiêm ở vùng cơ delta hoặc mặt ngoài đùi là những vị trí bổ sung hoặc thay thế cũng rất hữu ích.



Hình 5: Luân phiên thay đổi vị trí truyền



Hình 6: Chích kim để truyền desferrioxamine

## Loại kim

Loại kim tốt nhất sẽ tùy theo từng bệnh nhân. Nhiều bệnh nhân thấy dễ chịu với kim cánh bướm số 25G hoặc nhỏ hơn, tiêm góc 45° so với bề mặt da. Đầu kim phải di động dễ dàng khi kim bị lắc. Một số trường hợp, bệnh nhân thích kim đâm thẳng góc với bề mặt da và cố định với băng keo (xem **Hình 6**). Mỗi bệnh nhân sẽ ưa chuộng mỗi cách và bác sĩ lâm sàng cần lựa chọn loại kim phù hợp cho họ để đạt tối đa sự tuân thủ điều trị.

## Loại máy bơm truyền

Hiện nay có nhiều loại máy bơm truyền. Những máy mới nhất gồm bơm có bóng với ưu điểm nhỏ, nhẹ và không gây tiếng động so với loại thế hệ trước. Đối với bệnh nhân cảm thấy bất tiện khi dùng desferrioxamine bằng cách rút, pha trộn và hòa tan thuốc thì đồ đẩy ống tiêm hoặc bóng bơm trước có thể có lợi. Một số bơm được thiết kế để theo dõi sự tuân thủ điều trị.

## Phản ứng tại chỗ

Phản ứng tại chỗ kéo dài có thể được hạn chế bằng cách thay đổi vị trí tiêm, giảm nồng độ tiêm, hoặc trong những trường hợp nặng có thể pha 5 – 10 mg hydrocortisone vào dung dịch truyền.

## Khuyến khích tuân thủ điều trị

**Việc tuân thủ điều trị quyết định tiên lượng bệnh.** Tuy nhiên, điều trị với desferrioxamine gây khó chịu, tốn thời gian và có thể gây đau. Biện pháp thực tế để đạt được sự tuân thủ điều trị là làm giảm phản ứng tại chỗ, sử dụng bộ truyền phù hợp nhất như đã đề cập ở trên. Tuy nhiên, điều đặc biệt quan trọng là sự ủng hộ từ gia đình và đội ngũ nhân viên y tế.

Mối quan hệ giữa thầy thuốc, bệnh nhân và cha mẹ giúp duy trì tuân thủ điều trị, thường xuyên trao đổi và ủng hộ là yếu tố rất quan trọng. Nguyên nhân làm giảm tuân thủ điều trị rất khác nhau. Trong một số trường hợp, cha mẹ không thể chấp nhận việc điều trị thải sắt mỗi ngày. Một số khác, tuân thủ điều trị trở nên khó khăn khi trẻ trưởng thành. Một người tuân thủ tốt trước kia có thể bây giờ trở nên ít tuân thủ khi những vấn đề khác trong cuộc sống hoặc căng thẳng trở thành gánh nặng (xem Chương 15: Hỗ Trợ Tâm Lý).

## Đánh giá tuân thủ điều trị

Không có phương pháp nào là tốt nhất để đánh giá sự tuân thủ điều trị. Một cách tiếp cận hiệu quả là hướng dẫn bệnh nhân ghi chú trên lịch mỗi lần truyền desferrioxamine trong suốt quá trình điều trị. Một số bơm truyền có thể ghi vô bộ nhớ các lần sử dụng thuốc. Một cách khác là yêu cầu bệnh nhân giữ lại những lọ thuốc đã sử dụng và trả về cho thầy thuốc.

## Truyền thuốc liên tục

Trong những trường hợp nguy cơ cao, truyền thuốc liên tục có lợi hơn truyền theo từng đợt do làm giảm nguy cơ tiếp xúc với thành phần sắt tự do có độc tính (sắt không kết hợp transferrin). Thành phần sắt tự do có độc tính sẽ xuất hiện trở lại trong vòng vài phút sau khi ngưng tiêm truyền tĩnh mạch liên tục. Đường dùng thuốc không quan trọng miễn là thuốc được truyền càng gần đạt 24 giờ càng tốt. Điều trị tăng cường bằng truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ thông qua hệ thống tiêm truyền tĩnh mạch cấy vào cơ thể (như hệ thống Port-a-cath) (Davis, 2000) hoặc tiêm dưới da đã được chứng minh đưa chức năng cơ tim trở lại bình thường, phục hồi tình trạng suy tim,

cải thiện thời gian T2\* cơ tim (Anderson, 2000) và kéo dài tuổi thọ miễn là điều trị được duy trì. Trong những trường hợp nguy cơ thấp hơn, khuyến khích bệnh nhân tuân thủ điều trị hoặc tăng liều cần được thực hiện trước khi chuyển sang điều trị liên tục 24 giờ.

### Cần nhắc điều trị tăng cường

Cần xem xét đến điều trị tăng cường trong 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

\* Nếu bất thường chỉ là ferritin hoặc nồng độ sắt ở gan tăng cao, có thể thử tăng liều desferrioxamine đến 50 – 60 mg/kg, tăng thời gian hoặc tăng số lần truyền.

*Khi kèm tổn thương tim mạch, cần điều trị tăng cường liên tục 24 giờ (hoặc kết hợp desferrioxamine và deferiprone, xem dưới đây) là điều cần thiết chứ không khuyến cáo tăng liều thuốc trong chế độ truyền quy ước 8 – 12 giờ.*

### Liều khuyến cáo

Liều tối thiểu 50 mg/kg/ngày và không quá 60 mg/kg/ngày được khuyến cáo trong chế độ truyền liên tục 24 giờ (Davis, 2000 và 2004). Một số bác sĩ lâm sàng dùng liều cao hơn, tuy nhiên liều cao không được chấp nhận vì tăng nguy cơ bị bệnh lý võng mạc. Bổ sung Vitamin C được khuyến cáo chỉ dùng khi rối loạn chức năng tim cấp tính ổn định và điều này thường chỉ xảy ra sau khi điều trị liên tục sau 3 tháng. Khi ferritin máu giảm, giảm liều cùng với chỉ số điều trị được ưa chuộng hơn so với giảm thời gian điều trị

### Quản lý các đường tiêm truyền tĩnh mạch đặt trong cơ thể

Nhiễm trùng và huyết khối catheter có thể xảy ra. Cần đảm bảo vô trùng trong quá trình truyền để ngừa nhiễm trùng do *Staphylococcus epidermidis* và *Staphylococcus aureus* mà một khi đã xảy ra thì rất khó loại trừ và thường cần đến tháo bỏ hệ thống tiêm truyền. Nguy cơ nhiễm trùng và huyết khối có lẽ gia tăng ở những nơi không có kinh nghiệm trong việc sử dụng các đường truyền đặt lưu dài ngày trong cơ thể. Điều trị dự phòng kháng đông được khuyến cáo sử dụng vì huyết khối catheter xảy ra tương đối phổ biến trong thalassemia thể nặng. Do huyết khối có thể xảy ra ở đầu catheter, nếu được nên tránh đặt đầu catheter ở tâm nhĩ phải.

### Truyền tĩnh mạch desferrioxamine và truyền máu

Đây là cách điều trị bổ sung cho phương pháp điều trị quy ước (nghĩa là 1g truyền trong 4 giờ cùng với truyền máu) nhưng hiệu quả đối với cân bằng sắt rất giới hạn. Cần chú ý đặc biệt tránh vô ý tiêm tĩnh mạch trực tiếp vì desferrioxamine tập trung



ở khoảng chết của đường truyền. Sử dụng desferrioxamine và truyền máu cùng lúc có thể dẫn đến sai lệch khi lý giải những tác dụng phụ như sốt, hồng ban, phản ứng phản vệ, tụt huyết áp khi đang truyền máu. Desferrioxamine không bao giờ được đưa trực tiếp vào các chế phẩm máu.

---

## Deferiprone (Ferriprox<sup>®</sup>, Kelfer<sup>®</sup>, L1)

---

Deferiprone là thuốc thải sắt hấp thu qua đường tiêu hóa được bắt đầu thử nghiệm lâm sàng tại Anh vào những năm 1980. Thuốc được cấp giấy phép điều trị thalassemia lần đầu tiên tại Ấn Độ, sau đó là ở cộng đồng Châu Âu, những quốc gia khác ngoài Mỹ và Canada vào cuối những năm 1990.

### Dược lý

Ba phân tử deferiprone kết hợp với một nguyên tử sắt, hiệu quả kết hợp sắt sẽ giảm nên giảm nồng độ của sắt hoặc thuốc. Thuốc được chuyển hóa nhanh chóng và bất hoạt tại gan bởi quá trình glucuronine hóa tại một trong những vị trí kết hợp với sắt (Kontoghiorghes, 1998). Với liều lượng đang được sử dụng, khoảng 6% thuốc gắn với sắt trước khi chúng được chuyển hóa hoặc thải trừ (hiệu quả 6%). Không như desferrioxamine, sắt được bài tiết chủ yếu qua đường niệu.

### Bằng chứng về hiệu quả của deferiprone

Có nhiều báo cáo về hiệu quả của deferiprone. Đa số các nghiên cứu này không phải là thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng, nên khó so sánh với hiệu quả của desferrioxamine.

### Tác dụng trên ferritin huyết thanh

Bốn nghiên cứu ngẫu nhiên tiền cứu so sánh hiệu quả của deferiprone trên ferritin huyết thanh trong quá trình theo dõi (Maggio, 2002; Gomber, 2004; Pennell, 2006; Ha, 2006). Phân tích tổng hợp cho thấy giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê nồng độ ferritin sau 6 tháng đối với desferrioxamine (Gomber, 2004; Ha, 2006) và không có sự khác biệt giữa hai thuốc sau 12 tháng (Maggio, 2002; Pennell, 2006). Nhiều nghiên cứu đoàn hệ không ngẫu nhiên cho thấy tác dụng làm giảm ferritin huyết thanh khi dùng ba liều 75 mg/kg/ngày. Tác dụng ở liều trên hiệu quả hơn khi mức ferritin máu cao hơn. Trong những nghiên cứu này, bệnh nhân giảm ferritin huyết thanh đáng kể khi có ferritin trên 2.500 µg/L nhưng không có tác dụng khi dưới 2.500 µg/L.

### Tác dụng trên sắt ở gan

Bốn thử nghiệm lâm sàng đánh giá thay đổi nồng độ sắt ở gan (LIC: liver iron concentration) sau khoảng thời gian điều trị với deferiprone và desferrioxamine (Olivieri, 1997a; Maggio, 2002; Pennell, 2006; Ha, 2006). Một nghiên cứu cho kết quả ở thời điểm 33 tháng, LIC tăng 5 mg/g trọng lượng khô khi dùng deferiprone (n=18) so với chỉ tăng 1 mg/g trọng lượng khô khi dùng desferrioxamine (n=18) (Olivieri, 1997). Nghiên cứu thứ hai cho thấy ở thời điểm 30 tháng, LIC giảm ở mức độ trung bình trong cả hai nhóm dùng desferrioxamine (n=21) và nhóm dùng deferiprone (n=15) (Maggio, 2002). Nghiên cứu thứ ba cho thấy sau 1 năm LIC giảm 0,93 mg/g trọng lượng khô với deferiprone (n=27) so với LIC giảm 1,54 mg/g trọng lượng khô với desferrioxamine (n=30) (Pennell, 2006). Một nghiên cứu khác báo cáo giảm LIC ở thời điểm 6 tháng với cả deferiprone (6,6mg/g trọng lượng khô, n=6) và desferrioxamine (2,9 mg/g trọng



lượng khô, n=7). (Ha, 2006). Trong một nghiên cứu tiền cứu không nhóm chứng, khi sử dụng deferiprone, LIC tăng 28% sau 2 năm và 68% sau 3 năm điều trị (Fischer, 2003). Trong những nghiên cứu khác, sinh thiết gan được thực hiện sau nhiều năm điều trị deferiprone, LIC >15mg/g trọng lượng khô với những tỉ lệ khác nhau: 11% (Del Vecchio, 2002), 18% (Tondhury, 1998) và 58% (Hoffbrand và cs., 1998).

### **Ảnh hưởng trên chức năng tim mạch**

Nghiên cứu tiền cứu trong 1 năm cho thấy bệnh nhân với phân suất tống máu thất trái bình thường, deferiprone liều cao (92 mg/kg) cải thiện chức năng tim (Pennell, 2006). Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên khác trên 1 năm, không có sự khác biệt phân suất tống máu thất trái dùng deferiprone 75 mg/kg/ngày hoặc desferrioxamine (Maggio, 2002). Một nghiên cứu tiền cứu về ảnh hưởng của deferiprone đơn trị liệu trên bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái bất thường hoặc bệnh tim có triệu chứng, nhưng kết quả chưa được báo cáo.

### **Tác dụng trên sắt ở tim**

Tác dụng của deferiprone đơn trị liệu trên ứ sắt ở tim được báo cáo trong 2 nghiên cứu tiền cứu. Một nghiên cứu tìm thấy sự cải thiện T2\* có ý nghĩa sau 1 năm với deferiprone 92 mg/kg/ ngày. Bệnh nhân lúc bắt đầu thử nghiệm có T2\* từ 8 và 20 ms tăng trung bình từ 13 – 16,5 ms trong nhóm deferiprone và 13,3 – 14,4 ms trong nhóm desferrioxamine (Pennell, 2006). Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên khác sử dụng deferiprone và desferrioxamine ở liều chuẩn sau 1 năm, không có ghi nhận sự thay đổi về lượng sắt ở tim ở bất kỳ nhóm nào khi khảo sát bằng T2\* (Maggio, 2002).

### **Ảnh hưởng trên sự sống còn và biến chứng tim mạch**

Trong 6 nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên tiền cứu, tỉ lệ tử vong không được báo cáo với nhóm desferrioxamine. Trong khi đó, một nghiên cứu khác ghi nhận một trường hợp tử vong ở nhóm dùng deferiprone và không có tử vong ở nhóm dùng desferrioxamine. Trường hợp tử vong được cho là do biến chứng tim (Ha, 2006). Trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu ở những bệnh nhân được điều trị deferiprone và desferrioxamine, không có tử vong (n=157) trong nhóm sử dụng deferiprone so với nhóm điều trị desferrioxamine thì có (Borgna-Pignatti, 2006a), mặc dù một số thận trọng trong việc diễn giải kết quả đã được tác giả đưa ra. Trong nghiên cứu này, tác giả ghi nhận là không có các sự cố về tim mạch trong quãng thời gian theo dõi 750 bệnh nhân-năm dùng deferiprone ở hơn 150 bệnh nhân.

### **Tuân thủ điều trị với deferiprone**

Nghiên cứu so sánh về tuân thủ điều trị của deferiprone và desferrioxamine cho tỉ lệ lần lượt là 95% và 72% (Olivieri, 1990), trong khi đó nghiên cứu khác cho kết quả 94% và 93% (Pennell, 2006).

Hai điểm quan trọng được xem xét: (i) tuân thủ với bất kỳ điều trị nào trong nghiên cứu thường có khuynh hướng cho kết quả cao hơn so với thực tế. (ii) mặc dù tuân thủ với thuốc điều trị đường uống được cho là tốt hơn, nhưng không thể cho rằng việc đó là đương nhiên, do đó cần giám sát thường xuyên và hỗ trợ bệnh nhân như trong trường hợp dùng desferrioxamine.

---

## Tác dụng phụ của deferiprone

---

### **Giảm bạch cầu đa nhân trung tính, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu**

Tác dụng phụ nguy hiểm nhất và có thể gây tử vong của deferiprone là mất bạch cầu hạt (số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính  $< 500/\text{mm}^3$ ). Chứng mất bạch cầu hạt có thể xảy ra kèm giảm tiểu cầu hoặc chỉ giảm tiểu cầu đơn độc. Khởi điểm chứng mất bạch cầu hạt rất khác nhau, từ vài tháng đến 9 năm. Trong một nghiên cứu tiền cứu, theo dõi bạch cầu đa nhân trung tính mỗi tuần và ngưng sử dụng deferiprone khi số lượng dưới  $1.500/\text{mm}^3$ , chứng mất bạch cầu xảy ra trong 0,2/100 bệnh nhân-năm và giảm bạch cầu đa nhân trung tính ở mức độ nhẹ hơn (số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính  $500\text{-}1.500/\text{mm}^3$ ) xảy ra trong 2,8/100 bệnh nhân-năm (Cohen, 2000 và 2003). Gần đây, ở Châu Âu, một nghiên cứu ghi nhận 46 trường hợp bị chứng mất bạch cầu hạt trong đó 9 trường hợp tử vong (Swedish Orphan, cảnh báo an toàn, 2006). 5 trường hợp trong số này được dùng không đúng chỉ định và một số không được theo dõi bạch cầu hạt mỗi tuần. Từ đó, Swedish Orphan đưa ra một số khuyến cáo khi sử dụng deferiprone:

*Số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính cần được theo dõi ít nhất mỗi tuần và thường xuyên hơn nếu có dấu hiệu gợi ý nhiễm trùng; Cần tránh những điều trị kết hợp nào có ảnh hưởng đến số lượng bạch cầu; Nếu giảm bạch cầu đa nhân trung tính nặng hoặc chứng mất bạch*

*cầu hạt xảy ra, nên ngừng và không sử dụng thuốc lại, cần cân nhắc sử dụng GM-CSF trong trường hợp mất bạch cầu hạt; tránh sử dụng thuốc không đúng chỉ định.*

### **Triệu chứng đường tiêu hóa**

Nôn ói, thay đổi cảm giác thèm ăn (mất hoặc tăng) có thể xảy ra 3 – 24% trường hợp (Ceci 2002, Cohen và cs., 2000).

### **Ảnh hưởng trên gan**

Thay đổi men gan đã được ghi nhận. 1/4 trường hợp có ALT tăng gấp 2 lần so với giới hạn trên của bình thường (Cohen, 2000). Một nghiên cứu ngẫu nhiên tiền cứu cho thấy sự thay đổi của men gan không có ý nghĩa thống kê giữa desferrioxamine và deferiprone (Pennel, 2006). Một nghiên cứu mô tả cho thấy xơ hóa xảy ra  $> 3$  năm điều trị nhưng trong những nghiên cứu khác không ghi nhận (Tondury, 1998; Hoffbrand, 1998; Wanless, 2002). Một nghiên cứu ngẫu nhiên tiền cứu khác đánh giá tiến trình dẫn đến xơ hóa khi sử dụng deferiprone trong vòng 1 năm cho thấy không có sự khác biệt so với desferrioxamine với cùng thời gian theo dõi và cũng không có khác biệt về xét nghiệm chức năng gan (Maggio, 2002).

### **Bệnh lý khớp**

Tần suất mắc bệnh khớp thay đổi khác nhau tùy theo nghiên cứu., từ 4,5% lúc 1 năm đến 15% sau 4 năm trong nghiên cứu trên chủ yếu những người Châu Âu và 33 – 44% trong một nghiên cứu ở Ấn Độ (Agarwal và cs., 1992; Choudhry và cs., 2004). Hiện vẫn chưa rõ sự khác biệt này có phải do bị ảnh hưởng bởi môi trường, di truyền hoặc sự khác biệt về mức độ ứ sắt giữa các mẫu nghiên cứu vào thời điểm bắt đầu điều trị.

Triệu chứng thay đổi từ viêm khớp nhẹ không tiến triển, đặc biệt ở gối, đáp ứng với thuốc kháng viêm không steroid cho đến những trường hợp tổn thương phá hủy khớp (hiếm gặp) và có thể vẫn diễn tiến mặc dù đã ngưng điều trị. Tổn thương ở các khớp khác như cổ tay, khuỷu tay, mắt cá và viêm hoại tử khớp háng do thiếu máu nuôi cũng đã được ghi nhận.

***Cần ngưng điều trị khi triệu chứng ở khớp vẫn tiến triển dù cho đã giảm liều deferiprone và không đáp ứng với NSAIDs.***

### **Triệu chứng thần kinh**

Biến chứng thần kinh thường rất hiếm và có liên quan đến quá liều thuốc. Các triệu chứng thần kinh bao gồm: thay đổi nhận thức, rung giật nhãn cầu, rối loạn dáng đi, mất sự điều hòa cử động, rối loạn trương lực cơ và giảm những kỹ năng tâm thần vận động. Các triệu chứng này cải thiện khi ngưng điều trị.

### **Ảnh hưởng trên mắt và tai**

Đã có một số báo cáo lẻ tẻ về mất thị lực (ám điểm trung tâm). Mù được báo cáo trong một số trường hợp. Một nghiên cứu cũng ghi nhận có giảm thính lực sau khi chuyển từ desferrioxamine sang deferiprone (Chiodo, 1997). Vì vậy, cần theo dõi dấu hiệu thần kinh trung ương, chức năng thính giác, thị giác trên bệnh nhân điều trị deferiprone.

### **Những ảnh hưởng khác**

Thiếu kẽm trong quá trình điều trị deferiprone xảy ra trên một số trường hợp, đặc biệt là bệnh nhân tiểu đường.

***Do có nhiều ảnh hưởng ngoài ý muốn, 20 – 30% bệnh nhân không thể chịu đựng được việc điều trị deferiprone kéo dài (Hoffbrand, 1998).***

### **Tần suất của các tác dụng phụ so với desferrioxamine**

Tác dụng phụ được báo cáo trong 4 nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh giữa desferrioxamine và deferiprone. Một nghiên cứu so sánh cho thấy tác dụng phụ xảy ra với deferiprone (34%) gấp 2 lần so với desferrioxamine (15%) có ý nghĩa thống kê nhưng không có sự khác biệt về tác dụng phụ khi ngưng điều trị tạm thời hoặc hoàn toàn (Maggio, 2002).

### **Thai kỳ**

Deferiprone gây quái thai ở động vật và không nên dùng cho phụ nữ mong muốn có thai. Phụ nữ và đàn ông trong độ tuổi hoạt động tình dục có khả năng thụ thai khi sử dụng deferiprone cần áp dụng biện pháp ngừa thai.

### **Chế độ điều trị deferiprone được khuyến cáo**

Theo Cơ quan cấp bằng chính thức Châu Âu (EMA: Cơ quan đánh giá các sản phẩm y tế), desferirone được xem là thuốc lựa chọn thứ hai để thải sắt cho các bệnh nhân không thể sử dụng desferrioxamine hoặc dùng desferrioxamine không hiệu quả.

### **Liều chuẩn và số lần sử dụng**

Liều deferiprone mỗi ngày được đánh giá cẩn thận từ trước đến nay là 75 mg/kg/ngày, chia 3 lần. Ở Châu Âu, thuốc được cho phép sử dụng đến 100 mg/kg/ngày nhưng

thông tin nghiên cứu về liều điều trị này còn giới hạn. Liều điều trị cơ bản deferiprone 75 mg/kg/ngày chia 3 lần được khuyến cáo.

### **Tăng liều bậc thang deferiprone**

Ít nhất có một nghiên cứu tiền cứu sử dụng liều 100 mg/kg/ngày mà không thấy làm tăng tác dụng phụ (Pennell, 2006). Đơn trị liệu liều cao deferiprone chưa được đánh giá qua các nghiên cứu tiền cứu về tính an toàn và hiệu quả đối với những bệnh nhân có chức năng tim bất thường. Nhóm bệnh nhân này được khuyến cáo điều trị kết hợp desferrioxamine và deferiprone (xem dưới đây) hoặc điều trị tăng cường với desferrioxamine truyền liên tục 24 giờ.

### **Tuổi bắt đầu điều trị**

Mặc dù có những báo cáo hồi cứu về sử dụng thuốc ở trẻ em, hiệu quả và tính an toàn của thuốc chưa được đánh giá một cách chính thức ở trẻ < 10 tuổi.

### **Dùng vitamin C**

Hiệu quả của vitamin C trong thải sắt bằng deferiprone không rõ và không được khuyến cáo.

### **Theo dõi tính an toàn**

Kiểm tra huyết đồ mỗi tuần rất cần thiết trong suốt quá trình điều trị để phát hiện sớm tình trạng giảm bạch cầu và ngưng sử dụng thuốc trước khi có nhiễm trùng nặng. Khi giảm bạch cầu hạt nặng hoặc chứng mất bạch cầu hạt xuất hiện, chống chỉ định sử dụng thuốc trở lại. Những báo cáo gần đây về 8 trường hợp tử vong do chứng mất bạch cầu hạt ở châu Âu, như đã nêu ở trên, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi sát huyết đồ trong suốt quá trình điều trị.

---

## **Điều trị kết hợp Desferrioxamine và Deferiprone**

---

Các nhà lâm sàng đã sử dụng nhiều cách kết hợp giữa deferiprone và desferrioxamine, cả trong các thử nghiệm lẫn trong điều trị căn bản, thường là khi gặp thất bại với đơn trị liệu bằng deferiprone hoặc desferrioxamine hay do tác dụng phụ.

### **Dược lý**

Theo nguyên tắc, ta có thể sử dụng các thuốc cùng lúc hoặc nối tiếp nhau. Có sự khác biệt đáng kể trong cách điều trị nối tiếp. Một số nhà nghiên cứu đã sử dụng thuật ngữ: “Điều trị luân phiên” để chỉ sự sử dụng hai thuốc ở các ngày xen kẽ nhau, còn thuật ngữ “điều trị tiếp nối” nghĩa là desferrioxamine dùng vào ban đêm, còn deferiprone dùng ban ngày. Trong thực tế, các chế độ điều trị có thể vừa bao gồm kiểu “tiếp nối” và kiểu “luân phiên”, ví dụ như desferrioxamine dùng 3 lần/tuần (cách nhau mỗi đêm) và deferiprone thì dùng mỗi ngày. Phần lớn cách thức điều trị có khuynh hướng dùng deferiprone mỗi ngày ở liều chuẩn kết hợp và kết hợp desferrioxamine với số lần và liều dùng thay đổi.

Dược động học của sự kết hợp các thuốc thải sắt có thể khác nhau cơ bản tùy thuộc vào thuốc ở trong tế bào hay huyết tương cùng lúc. Bằng cách dùng desferrioxamine ban đêm và deferiprone ban ngày (kiểu nối tiếp), thải sắt có thể liên tục trong 24 giờ (cũng giống như truyền desferrioxamine suốt 24 giờ hay deferasirox một lần mỗi

ngày) (để biết thêm về deferasirox (Exaje), xem dưới đây). Phương pháp này có lợi về mặt lý thuyết ở chỗ bảo vệ cơ thể suốt 24 giờ khỏi sắt tự do (hoạt động oxy hóa khử) (Cabantchik, 2005). Nếu thuốc được dùng cùng một lúc, chúng có thể tương tác vào quá trình di chuyển của sắt, làm tăng thêm tác dụng thải sắt từ tế bào hoặc huyết tương do đó tăng hiệu quả thải sắt. Tuy nhiên, sử dụng kiểu này cũng có thể làm tăng tình trạng ngộ độc liên quan đến thuốc.

Nói tóm lại, sử dụng cùng lúc những thuốc này vẫn chưa được kiểm chứng trên số lượng lớn bệnh nhân để cho phép đưa ra những khuyến cáo chắc chắn dựa trên chứng cứ về hiệu quả và mức độ an toàn.

Tuy nhiên, những dữ kiện từ một số nghiên cứu tiền cứu cho thấy rằng sử dụng nối tiếp hay luân phiên có thể thực hiện để kiểm soát và cải thiện tình trạng ứ sắt ở tim.

## Chứng cứ về hiệu quả điều trị phối hợp

### Hiệu quả của liệu pháp điều trị nối tiếp trên nồng độ sắt huyết thanh

Bốn nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh nồng độ ferritin huyết thanh ở những bệnh nhân được điều trị phối hợp với những bệnh nhân đơn trị liệu. Một nghiên cứu (Mourad, 2003) cho thấy nồng độ ferritin huyết thanh giảm sau 5 ngày đơn trị liệu với desferrioxamine (n=11) cũng tương tự như sử dụng desferrioxamine 2 đêm kèm 7 ngày deferiprone ở liều 75 mg/kg/ngày (n=14). Một nghiên cứu ngẫu nhiên khác, trên 30 bệnh nhân và ba cách điều trị khác nhau (Gomber và cs., 2004), cho thấy nồng độ ferritin huyết thanh giảm nhiều

nhất sau 5 đêm sử dụng desferrioxamine, mặc dù không có sự khác biệt đáng kể với cách điều trị phối hợp desferrioxamine 2 đêm/tuần và deferiprone 7 ngày/tuần. Một nghiên cứu ngẫu nhiên thứ ba trên 60 bệnh nhân (Galanello, 2006) cho thấy không có sự khác biệt về giảm nồng độ ferritin huyết thanh ở những bệnh nhân ngẫu nhiên được điều trị phối hợp (2 ngày desferrioxamine liều 33 mg/kg và 7 ngày deferiprone liều 75 mg/kg) so với desferrioxamine 5 đêm/tuần liều 33 mg/kg.

Tổng hợp lại, những nghiên cứu trên cho thấy nồng độ ferritin có thể được kiểm soát với liều nhỏ tương đối desferrioxamine 2 lần/tuần kết hợp với deferiprone liều chuẩn 75 mg/kg/ngày. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mới đây trên 65 bệnh nhân (Tanner, 2007), nồng độ ferritin huyết thanh giảm nhiều hơn khi điều trị phối hợp (desferrioxamine 5 ngày/tuần và deferiprone 7 ngày/tuần) so với đơn trị liệu chuẩn desferrioxamine (liều 40 mg/kg/ngày x 5 ngày/tuần).

### Hiệu quả của liệu pháp điều trị nối tiếp trên nồng độ sắt trong gan

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đánh giá hiệu quả trên nồng độ sắt trong gan khi điều trị phối hợp so với đơn trị liệu desferrioxamine (n=60), cho thấy đạt được mục tiêu điều trị nồng độ sắt ở gan < 7 mg/g trọng lượng khô ở cả hai nhóm (Galanello 2006). Một nghiên cứu ngẫu nhiên tiền cứu khác so sánh hiệu quả của đơn trị liệu desferrioxamine tiêm dưới da 5 lần/tuần và deferiprone hàng ngày liều 75 mg/kg/ngày hay deferiprone 75 mg/kg/ngày phối hợp desferrioxamine 2 lần/tuần cho thấy nồng độ sắt trong gan giảm nhiều nhất ở nhóm đơn trị liệu với desferrioxamine và thấp nhất ở nhóm đơn trị liệu deferiprone, còn ở nhóm điều trị phối hợp thì nồng độ

sắt trong gan giảm mức độ trung bình (Aydinok 2005). Một nghiên cứu ngẫu nhiên khác so sánh deferiprone phối hợp desferrioxamine dùng 5 lần/tuần với đơn trị liệu desferrioxamine 5 lần/tuần (n=65) cho thấy hiệu quả cải thiện T2\* gan (như một chỉ số đo nồng độ sắt trong gan) nhiều hơn ở nhóm dùng cách điều trị phối hợp (Tanner, 2007).

### **Hiệu quả của liệu pháp điều trị nối tiếp trên chức năng tim**

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng ở 65 bệnh nhân vừa nêu trên (Tanner, 2007), phân suất tổng máu thất trái > 56% trước khi điều trị và cải thiện khoảng 2,5% trong nhóm điều trị phối hợp và 0,5% trong nhóm đơn trị liệu desferrioxamine. Hai nghiên cứu mô tả cũng cho thấy sự thay đổi chức năng tim khi điều trị phối hợp. Trên 79 bệnh nhân được điều trị với liệu trình desferrioxamine khác nhau phối hợp deferiprone liều 75 mg/kg 7 ngày/tuần trong khoảng thời gian khác nhau, có sự cải thiện phân suất tổng máu thất trái trên siêu âm tim (Origa, 2005). Một nghiên cứu mô tả trên 42 bệnh nhân được sử dụng liệu pháp điều trị nối tiếp trong hơn 3-4 năm với deferiprone 75 mg/kg/ngày và desferrioxamine 2-6 ngày/tuần cho thấy phân suất rút ngắn thất trái có cải thiện (Kattamis, 2006).

### **Hiệu quả của liệu pháp điều trị nối tiếp trên nồng độ sắt ở tim**

Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 65 bệnh nhân ứ sắt mức độ trung bình (T2\* 8-20 ms) so sánh sự thay đổi T2\* cơ tim ở nhóm bệnh nhân điều trị phối hợp deferiprone 75 mg/kg 7 ngày/tuần và desferrioxamine 5 ngày/tuần với những bệnh nhân được điều trị chuẩn desferrioxamine 5 ngày/tuần (Tanner,

2007). T2\* cải thiện ở cả hai nhóm nhưng cao hơn có ý nghĩa (6 ms) trong nhóm điều trị phối hợp so với nhóm đơn trị liệu desferrioxamine (3 ms). Trong một nghiên cứu mô tả, T2\* của tim cải thiện với điều trị phối hợp (Kattamis, 2006).

### **Mức độ an toàn khi điều trị phối hợp**

Những dữ kiện về mức độ an toàn khi điều trị phối hợp rất hạn chế. Một phân tích meta-analysis về tỉ lệ mất bạch cầu hạt khi điều trị phối hợp so với đơn trị liệu deferiprone cho thấy nguy cơ có thể tăng nhiều lần, mặc dù số lượng bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để đánh giá thì rất ít (Macklin, IND trình cho FDA 2004). Tần suất mất bạch cầu hạt xảy ra nhiều nhất ở những bệnh nhân sử dụng các loại thuốc cùng lúc. Một nghiên cứu tiền cứu được báo cáo mới đây ghi nhận một trường hợp mất bạch cầu hạt và hai trường hợp giảm bạch cầu hạt xảy ra tại thời điểm 1 năm ở nhóm điều trị phối hợp gồm 32 bệnh nhân (Tanner 2007), trong khi đó không có sự gia tăng tần suất bệnh khớp trong cùng nhóm bệnh nhân này.

### **Kết luận và những chế độ điều trị có thể áp dụng**

*Những nghiên cứu đáng quan tâm trên cho thấy một số biện pháp phối hợp có thể kiểm soát được tình trạng ứ sắt ở gan và tim trong trường hợp đơn trị liệu không đạt được kết quả mong muốn. Nói chung, nếu bệnh nhân không đáp ứng tốt với đơn trị liệu thì nên điều trị phối hợp (giống như điều trị tăng cường với ít nhất*

*50mg/kg/ngày desferrioxamine trong nhiều giờ trong ngày như đã nói ở trên). Đối với những bệnh nhân có nồng độ sắt ở tim rất cao hay rối loạn chức năng tim thì khuyến cáo chế độ điều trị 24 giờ liên tục desferrioxamine phối hợp deferiprone mỗi ngày.*

## **Deferasirox (Exjade)**

Deferasirox được phát triển bởi hãng dược phẩm Novartis dùng bằng đường uống 1 lần trong ngày, đơn trị liệu trong điều trị ứ sắt do truyền máu. Thuốc này được chứng nhận là thuốc đơn trị liệu đầu tay cho bệnh nhân thalassemia thể nặng ở hơn 70 quốc gia trên thế giới, bao gồm Mỹ (2005), Châu Âu (2006). Thời gian theo dõi trung bình trong những nghiên cứu tiền cứu trên cơ mẫu lớn là 3 năm tính đến thời điểm cuốn sách này được viết.

### **Dược lý**

Đây là thuốc thải sắt đường uống, với hai phân tử kết hợp với một nguyên tử sắt. Thuốc tan trong nước (hay nước táo), sử dụng một chiếc thìa không phải bằng kim loại để khuấy, dùng 1 lần trong ngày và tốt nhất là trước khi ăn. Những nghiên cứu về cân bằng chuyển hóa sắt cho thấy sắt có thể bị thải phần lớn qua phân, với < 0,1% thuốc thải trừ qua nước tiểu (Nisbet-Brown, 2003). Chuyển hóa xảy ra chủ yếu là thông qua quá trình glucuronin hóa ở gan. Do thời gian bán hủy trong huyết tương dài (9-11 giờ), thuốc được dùng một lần trong ngày và có hiệu quả suốt 24 giờ trên sắt

dạng không bền vững trong huyết tương (Nisbet-Brown, 2003; Galanello, 2003). Hiệu quả thải sắt đạt 28% với khoảng liều sử dụng và lượng sắt ứ.

### **Chứng cứ về hiệu quả của**

#### **Deferasirox**

Deferasirox đã trải qua những đánh giá tiền lâm sàng, lâm sàng bao gồm những nghiên cứu ngẫu nhiên tiền cứu lớn trên 1.000 bệnh nhân để khảo sát tính hiệu quả, an toàn và liệu có đáp ứng điều trị. Hiện tại, đã có chứng cứ về hiệu quả của thuốc đối với ferritin huyết thanh và sắt trong gan.

### **Tác dụng của liều lượng thuốc trên nồng độ ferritin huyết thanh**

Hiệu quả thải sắt phụ thuộc liều điều trị đã được nhiều nghiên cứu nhận xét. (Cappellini, 2006; Piga, 2006). Một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên so sánh hiệu quả trong thalassemia thể nặng của deferasirox trên 296 bệnh nhân và desferrioxamine trên 290 bệnh nhân cho thấy deferasirox 20 mg/kg/ngày mỗi ngày ổn định nồng độ ferritin huyết thanh khoảng 2.000 µg/L. Ở liều 30 mg/kg, nồng độ ferritin huyết thanh giảm ở mức trung bình khoảng 1.249 µg/L sau 1 năm (Cappellini, 2006). Phân tích diễn tiến lâu dài hơn của ferritin cho thấy tỉ lệ bệnh nhân có ferritin < 1.000 µg/L và < 2.500 µg/L giảm dần theo thời gian (Porter, 2006).

### **Tác dụng của liều lượng thuốc trên nồng độ sắt trong gan và cân bằng sắt**

Trong cùng một nghiên cứu tiền cứu, cân bằng sắt đạt được ở liều 20 mg/kg/ngày, với nồng độ sắt trong gan trung bình hằng định trong 1 năm (Cappellini, 2006). Cân



bằng sắt âm tính đạt được ở liều 30 mg/kg/ngày, trong khi nồng độ sắt trong gan trung bình giảm bớt 8,9 mg/g trọng lượng khô (tương đương với giảm nồng độ sắt trong cơ thể xuống bớt 94 mg/kg trọng lượng cơ thể) trong 1 năm. Đây là khuynh hướng trung bình và khi phân tích sâu hơn nữa ta thấy rằng tần suất truyền máu ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị (Cohen, 2005). Do vậy đối với những bệnh nhân được truyền máu nhiều hay ít (xem **Bảng 7**), liều trung bình cần thiết để đạt được cân bằng sắt được điều chỉnh phù hợp cao hơn hay thấp hơn 20 mg/kg/ngày (Cohen, 2005). Vài bệnh nhân vẫn sẽ còn thất bại không đạt được cân bằng sắt âm tính ở liều deferasirox 30 mg/kg/ngày, và những nghiên cứu hiện đang trên đường đánh giá hiệu quả và mức độ an toàn ở liều cao hơn.

Sự giảm nồng độ sắt trong gan nhiều hơn xảy ra ở trẻ dưới 6 tuổi, mặc dù liều trung bình sử dụng là 21,9 mg/kg. Mặc dù vậy, những bệnh nhân này có mức thu nhận sắt trung bình do truyền máu cao nhất.

### Hiệu quả trên sắt ở tim và chức năng tim

Hiệu quả của deferasirox trên chức năng tim và lượng sắt ước lượng ở tim không được đánh giá chính thức trong quá trình đăng ký sử dụng thuốc, và những nghiên cứu tiền cứu chính thức trên chức năng tim và nồng độ sắt ở tim đang được thực hiện. Phân tích hồi cứu về ảnh hưởng trên T2\* cơ tim sau 1 và 2 năm điều trị cho thấy con số này có thể được cải thiện ở một tỉ lệ đáng kể bệnh nhân có giá trị T2\* bất thường trước đó (Porter, 2005). Những bệnh nhân phân suất tổng máu thất trái bình thường cho thấy không có sự thay đổi ở số đo này sau 1 năm (Porter, 2005).

### Tác dụng phụ của deferasirox

#### Trên đường tiêu hóa

Rối loạn tiêu hóa nhẹ, và thoáng qua, xảy ra ở 15% bệnh nhân và bao gồm đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và táo bón, kéo

Tần số truyền máu	% bệnh nhân	Thay đổi LIC *với liều 20 mg/kg	Thay đổi LIC *với liều 30 mg/kg
Thấp (< 0,3 mg/kg/ngày)	24%	-4	-9,5
Trung bình (0,3-0,5 mg/kg/ngày)	59%	-2	-9,0
Cao (> 0,5 mg/kg/ngày)	17%	+ 1,8	-4,0

\* tính bằng mg/g trọng lượng khô

**Bảng 7:** Liên quan giữa số lần truyền máu và nồng độ sắt ở gan (LIC)



dài ít hơn 8 ngày. Những triệu chứng này hiếm khi cần phải điều chỉnh liều hoặc ngưng thuốc.

### Phát ban

Phát ban xảy ra ở 11% bệnh nhân, thường ngứa, dạng dát sần, và toàn thân, nhưng đôi khi chỉ giới hạn ở lòng bàn tay, lòng bàn chân. Trường hợp điển hình ban thường xuất hiện trong vòng 2 tuần đầu điều trị. Chỉ có một số ít bệnh nhân cần phải ngưng điều trị hẳn, ban nhẹ thì thường tự khỏi và không cần phải giảm liều.

### Tăng creatinine máu

Tăng creatinine máu  $\geq 30\%$  trong ít nhất hai bài viết liên tiếp được thấy ở 38% bệnh nhân dùng deferasirox, gặp nhiều nhất là ở liều 20 và 30 mg/kg/ngày (Cappellini, 2006). Sự tăng này thường thoáng qua và nói chung trong giới hạn bình thường, không bao giờ vượt quá hai lần giới hạn trên của mức creatinine bình thường và thường gặp hơn ở những bệnh nhân có nồng độ sắt trong gan và ferritin huyết thanh giảm ngoạn mục. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, dự định giảm liều 33-50% nếu creatinine huyết thanh tăng ít nhất 2 lần liên tiếp trên 33% bình thường. Vì creatinine có thể tự trở về bình thường trong một số trường hợp nên chỉ cần giảm liều trong ít trường hợp (13%). Khoảng 25% những trường hợp này, creatinine sau đó trở về bình thường, những trường hợp còn lại creatinine vẫn duy trì ổn định ở mức giữa bình thường và mức tăng tối đa trước khi giảm liều. Theo dõi trong vòng 3 năm, không có trường hợp suy thận tiến triển nào được báo cáo khi sử dụng và chỉnh liều như trên. Những nghiên cứu về cơ chế tăng creatinine máu đang được thực hiện.

### Tác dụng trên gan

Nói chung ALT giảm song song với sự cải thiện LIC (Deugnier 2005). Hai trong số 296 bệnh nhân có tăng ALT hơn 2 lần giới hạn trên của mức bình thường trong khi sử dụng deferasirox 1 năm và được cho là do thuốc.

### Các tác dụng khác

Không có trường hợp mất bạch cầu hạt, bệnh khớp hay chàm phát triển nào liên quan đến việc sử dụng thuốc. Một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên trong 1 năm so sánh 296 bệnh nhân dùng deferasirox với 290 bệnh nhân dùng desferrioxamine, các tác dụng phụ như điếc hay giảm thính lực gặp ở 8 bệnh nhân dùng deferasirox và 7 bệnh nhân dùng desferrioxamine. Đục thủy tinh thể gặp ở 2 bệnh nhân dùng deferasirox và 5 bệnh nhân dùng desferrioxamine (Cappellini, 2006).

### Những thuận lợi và ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống

Những nghiên cứu so sánh sự hài lòng và thuận tiện khi sử dụng deferasirox và desferrioxamine ở bệnh nhân thalassemia thể nặng cho thấy một tỉ lệ đáng kể ưa thích dùng deferasirox hơn (Cappellini, 2006). Có 6% bệnh nhân phải ngưng dùng deferasirox sau 1 năm so với 4% bệnh nhân ngưng dùng desferrioxamine (Cappellini, 2005) và 15% của deferiprone (Cohen, 2000). Dựa trên những bệnh nhân thalassemia đã được báo cáo ưa chuộng deferasirox hơn desferrioxamine, những dữ kiện về tuân thủ điều trị đối với desferrioxamine đã được công bố và khả năng xảy ra biến chứng của ứ sắt liên quan đến việc tuân thủ điều trị desferrioxamine, mức chi phí-hiệu quả trên đơn vị 1 năm sống có chất lượng (QALY) thu được là 4,1 trên mỗi bệnh nhân ở nhóm dùng desferrioxamine và 8,1 trên mỗi bệnh nhân ở nhóm dùng deferasirox

---

## Chế độ điều trị được khuyến cáo với deferasirox

---

### Liều khuyến cáo

Thuốc dùng đường uống, một lần/ngày, trước bữa ăn. Liều khởi đầu 20 mg/kg cho bệnh nhân thalassemia thể nặng (truyền máu từ 10-20 lần và đang được áp dụng chế độ truyền máu chuẩn với tốc độ sắt vào cơ thể từ 0,3-0,5 mg/kg/ngày). Những bệnh nhân nhập vào người lượng sắt do truyền máu cao hơn (> 0,5 mg/kg/ngày) hay ở những bệnh nhân nồng độ sắt trước đó quá cao, khi lâm sàng cần phải giảm ứ sắt: dùng liều 30 mg/kg/ngày. Những bệnh nhân có tốc độ nhập sắt thấp (< 0,3 mg/kg/ngày): dùng liều 10-15 mg/kg là đủ để kiểm soát lượng sắt.

### Tuổi bắt đầu điều trị

Những nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên về sử dụng deferasirox ở trẻ em khoảng 2 tuổi đã được thực hiện (Cappellini, 2006; Galanello, 2006).

*Giảm nồng độ sắt trong gan (LIC) gặp ở tất cả các nhóm tuổi và không có tác dụng phụ liên quan đến tuổi, đặc biệt, không có tác dụng phụ trên sự tăng trưởng, phát triển giới tính hay xương (Piga, 2006).*

Thuốc được chấp nhận ở trẻ em nhỏ tuổi. Theo những kiến thức hiện tại, tiêu chuẩn bắt đầu điều trị (nồng độ ferritin huyết thanh, tuổi, số lượng máu truyền) không khác biệt với desferrioxamine.

### Những chỉ định khác và chống chỉ định

Deferasirox chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận hay có biểu hiện giảm chức năng thận. Đối với bệnh nhân rối loạn chức năng tim đáng kể (Ví dụ: phân suất tống máu thất trái dưới mức bình thường), có rất ít kinh nghiệm lâm sàng và do đó không khuyến cáo điều trị ở những bệnh nhân suy tim hay chức năng thất trái xấu. Điều trị phối hợp deferasirox và một thuốc thải sắt khác chưa được đánh giá chính thức và do vậy hiện tại không được khuyến cáo. Thuốc không dùng cho phụ nữ có thai.

*Kinh nghiệm sử dụng ở những bệnh nhân tiền bệnh lý thận (creatinin trên mức bình thường) hiện chưa đủ để khuyến cáo sử dụng thuốc. Bởi vì thời gian theo dõi trung bình ở những nghiên cứu số liệu lớn là chỉ mới 3 năm cho đến thời điểm này, nên cảnh giác theo dõi những tác dụng phụ lâu dài có thể xảy ra.*

## Tóm tắt về Ứ Sắt và điều trị

- Có 1,08 mg sắt trong 1 ml hồng cầu nguyên chất (Hct 100%);
- Mức độ ứ sắt: thể tích hồng cầu  $\times$  1,08 (nhu cầu truyền máu hàng năm  $\times$  Hct bạch máu = thể tích hồng cầu). Trung bình có 200 mg sắt/bạch máu;
- Truyền máu theo khuyến cáo 100-200 ml/kg/năm tương đương với 116-232 mg sắt/kg/năm hay 0,32 – 0,64 mg/kg/ngày;
- Ferritin huyết thanh có liên quan đến lượng sắt trong cơ thể. Nếu cao, phải đánh giá xem:

(i) Ứ sắt;

(ii) Viêm;

(iii) Viêm gan và/hoặc

(iv) Tổn thương gan.

Nếu nồng độ ferritin huyết thanh thấp, phải đánh giá xem:

(i) Giảm lượng sắt trong cơ thể;

(ii) Thiếu vitamin C.

Trong thalassemia thể trung gian, ferritin đánh giá không đúng mức độ ứ sắt. Ferritin huyết thanh  $<$  2.500 mg/l có liên quan với nguy cơ thấp ứ sắt,  $<$  1.000 mg/l thì nguy cơ ít hơn;

- Khoảng LIC phản ánh mức độ nguy cơ:  
 Nguy cơ thấp:  $\leq$  1,8 mg/g trọng lượng khô;  
 Nguy cơ trung bình: 1,8-7 mg/g trọng lượng khô;  
 Nguy cơ cao: 7-15 mg/g trọng lượng khô;  
 Nguy cơ rất cao:  $\geq$  15 mg/g trọng lượng khô;  
 Tổng dự trữ sắt trong cơ thể:  $10,6 \times$  LIC (mg/g trọng lượng khô);  
 LIC được đo bằng:
  - a. Sinh thiết gan: chỉ định nếu nồng độ ferritin diễn tiến bất thường, nếu có viêm gan kèm theo hoặc đáp ứng không xác định đối với điều trị thải sắt hiện tại;
  - b. SQUID: không phổ biến;
  - c. MRI-R2.
- Nồng độ sắt ở tim được phản ánh bằng xét nghiệm chức năng tim và được đo bằng MRI T2\*;
- Sắt/nước tiểu: được dùng để theo dõi ảnh hưởng của liều desferrioxamine và deferiprone, thay đổi theo sự bài tiết mỗi ngày và
- Sắt không gắn kết với transferrin và sắt tự do không bền trong huyết tương - chưa được sử dụng thường quy.

## Desferrioxamine:

- Khởi đầu điều trị sau khi truyền máu 10-20 lần hay ferritin huyết thanh trên 1.000 $\mu$ g/l;
- Nếu trẻ dưới 3 tuổi: theo dõi chậm phát triển thể chất và xương;
- Chỉ số điều trị = liều trung bình mỗi ngày (mg/kg)/ferritin ( $\mu$ g/l) (Liều thực tế nhận được ở mỗi lần tiêm truyền x số liều dùng trong một tuần/7. Luôn giữ chỉ số điều trị < 0.025;
- Điều trị chuẩn: a) Tiêm dưới da trong 8-12 giờ, b) Dùng dung dịch desferrioxamine 10% (500 mg trong 5 ml) và c) Dùng bơm tiêm tự động;
- Liều chuẩn: a) Trẻ em: 20-40 mg/kg (không quá 40 mg/kg, đến khi hết tăng trưởng, b) Người lớn 50-60 mg/kg. Truyền 8-12 giờ, ít nhất 6 đêm/tuần;
- Đường dùng thay thế: tiêm dưới da, 2 lần/ngày, tổng liều: 45 mg/kg/ngày;
- Vitamin C: 2-3 mg/kg/ngày, đường uống, khi truyền;
- Phụ nữ có thai: desferrioxamine 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 một số trường hợp;
- Thải sắt tăng cường với desferrioxamine: truyền tĩnh mạch hoặc dưới da trong 24 giờ. Chỉ định:
  - a. Ferritin huyết thanh cao hằng định;
  - b. LIC > 15 mg/g trọng lượng khô;
  - c. Bệnh tim có triệu chứng;
  - d. Trước khi có thai và ghép tủy.Liều: 50mg/kg/ngày (có thể tới 60mg/kg/ngày)
- Catheter đặt lưu trong cơ thể: nguy cơ nhiễm trùng và huyết khối.

### Deferiprone:

- Liều chuẩn: 75 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều (tối đa 100 mg/kg/ngày nhưng hiện chưa có thông tin đầy đủ);
- Dùng cho trẻ trên 10 tuổi;
- Vitamin C không được khuyến cáo dùng chung;
- Kiểm tra công thức máu mỗi tuần (thường xuyên hơn nếu có dấu hiệu nhiễm trùng);
- Khi mang thai phải ngưng điều trị. Khuyến cáo những bệnh nhân còn hoạt động tình dục nên dùng biện pháp ngừa thai;

**ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP.** Những bệnh nhân đơn trị liệu với desferrioxamine hoặc deferiprone mà không kiểm soát được mức sắt trong cơ thể hoặc ứ sắt cơ tim hoặc có biểu hiện của bệnh tim quan trọng, phối hợp hai thuốc có thể giảm mức sắt ở cả gan và tim. Không có khuyến cáo nào ở thời điểm hiện tại về cách phối hợp nào là hiệu quả hơn.

**CHÚ Ý:** chứng mất bạch cầu hạt có thể xảy ra thường hơn khi điều trị phối hợp, đặc biệt khi dùng đồng thời.

### Deferasirox:

- Liều khuyến cáo:  
Liều khởi đầu: 20 mg/kg/ngày (Sau khi truyền máu 10-20 lần, lượng sắt nhập vào 0,3-0,5 mg/kg/ngày);  
Nếu có ứ sắt trước đó (hoặc lượng sắt nhập > 0,5 mg/kg/ngày), dùng liều 30 mg/kg/ngày; Nếu ứ sắt nhẹ (< 0,3 mg/kg/ngày), dùng liều thấp hơn có thể đủ để kiểm soát lượng sắt; Vài bệnh nhân vẫn sẽ còn thất bại không đạt được cân bằng sắt âm tính ở liều deferasirox 30 mg/kg/ngày, và những nghiên cứu hiện đang trên đường đánh giá hiệu quả và mức độ an toàn ở liều cao hơn;
- Đường dùng: Thuốc viên hòa tan trong nước (hay nước táo), sử dụng một chiếc thìa không phải bằng kim loại để khuấy. Dùng 1 lần/ngày, trước bữa ăn.
- Theo dõi liên tục
- Sử dụng ở trẻ > 2 tuổi (theo FDA Mỹ) và > 6 tuổi (theo EMEA Châu Âu)
- Chống chỉ định: bệnh nhân suy thận hay rối loạn chức năng thận đáng kể.
- Không dùng ở phụ nữ có thai.

# Biến Chứng Nội Tiết trong Bệnh Thalassemia Thể Nặng

# 4

**Những bất thường về nội tiết** là một trong số các biến chứng phổ biến của bệnh nhân thalassemia. Mặc dù đã áp dụng liệu pháp thải sắt sớm, nhưng những vấn đề như chậm phát triển giới tính, suy giảm khả năng sinh sản vẫn còn tồn tại. Việc xác định tần suất bệnh nhân thalassemia có biến chứng nội tiết là khó khăn do sự khác biệt trong độ tuổi ở lần thải sắt đầu tiên và việc tiếp tục cải thiện sự sống ở những bệnh nhân được thải sắt tốt.

Tỉ lệ tăng trưởng và biến chứng nội tiết của một quần thể gồm 3.871 bệnh nhân thalassemia ở 29 quốc gia được ghi nhận ở **Bảng 1** (De Sanctis, 2004)

## Sự Tăng Trưởng

Chậm tăng trưởng là biến chứng phổ biến ở bệnh nhân thalassemia thể nặng. Mô hình tăng trưởng tương đối bình thường cho đến khoảng 9-10 tuổi, tốc độ tăng trưởng bắt đầu chậm lại. Những yếu tố chính góp

phần kim hãm sự tăng trưởng ở bệnh nhân thalassemia thể nặng bao gồm thiếu máu mạn, ứ sắt do truyền máu, cường lách và nhiễm độc sắt khi thải (DeSanctis, 1991). Những yếu tố góp phần khác như suy giáp, suy tuyến sinh dục, thiếu kích thích tố tăng trưởng, thiếu kẽm, bệnh gan mạn, suy dinh dưỡng và những sang chấn tâm lý.

### Chẩn đoán và phân tích

Việc chẩn đoán đòi hỏi sự đánh giá lâm sàng kỹ lưỡng để xác định:

- **Tốc độ tăng trưởng chậm:** vận tốc tăng trưởng tính theo cm/năm dưới 1 độ lệch chuẩn theo tuổi và giới tính (dựa vào biểu đồ tốc độ tăng trưởng).
- **Lùn:** chiều cao dưới bách phân vị thứ 3 theo tuổi và giới tính (theo biểu đồ tăng trưởng quốc gia) (xem **Phụ lục A**)
- **Có dấu hiệu thiếu hormon tuyến yên** (như gonadotrophins)
- **Những nguyên nhân có thể khác của chậm tăng trưởng.**

		Số bệnh nhân	%
Lùn	Nam	664	31,1
	Nữ	513	30,5
Suy giáp nguyên phát	Nam	60	2,8
	Nữ	64	3,8
Tiểu đường phụ thuộc insulin	Nam	75	3,5
	Nữ	46	2,7
Bất dung nạp glucose	Nam	109	5,1
	Nữ	136	8
Suy cận giáp	Nam	40	6,5
	Nữ	125	7,4
Suy sinh dục	Nam	353	43,3
	Nữ	243	37,7
Thiếu hormon tăng trưởng	Nam	53	7,1
	Nữ	148	8,8

Dựa theo quần thể 3.817 bệnh nhân thalassemia ở 29 quốc gia khác nhau

**Bảng 1:** Sự tăng trưởng và biến chứng nội tiết ở bệnh nhân thalassemia

**Việc thăm khám bệnh nhi bị thalassemia có chậm tăng trưởng chiều cao cũng giống như những bệnh nhi không bị thalassemia. Đánh giá chậm tăng trưởng**

*Bước đầu tiên trong đánh giá chậm tăng trưởng chiều cao là (đánh giá giá mỗi 6 tháng) đo lường đều đặn và chính xác chiều cao lúc đứng, ngồi, giai đoạn dậy thì (Tanner 1962) và tuổi xương, bao gồm đánh giá sự phát triển thành xương. Đánh giá chiều cao tuyệt đối của bệnh nhi phải xem xét đến chiều cao của cha mẹ bệnh nhi.*

Các xét nghiệm chức năng nội tiết có thể hữu ích bao gồm xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp (FT4, TSH), định lượng các hormon sinh dục, sự bài tiết hormon tăng trưởng, kẽm, canxi, phosphatase kiềm, tổng phân tích nước tiểu và đánh giá sự dung nạp glucose. Các xét nghiệm khác có thể hữu ích bao gồm Insulin Growth Factor-1 (IGH 1) và Insulin Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP- 3). Sự bài tiết GH bình thường trong phần lớn các bệnh nhi thalassemia. Tuy nhiên, khảo sát kháng thể đối với transglutaminase cũng quan trọng để loại trừ bệnh celiac.

*Cần đặc biệt chú ý đến ngộ độc thuốc thải sắt desferrioxamine là một nguyên nhân quan trọng của sự chậm tăng trưởng (xem thêm Chương Ứ Sắt và Thải Sắt).*

**Điều trị**

Thiếu máu, thiếu acid folic và cường lách là những nguyên nhân kinh điển gây chậm

tăng trưởng ở bệnh nhi thalassemia được truyền máu không đều đặn, cũng như ở những bệnh nhi sử dụng thường xuyên desferrioxamine. Đối với những bệnh nhi trong giai đoạn dậy thì, suy sinh dục nên được đánh giá một cách cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị bằng hormon tăng trưởng vì có thể gây giảm nhạy cảm với insulin và bất dung nạp glucose (de Sanctis, 1999).

Đối với những bệnh nhân được xác định có thiếu kẽm, nên cung cấp sulphate kẽm bằng đường uống.

---

## **Dậy thì muộn và suy sinh dục**

---

*Dậy thì muộn và suy sinh dục là những hậu quả lâm sàng hiển nhiên của ứ sắt.*

Dậy thì muộn là hoàn toàn không dậy thì ở bé gái lúc 13 tuổi và ở bé trai lúc 14 tuổi. Suy sinh dục được định nghĩa là tình trạng không gia tăng kích thước của tinh hoàn (< 4 ml) ở bé trai và không phát triển ngực ở bé gái ở lứa tuổi 16 (de Sanctis, 1995).

Ngưng dậy thì là biến chứng tương đối phổ biến ở bệnh nhân thalassemia có ứ sắt trung bình và nặng và được đặc trưng bởi không có sự phát triển dậy thì từ 1 năm trở lên. Trong trường hợp này, kích thước tinh hoàn ở mức 6-8 ml, và kích thước của ngực ở mức B3 (xem **Bảng 2**). Trong một vài trường hợp tốc độ tăng trưởng hằng năm hoặc giảm đáng kể, hoặc biến mất hoàn toàn (de Sanctis 1995).

<b>Sự phát triển của dương vật</b>	<b>Sự phát triển của vú</b>	<b>Sự phát triển của lông mu</b>
P1: Tiền dậy thì	B1: Tiền dậy thì	PH1: Tiền dậy thì
P2: Giai đoạn sớm dậy thì (phì đại bìu và tinh hoàn, 4-5 ml, ít hoặc không phì đại dương vật)	B2: Giai đoạn sớm dậy thì (giai đoạn chồi vú)	PH2: Giai đoạn sớm dậy thì (lông mu rải rác)
P3: Giai đoạn giữa dậy thì (Phì đại dương vật, gia tăng kích thước tinh hoàn, 8-12 ml và bìu)	B3: Giai đoạn giữa dậy thì (tăng kích thước vú và núm vú)	PH3: Giai đoạn giữa dậy thì (lông mu trải dài tới khớp mu)
P4: Giai đoạn cuối dậy thì (Gia tăng kích thước dương vật về chiều dài và chiều rộng. Tăng sắc tố da bìu và phì đại tinh hoàn, 15-25 ml)	B4: Giai đoạn cuối dậy thì (núm vú và quầng vú nhô ra tách biệt với đường viền của bầu vú)	PH4: Giai đoạn cuối dậy thì (lông mu tương xứng với sự tăng trưởng người lớn nhưng kém nhạy cảm)
P5: Trưởng thành	B5: Trưởng thành (Vú phát triển hoàn toàn, quầng vú nhô ra liên tục với bầu vú)	PH5: Trưởng thành

**Bảng 2:** Đánh giá giai đoạn dậy thì theo Tanner.

Hầu hết phụ nữ bị thalassemia thể nặng có biểu hiện vô kinh nguyên phát, hoặc vô kinh thứ phát xuất hiện sau một thời gian, đặc biệt là ở những bệnh nhân ít được thải sắt. Trong một số trường hợp, chức năng buồng trứng bình thường nhưng các hormon sinh dục đáp ứng kém với hormon hướng sinh dục (Gn-RH) khi so sánh với những bệnh nhân có chu kỳ kinh bình thường.

### Khảo sát xét nghiệm

- Xét nghiệm sinh hóa thường qui
- 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).

### Điều trị

*Việc điều trị chậm hay ngừng dậy thì hoặc suy sinh dục do giảm phóng*



*thích các hormon hướng sinh dục tùy thuộc vào các yếu tố như tuổi, mức độ ứ sắt, tổn thương trực hạ đồi – tuyến yên – sinh dục, bệnh gan mạn và các vấn đề tâm lý do hậu quả của việc suy sinh dục. Cần có sự phối hợp giữa các chuyên gia nội tiết và các nhà lâm sàng.*

**Đối với các bệnh nhân nữ**, điều trị bắt đầu bằng uống ethinyl estradiol (2,5-5 µg/ngày) trong 6 tháng, theo dõi bằng việc đánh giá hormon. Nếu dậy thì tự nhiên không xuất hiện trong vòng 6 tháng sau khi kết thúc điều trị, bệnh nhân tiếp tục dùng lại estrogen (uống) và tăng liều dần (ethinyl estradiol từ 5 – 10 µg/ngày) trong 12 tháng kế. Nếu không có xuất huyết tử cung xảy ra, nên thay thế bằng estrogen – progesterol liều thấp.

**Trường hợp chậm dậy thì ở bệnh nhân nam**, tiêm bắp depot – testosterol (25 mg) mỗi tháng trong vòng 6 tháng, theo dõi bằng cách đánh giá hormon. Ở những bệnh nhân bị suy sinh dục do giảm hormon hướng sinh dục, điều trị với liều 50 mg mỗi tháng có thể được tiếp tục cho đến khi tốc độ tăng trưởng giảm lại. Liều gậy nam hóa hoàn toàn là 75-100 mg depot-testosterone mỗi 10 ngày (dùng đường tiêm bắp). Hiệu quả tương tự cũng có thể đạt được khi dùng gel testosterone tại chỗ.

Đối với những trường hợp ngừng dậy thì, điều trị bao gồm esters testosterone hoặc gel testosterone tại chỗ giống như điều trị trường hợp chậm dậy thì hoặc suy sinh dục do giảm hormon hướng sinh dục.

Điều quan trọng là việc điều trị các rối loạn dậy thì là sự điều trị dựa trên từng bệnh nhân, phải tính đến sự phức tạp của các yếu tố liên quan và nhiều biến chứng kết hợp khác.

## Suy giáp

Suy giáp có thể xảy ra ở những bệnh nhân thiếu máu nặng hoặc ứ sắt, thường xuất hiện sau 10 tuổi. Tình trạng này không phổ biến ở những bệnh nhân được điều trị và theo dõi thường xuyên.

### Dấu hiệu và triệu chứng

Suy giáp dưới lâm sàng thường không có triệu chứng. Trong những trường hợp suy giáp nhẹ hay điển hình, triệu chứng có thể gặp bao gồm chậm tăng trưởng, giảm hoạt động, tăng cân, táo bón, giảm khả năng học tập, suy tim và tràn dịch màng ngoài tim. Tần suất suy giáp ở nữ hơi cao hơn ở nam giới. Trường hợp điển hình sẽ không thể sờ thấy tuyến giáp trên lâm sàng, không tìm thấy kháng thể tuyến giáp trong máu và siêu âm cho thấy hình ảnh echo bất thường với sự dày lên của bao giáp.

Các xét nghiệm thường qui đánh giá chức năng tuyến giáp nên được thực hiện mỗi năm, bắt đầu vào khoảng 12 tuổi. FT4 và TSH là các xét nghiệm chính, ý nghĩa của chúng cùng với test TRH và đáp ứng TSH được biểu hiện ở **Bảng 3**. Tuổi xương có thể có ích trong việc đánh giá suy giáp. Phần lớn các bệnh nhân có rối loạn chức năng tuyến giáp nguyên phát. Suy giáp thứ phát được gây ra bởi tổn thương gián tiếp tuyến yên do ứ sắt thường rất hiếm.

Suy giáp	FT4/máu	TSH/máu	TSH đáp ứng với TRH	Điều trị
Dưới lâm sàng	Bình thường	Tăng nhẹ (TSH: 4,5-8 mUI/l)	Tăng	Theo dõi
Nhẹ	Giảm nhẹ	Tăng	Tăng quá mức	L-thyroxin
Nặng	Giảm	Tăng	Tăng quá mức	L-thyroxin

Từ khóa: FT4- thyroxine tự do; TSH- thyroid stimulating hormon; TRH-thyrotrophin-releasing hormon (theo Evered,1973)

**Bảng 3:** Suy giáp và điều trị

### 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 phụ thuộc độ nặng của suy cơ quan. Suy giáp dưới lâm sàng đòi hỏi theo dõi đều đặn và thải sắt tích cực.

Điều trị những bệnh nhân suy giáp nhẹ hay rõ ràng bằng L-thyroxine.

## Rối loạn chuyển hóa đường

*Bất dung nạp glucose và tiểu đường có thể là hậu quả của sự phá hủy tế bào-β thứ phát sau ứ sắt, bệnh gan mạn, nhiễm virus hoặc yếu tố di truyền.*

Cơ chế bệnh sinh tương tự như tiểu đường týp 2 với sự khác biệt trong lứa tuổi khởi

bệnh (có thể khởi phát sau 10 tuổi), sự tiến triển chậm của rối loạn chuyển hóa glucose và bài tiết insulin.

Kết quả đường huyết được chia thành các mức độ gồm tiểu đường, nghi ngờ và bình thường.

- Tiểu đường: đường huyết lúc đói  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl) và/hoặc 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). Tồn tại kết quả đường huyết kéo dài ở mức "tiểu đường" chứng tỏ bệnh nhân chắc chắn bị tiểu đường.
- Bình thường: đường huyết lúc đói  $< 6,1$  mmol/l (110 mg/dl) và đường huyết sau 2 giờ uống 75 g glucose  $< 7,8$  mmol/l (140 mg/dl).
- Nghi ngờ: bao gồm những trường hợp không thuộc nhóm tiểu đường và nhóm bình thường tùy thuộc vào điểm cắt của việc định lượng đường huyết máu tĩnh mạch.

Tiểu đường ở bệnh nhân thalassemia hiếm khi xảy ra biến chứng nhiễm ketoacide.

## Khảo sát xét nghiệm

Nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống nên được thực hiện hằng năm cho bệnh nhân ở lứa tuổi dậy thì. Đối với trẻ em, dùng liều 1,75 g/kg (tối đa 75 g).

### Điều trị

- Tình trạng bất dung nạp glucose có thể được cải thiện bằng chế độ ăn tiết chế đường nghiêm ngặt, giảm cân và tích cực thải sắt.
- Ở những bệnh nhân có triệu chứng, cần dùng insulin điều trị nhưng việc kiểm soát chuyển hóa khó đạt được.
- Khi tình trạng cường insulin máu không đáp ứng bởi chế độ ăn đơn thuần, acarbose được khuyến cáo như thuốc ưu tiên hàng đầu trong kiểm soát đường máu.
- Vai trò của các loại thuốc hạ đường huyết bằng đường uống vẫn còn cần được đánh giá đầy đủ.

### Theo dõi tiểu đường và biến chứng

- Đường huyết (mỗi ngày hay cách ngày).
- Kiểm tra ceton máu nếu đường huyết > 250 mg/dl.
- Định lượng fructosamine tốt hơn glycosylated hemoglobin.
- 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.

## Suy cận giáp

Hạ calci máu do suy cận giáp được xem là biến chứng muộn do ứ sắt và hoặc thiếu máu và thường bắt đầu sau 16 tuổi (de

Sanctis, 1995). Phần lớn các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng ở thể nhẹ kèm theo triệu chứng dị cảm. Nhiều trường hợp hạ calci nặng có thể xuất hiện co cứng, co giật hay suy tim.

Các xét nghiệm nên được thực hiện từ sau 16 tuổi bao gồm calci máu, phosphate máu và cân bằng phosphate. Trong những trường hợp có calci máu thấp, phosphate máu tăng, nên định lượng thêm nồng độ hormon tuyến cận giáp (PTH). Hormon cận giáp có thể bình thường hoặc thấp và giảm Vitamin D (1,25 dihydroxycholecalciferol)

Xạ hình xương cho thấy loãng xương và biến dạng xương.

### Điều trị

- Uống vitamin D hay các dẫn xuất của nó. Một vài bệnh nhân cần liều cao vitamin D để cân bằng mức calci máu. Khi điều trị bằng vitamin D liều cao cần theo dõi sát vì tăng calci máu là một trong những biến chứng thường gặp khi điều trị.
- Calcitriol 0,25-1,0 µg x 2/ngày có hiệu quả trong việc cân bằng mức calci và phosphate máu. Các xét nghiệm máu nên được thực hiện hàng tuần khi bắt đầu điều trị, sau đó sẽ theo dõi mức canxi, phosphate máu mỗi 3 tháng và canxi, phosphate niệu mỗi ngày.
- Những bệnh nhân có tăng phosphate máu kéo dài, nên sử dụng thêm chất có khả năng kết hợp phosphate (nhưng không dùng nhôm).
- Cơ tetany và suy tim do hạ calci máu nặng đòi hỏi tiêm calci tĩnh mạch và dùng máy theo dõi nhịp tim, duy trì bằng vitamin D đường uống.

# Quản Lý Sinh Sản và Thai Kỳ trong Bệnh $\beta$ -thalassemia

5

Những tiến bộ trong chăm sóc sức khỏe ban đầu đối với bệnh  $\beta$ -thalassemia thể nặng bằng truyền máu và thải sắt phù hợp giúp cải thiện tỉ lệ sống còn của bệnh nhân đến tuổi trưởng thành. Hiện nay, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân được cải thiện đáng kể, việc mong muốn có một gia đình là nguyện vọng quan trọng của nhiều bệnh nhân.

Mặc dù sinh sản tự nhiên có thể xảy ra ở những bệnh nhân được truyền máu và thải sắt tốt, nhưng phần lớn bệnh nhân vô sinh do suy sinh dục vì giảm hormon hướng dục, hậu quả của ứ sắt do truyền máu (Chatterjee và Katz, 2000) và cần Kỹ thuật trợ giúp sinh sản (ART)

*Những bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia thể nặng mang thai sẽ có nguy cơ cao cho mẹ và em bé, do vậy mang thai có kế hoạch là cần thiết cho cả sinh tự nhiên và có hỗ trợ. Tuy nhiên, với những tư vấn trước mang thai của bác sĩ huyết học, chuyên viên sinh sản, tim mạch, sản khoa, cùng với điều dưỡng chuyên khoa, những nguy cơ này có thể giảm đến mức tối thiểu.*

Điều trị những bệnh nhân thalassemia thể trung gian và bệnh nhân thalassemia thể nặng thì giống nhau, chỉ có vài khác biệt nhỏ. Bệnh nhân thalassemia thể nặng lớn tuổi thường giảm khả năng sinh dục do giảm hormon hướng dục và không thể có thai tự nhiên, trong khi bệnh nhân thalassemia thể nhẹ có khả năng sinh sản do trục tuyến yên – sinh dục nguyên vẹn (Chatterjee và Katz, 2000; Skordis, Christou và cs., 1998). Hơn nữa, khi mang thai, những bệnh nhân thalassemia thể trung gian gia tăng nguy cơ

huyết khối và cần truyền máu trong thai kỳ, còn thể nặng thì ngoài những biến chứng do ứ sắt còn có thêm nguy cơ thuyên tắc huyết khối, đặc biệt ở những bệnh nhân được cắt lách và có kháng thể tự miễn.

## Điều trị sinh sản

Mặc dù 80-90% bệnh nhân thalassemia bị suy sinh dục do giảm hormon hướng dục, chức năng sinh dục thường vẫn còn nguyên vẹn chứng tỏ rằng khả năng sinh sản vẫn có thể phục hồi, nghĩa là có thể dùng hormon hướng dục ngoại sinh thông qua trục hạ đồi tuyến yên gây rụng trứng ở nữ và tạo tinh trùng ở nam. Tuy nhiên, những rối loạn nội tiết khác như tiểu đường, suy giáp cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị sinh sản và điều chỉnh những rối loạn này bằng chăm sóc đặc biệt là cần thiết. Tỉ lệ có thai tự nhiên cũng giống như có thai từ liệu pháp kích thích sinh giao tử đã được ghi nhận ở bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia nam và nữ (Aessopos và cs., 1999)

Điều trị vô sinh cần phải tham vấn trước mang thai cẩn thận đối với mỗi cặp vợ chồng (xem bên dưới). Đánh giá khả năng sinh sản của bệnh nhân thalassemia cũng nên đánh giá người bạn đời theo những chỉ tiêu chuẩn (xem <http://www.rcog.org.uk>). Việc chọn lựa phương pháp sinh sản phụ thuộc vào hai yếu tố: (a) đặc điểm mang gen di truyền của người bạn đời, và (b) vị trí tổn thương của trục hạ đồi-tuyến yên-sinh dục.

Nếu cả hai người đều mắc bệnh  $\beta$ -thalassemia đồng hợp tử thì sử dụng tế bào sinh dục cho là lựa chọn lý tưởng. Sử dụng tinh trùng cho được ưa lựa chọn hơn vì tinh trùng có thể tìm được dễ dàng hơn

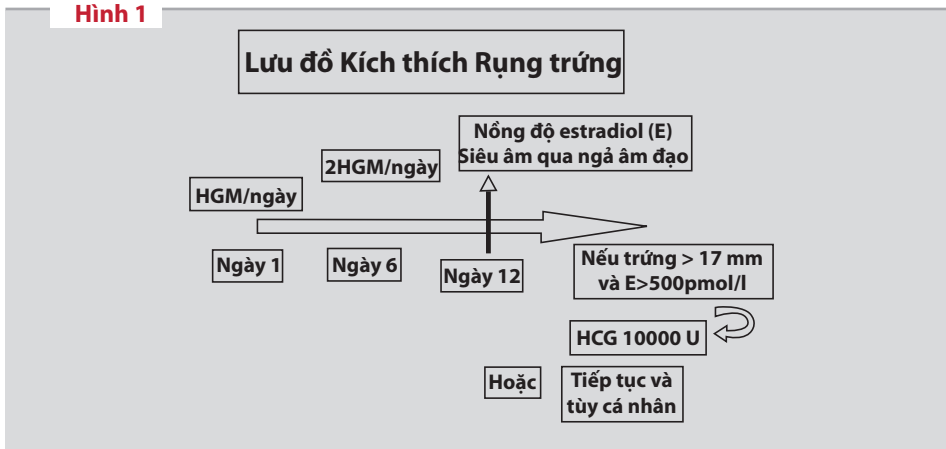
từ ngân hàng tinh trùng. Trong khi việc dùng trứng cho phức tạp hơn về mặt kỹ thuật mà tỉ lệ thành công thì không thể tiên đoán được (tổng quan của Deech, 1998). Nếu người bạn đời dị hợp tử thì có một sự lựa chọn khác nữa là chẩn đoán di truyền trước cấy ghép (PGD: Pre-implantation Genetic Diagnosis), khi đó chẩn đoán được thực hiện trước khi mang thai. Phương pháp này có thể dễ chấp nhận hơn đối với những cộng đồng mà tín ngưỡng tôn giáo chống lại việc chấm dứt thai kỳ bị bệnh. Cuối cùng, những bệnh nhân tổn thương cơ quan nặng hoặc cả hai người đều mắc bệnh thalassemia thể nặng thì nên chọn một lựa chọn khác là nhận con nuôi và cần có sự hỗ trợ của gia đình.

## Phương pháp kích thích rụng trứng

Truyền từng đợt hormon GnRH nhằm kích thích sự rụng trứng chỉ hiệu quả ở giai đoạn sớm khi chức năng trục hạ đồi tuyến yên

chưa tổn thương và hormon sinh dục còn được sản xuất. Nhưng phần lớn bệnh nhân suy sinh dục do giảm hormon hướng dục có tuyến sinh dục không còn hoạt động đều đặn và do đó liệu pháp dùng HMG/HCG tỏ ra có hiệu quả hơn với tỉ lệ thành công là 80%. Những bệnh nhân có nội mạc tử cung bị tổn thương đáp ứng tốt hơn với chương trình thụ tinh trong ống nghiệm. Phương pháp kích thích rụng trứng chỉ làm khi có sự đồng ý của chuyên gia sản khoa, và theo sự hướng dẫn của Cơ quan phụ trách phôi và thụ thai ở người HFEA (tổng quan của Deech, 1998). Bệnh nhân cần được khuyến cáo những nguy cơ liên quan như hội chứng tăng kích thích, đa thai, thai lạc chỗ và sẩy thai. Theo dõi cẩn thận chu kỳ rụng trứng dựa vào siêu âm qua ngã âm đạo có thể làm giảm nguy cơ tăng kích thích và đa thai. Khi thực hiện biện pháp này, cả bệnh nhân và nhóm lâm sàng liên quan cần phải có sự cam kết chấp thuận, và các dữ liệu này cần được bảo lưu cẩn thận. Chế độ theo dõi sẽ phụ thuộc vào qui trình theo dõi của mỗi nhóm chuyên gia tại chỗ. (Xem Hình 1 của lưu đồ mẫu).

Hình 1



Những điểm chính khi kích thích rụng trứng:

- Theo dõi cẩn thận chu kỳ rụng trứng dựa vào nhiều lần siêu âm qua ngã âm đạo
- Vẫn tiếp tục deferioxamine cho đến khi tiêm HCG hoặc xác nhận có thai
- Có thể cần đến liệu pháp hỗ trợ hoàng thể bằng progesterone
- Sau tối đa 6 chu kỳ, đánh giá lại và chuyển sang thụ tinh trong ống nghiệm

---

## Kích thích sự sinh tinh trùng

---

Ở bệnh nhân thalassemia, kích thích sinh tinh khó hơn kích thích rụng trứng, với tỉ lệ thành công 10-15% ở những bệnh nhân ứ sắt mức độ trung bình đến nặng. Quá trình

kích thích sinh tinh phải theo hướng dẫn của HFEA, quan trọng là sự chấp thuận của hai bên và việc tư vấn rõ ràng (Deech, tổng quan 1998) (Xem **Hình 2** của lưu đồ mẫu).

Tuy nhiên, sự ra đời của những kỹ thuật siêu nhỏ mới như kỹ thuật tiêm tinh trùng vào trong bào tương (ICSI ) giúp cải thiện tỉ lệ thụ tinh, ngay cả ở những bệnh nhân giảm về số lượng và chất lượng tinh trùng. Vì vậy, tinh trùng nên được trữ lạnh trong tất cả các trường hợp, trừ trường hợp không có tinh trùng, để cơ hội thụ tinh và sự sinh sản tốt hơn. Tuy nhiên, những báo cáo gần đây của chúng tôi về tổn thương DNA của tinh trùng ở bệnh nhân nam  $\beta$ -thalassemia làm tăng mối lo ngại về nguy cơ đột biến gen, đặc biệt sau ICSI, do mất đi hàng rào bảo vệ tự nhiên có tính chọn lọc tinh trùng tối ưu trong quá trình thụ tinh.

**Hình 2**

### KÍCH THÍCH SỰ SINH TINH

- Nồng độ testosterone chuẩn và tinh dịch đồ
- HCG 2000 đơn vị 2 lần mỗi tuần trong 6 tháng
- Theo dõi nồng độ testosterone
- Lập lại tinh dịch đồ - nếu không có tinh trùng
- Tiếp tục HCG phối hợp HMG 75 đơn vị 3 lần mỗi tuần trong 6 tháng tiếp theo
- Nếu tinh dịch đồ tốt thì **LƯU TRỮ**
- Nếu vẫn không có tinh trùng thì ngưng điều trị

## Tư vấn trước thai kỳ

Trước khi bắt đầu điều trị sinh sản, bệnh nhân và người bạn đời cần phải tham gia chương trình tư vấn trước thai kỳ với ba mục đích (a) đánh giá khả năng có thai, (b) xem lại những thuốc liên quan và (c) bác sĩ, bệnh nhân và người bạn đời thảo luận những nguy cơ liên quan đến sự kích thích sinh sản và mang thai.

## Kiểm tra điều kiện mang thai (Hình 3)

Mỗi bệnh nhân nên được đánh giá khi bắt đầu mang thai để đạt được điều kiện thuận lợi nhất cho cả mẹ và thai nhi. Suy tim, rối

loạn chức năng gan, bệnh truyền nhiễm từ mẹ sang con là những nguy cơ cần cân nhắc kỹ trước khi khuyến khích bệnh nhân thalassemia thể nặng bắt đầu mang thai.

1. Những biến chứng tim mạch là nguyên nhân dẫn đến tử vong ở cả nhóm bệnh nhân truyền máu và không truyền máu. Tăng nhịp tim và thể tích nhát bóp trong suốt thai kỳ làm tăng tải tim lên ít nhất 25-30%. Những yếu tố này cùng với sự ứ sắt có thể gây tử vong sớm do suy tim. Vì vậy, tất cả các bệnh nhân thalassemia thể nặng nên được đánh giá cẩn thận chức năng tim bằng siêu âm (phần suất tổng máu thất trái > 65%; phần suất rút ngắn > 30%), điện tâm đồ cả lúc nghỉ ngơi và gắng sức, và ghi lại trong 24 giờ để kiểm tra sự rối loạn nhịp. Nếu bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái khi làm test gắng sức hoặc loạn nhịp

**Hình 3**

### KIỂM TRA ĐIỀU KIỆN MANG THAI

- Tim mạch: ECG, siêu âm, MRI
- Gan: chức năng gan, siêu âm, sinh thiết
- Nội tiết: tiểu đường, tuyến giáp, tuyến cận giáp và
- Nguy cơ truyền tắc-huyết khối: xét nghiệm tầm soát nguy cơ huyết khối
- Nhiễm virus: HBV, HCV, HIV, Rubella
- Loãng xương: Vitamin D, Canxi, DEXA, X-quang
- Ứ sắt: ferritin, Fe ở trong gan và tim
- Xác nhận bệnh lý hemoglobin của người bạn đời
- Quy định an toàn về cách sống (hút thuốc lá, vv...)

nặng thì nên khuyến cáo họ không nên mang thai (Hui và cs., 2002). Hầu hết các xét nghiệm không xâm lấn tương đối không nhạy để phát hiện sớm suy tim. Gần đây, với sự hỗ trợ của MRI, bằng cách sử dụng phép đo gradient T2\* để định lượng nồng độ sắt, và từ đó có thể đánh giá kích thước thất trái bằng cách sử dụng kỹ thuật tương tự (Anderson và cs., 2001). MRI tim nên được thực hiện và cần đặt T2\* gần 20 ms.

2. Chức năng gan cần được đánh giá bởi xét nghiệm sinh hóa, còn tình trạng ứ sắt được đánh giá bởi sinh thiết gan và MRI. Sinh thiết gan cũng có thể cung cấp thông tin về xơ gan.
3. Tất cả các bệnh nhân cần được kiểm tra HIV, viêm gan B, viêm gan C và Rubella. Cần tiêm phòng Rubella trước khi mang thai. Nếu bệnh nhân nữ nhiễm HIV và mong muốn có một gia đình thì cần được tư vấn về việc chăm sóc thông thường bao gồm sử dụng thuốc kháng virus, mổ bắt con và tránh cho con bú để giảm nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con đến < 5% (RCOG clinical Green Top Guidelines, 2004). Nếu bệnh nhân nhiễm viêm gan C, họ cần được điều trị kháng virus để đạt được HCV RNA (-).
4. Trước khi mang thai, bệnh nhân cũng cần chụp X-quang xương cột sống, chụp DEXA vùng hông và cột sống (điểm BMD) để đánh giá tình trạng xương và điều trị loãng xương bằng các biện pháp thích hợp (xem Chương 6: Chẩn Đoán và Điều Trị Loãng Xương

ở Bệnh Nhân Thalassemia). Bệnh nhân cũng nên được tầm soát bệnh tiểu đường, chức năng tuyến giáp, và kháng thể chống hồng cầu mắc phải. Cả hai người bạn đời cần được sàng lọc bệnh lý hemoglobin.

---

## Nhận định về thuốc điều trị (Hình 4)

---

Đây là một cơ hội tốt để xem lại vấn đề thuốc điều trị và hướng dẫn bệnh nhân về chế độ ăn, hút thuốc, uống rượu và bổ sung acid folic, calci và vitamin D. Bệnh nhân được thải sắt bằng đường uống (deferasirox hoặc deferiprone) được đề nghị chuyển sang dùng desferrioxamine trước khi áp dụng phương pháp kích thích rụng trứng, sinh tinh (Singer và Vichinsky, 1999). Liệu pháp hormon thay thế cũng nên được ngừng lại ít nhất 4-6 tuần trước khi áp dụng phương pháp kích thích tế bào sinh dục. Bisphosphonate bị chống chỉ định trong thời gian mang thai và cho con bú, vì trong hai giai đoạn này bệnh nhân có một cân bằng âm của canxi, do vậy, cần đảm bảo cung cấp đủ calci và vitamin D trước và trong suốt thai kỳ. Nên ngưng interferon, ribovarin và hydroxyurea ít nhất 6 tháng trước khi áp dụng phương pháp kích thích sinh sản. Những bệnh nhân suy giáp được điều trị bằng biện pháp thay thế cần phải tăng liều hơn để đảm bảo bệnh nhân bình giáp. Cường giáp hiếm gặp ở các bệnh nhân thalassemia. Tuy nhiên, nếu một bệnh nhân đang điều trị một loại thuốc kháng giáp như carbimazole thì nên được thay thế bởi thiouracil propyl.



Hình 4

### QUẢN LÝ ĐIỀU TRỊ THUỐC TRƯỚC KHI CÓ THAI

- Ngưng điều trị hormon thay thế
- Ngưng interferon, ribovarin, hydroxyurea
- Ngưng bisphosphonates 6 tháng trước khi điều trị sinh sản
- Dùng heparin thay cho warfarin
- Dùng insulin thay cho thuốc điều trị tiểu đường bằng đường uống
- Dùng deferoxamine thay cho thải sắt bằng đường uống
- Xem xét những thuốc điều trị tuyến giáp
- Bổ sung calci và vitamin D
- Bắt đầu bổ sung acid folic để ngăn ngừa khuyết tật ống thần kinh

## Những nguy cơ liên quan đến thai kỳ (Hình 5)

Tất cả các bệnh nhân cần nhận thức rằng thai kỳ sẽ không làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh thalassemia. Thai thường có kết quả khả quan với một tỉ lệ thấp chậm tăng trưởng, nếu thai kỳ được quản lý trong điều kiện đa chuyên khoa (Aessopos 1999; Ansari 2006; Tuck 1998). Bệnh nhân thalassemia có thể có nguy cơ tử các biến chứng khi có thai như xuất huyết trước sanh và tiền sản giật tương tự như các sản phụ khác. Desferoxamine cũng không cần thiết trong khi mang thai ở những bệnh nhân không ứ sắt và có chức năng tim còn bảo tồn trước khi mang thai. Ferritin huyết

thanh có khả năng thay đổi khoảng 10% mặc dù tăng tần số truyền máu (Aessopos 1999; Tuck 1998; Daskalakis 1998; Butwick 2005). Cần duy trì nồng độ hemoglobin trên 10g/dL trong thời gian mang thai (Aessopos 1999).

## Quản lý thai kỳ (Hình 6)

Khi được xác nhận có thai, bệnh nhân cần được chăm sóc toàn diện bởi nhóm đa chuyên khoa gồm bác sĩ sản khoa, nữ hộ sinh, bác sĩ nội khoa, bác sĩ huyết học và bác sĩ gây mê. Bệnh nhân cần hiểu rằng mặc dù mang thai có nguy cơ cao nhưng kết quả thường là khả quan (Aessopos 1999).

## NHỮNG NGUY CƠ LIÊN QUAN ĐẾN THAI KỲ

- Mang thai không làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh
- Cần theo dõi sát
- Các biến chứng tim mạch
- Những biến chứng trong thai kỳ cũng giống như những sản phụ khác
- Nguy cơ sẩy thai cũng giống như những sản phụ khác
- Nguy cơ dị tật thai nhi: không tăng
- Nguy cơ chậm tăng trưởng bào thai: tăng gấp hai lần
- Nguy cơ sinh non: tăng gấp hai lần
- Nguy cơ lây truyền viêm gan B/C, HIV cho thai nhi/em bé
- Nguy cơ phản ứng đồng miễn dịch
- Nguy cơ sanh non và chậm tăng trưởng tăng lên ở bệnh nhân đa thai

*Nguy cơ chính đối với người mẹ là biến chứng tim mạch và có thể làm giảm đến mức tối thiểu bằng cách đảm bảo tối ưu chức năng tim trước khi bắt đầu mang thai.*

Cần đánh giá chức năng tim bằng siêu âm, chức năng gan và tuyến giáp mỗi tam cá nguyệt. Tất cả các bệnh nhân nên được kiểm tra bệnh tiểu đường thai kỳ lúc thai ở tuần thứ 16, và nếu bình thường cũng cần được lặp lại một lần nữa lúc thai 28 tuần. Phải thực hiện một vài siêu âm từ 24-26 tuần trở đi để theo dõi sự tăng trưởng

của thai nhi. Trong trường hợp chọn lọc như bệnh nhân thalassemia thể trung gian, sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp để dự phòng huyết khối được đề nghị từ 3 tháng giữa (Nassar 2006; Eldor và Rachmilewitz 2002). Mặc dù bệnh nhân sau cắt lách có thể có huyết khối tĩnh mạch, nhưng không có báo cáo nào về tình trạng huyết khối được công bố trên y văn (Tuck, 1998; Daskalakis, 1998). Nhu cầu acid folic trong thai kỳ thường tăng lên và điều này có thể liên quan đến tăng hoạt động xương ở bệnh nhân thalassemia. Bà mẹ bệnh thalassemia thể nặng cần bổ sung acid folic thường xuyên để ngăn ngừa bệnh

thiếu máu nguyên hồng cầu, mặc dù điều này chỉ được chứng minh ở bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia thể nhẹ (Leung, 1989). Nếu chức năng tim trở nên xấu hơn trong khi mang thai, deferoxamine có thể được sử dụng, nhưng cần thận trọng vì bằng chứng về quái thai của deferoxamine vẫn còn không rõ ràng (Singer và Vichinsky 1999). Hiện chưa có dữ liệu về độc cho thai của các thuốc thải sắt bằng đường uống mới. Tuy nhiên, nguy cơ bất thường về xương của thai trên động vật được thông tin từ các nhà sản xuất deferoxamine. Mặc dù những báo cáo hiện nay không có bất thường thai nhi ở người dùng deferoxamine, nhưng bệnh nhân nên được thông báo về việc này trước khi sử dụng trong khi mang thai.

Nếu thai kỳ không phức tạp thì có thể chờ đợi chuyển dạ sinh tự nhiên. Tuy nhiên, tương tự số liệu đã được báo cáo, theo kinh nghiệm của tác giả thì 80% bệnh nhân thalassemia cần mổ bắt con bởi vì bất xứng đầu chậu do phần lớn bệnh nhân có tâm vóc nhỏ và có biến dạng xương trong khi thai nhi phát triển bình thường. Sử dụng gây tê ngoài màng cứng cho mổ bắt con để tránh đặt nội khí quản và gây mê toàn thân do ở những bệnh nhân thalassemia thể nặng có sự biến dạng nặng vùng hàm mặt (Orr 1967).

Mặc dù phần lớn các biến dạng xương được ngăn ngừa bằng truyền máu thường xuyên, bất thường cột sống ở bệnh nhân thalassemia thể nặng có liên quan đến việc gây tê tại chỗ. Loãng xương và chứng vẹo

cột sống phổ biến ở bệnh nhân thalassemia thể nặng mặc dù đã được truyền máu thường xuyên (Borgna-Pignatti, 2006b). Bệnh nhân loãng xương thường có chiều cao đốt sống giảm và vị trí của chóp túy có thể thấp hơn dự đoán (Borgna-Pignatti 2006b). Do đó, sử dụng hormon thay thế (và điều trị thuốc premidronate) điều trị loãng xương trước sinh làm tăng mật độ xương là rất quan trọng để có thể gây tê túy sống trong mổ lấy thai.

Sau sanh, deferoxamine được khuyến cáo nhưng thải sắt bằng đường uống thì không. Con bú sữa mẹ cần được khuyến khích trong mọi trường hợp ngoại trừ ở những người nhiễm HIV và hoặc có viêm gan C RNA dương và hoặc HBsAg dương vì nguy cơ lây truyền qua sữa mẹ. Tất cả các bệnh nhân cần được tham vấn về tránh thai. Vòng tránh thai nên tránh vì nguy cơ nhiễm trùng. Không nên sử dụng thuốc tránh thai có chứa estrogen vì nguy cơ thuyên tắc – huyết khối (Orr 1967). Trong hầu hết các trường hợp thích hợp nhất là dùng thuốc ngừa thai chỉ chứa progesterone hoặc phương pháp màng ngăn. Bệnh nhân nam suy sinh dục do giảm hormon hướng dục không thể có thụ tinh tự nhiên nên việc tránh thai là không cần thiết. Tiếp tục bổ sung calci và vitamin D trong thời gian cho con bú, tuy nhiên chỉ nên sử dụng bisphosphonate điều trị loãng xương sau khi ngưng cho con bú.

## **CÁC VẤN ĐỀ CHÍNH TRONG CHĂM SÓC THAI KỲ**

- Kiểm tra chức năng tim, gan, tuyến giáp mỗi tam cá nguyệt
- Tầm soát tiểu đường thai kỳ
- Tăng tần số truyền máu để duy trì nồng độ Hb > 10 g/dL
- Siêu âm hàng loạt để theo dõi sự phát triển của thai
- Tăng tần suất mổ bắt con
- Khuyến khích nuôi con bằng sữa mẹ trừ trường hợp HIV(+) và hoặc HCV RNA (+) và hoặc HBsAg(+)
- Sử dụng lại deferoxamine sau sinh
- Lựa chọn biện pháp tránh thai
- Thuốc ngừa thai chỉ chứa progesterone, phương pháp màng ngăn
- Tránh dùng vòng tránh thai và thuốc có chứa estrogen
- Sử dụng lại biphosphonate sau khi ngưng nuôi con bằng sữa mẹ

# Chẩn đoán và Điều trị Loãng xương bệnh B-thalassemia

6

**Loãng xương** là một bệnh xương được đặc trưng bởi khối lượng xương thấp và hư hỏng cấu trúc vi mô do đó làm cho xương giòn và dễ bị gãy (Sambrook, 2006). Với tuổi thọ tăng lên, hội chứng giảm xương –loãng xương (OOS) là một nguyên nhân chính gây đau xương chày, cột sống và dễ bị gãy xương, đặc biệt vùng cột sống thắt lưng có thể lên đến 70-80% bệnh nhân người lớn mắc bệnh  $\beta$ -thalassemia trên toàn thế giới, chiếm một tỉ lệ đáng kể về tỉ lệ bệnh lý của xương (Chatterjee, 2001).

## Bệnh nguyên và sinh bệnh học

Một số nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân thalassemia có sự giảm khối lượng xương (Chatterjee, 2000; Borgna-Pignatti 2006b; Chan, 2002; Morabito, 2004; Voskaridou, 2003), nhưng sinh bệnh học vẫn còn là suy đoán. Nguyên nhân của hội chứng giảm xương-loãng xương ở bệnh nhân thalassemia là do nhiều yếu tố (Chatterjee, 2000) bao gồm việc nở rộng tủy xương thứ phát do tổng hợp erythropoietin không hiệu quả (Borgna-Pignatti, 2006), thiếu máu, ứ sắt do truyền máu (Borgna-Pignatti 2006), chậm dậy thì (Chatterjee, 2000), sử dụng deferioxamine (Voskaridou, 2003) hoặc thuốc thải sắt bằng đường uống (Chan, 2002), các bệnh lý nội tiết như suy sinh dục nguyên phát hoặc do giảm hormon hướng dục (Chatterjee, 2000), IGF1 giảm (Lasco, 2002), vitamin D giảm do lệch lạc của trục vitamin D-PTH (Borgna-Pignatti, 2006). Các yếu tố di truyền như sự đa dạng của gen VDR và gen COL 1 dường như đóng một vai trò quan trọng trong việc làm giảm khối lượng xương (Borgna-Pignatti, 2006;

Morabito, 2004; Voskaridou, 2003; Lasco, 2001). Việc giảm chức năng tạo cốt bào, giảm calci hóa xương (Morabito, 2004) đi cùng với sự gia tăng tương đương hoặc thậm chí lớn hơn của hoạt động hủy cốt bào thông qua con đường RANK/RANKL/osteoprotegerin (Voskaridou, 2003) là hậu quả cuối cùng của tình trạng loãng xương.

## Chẩn đoán và xét nghiệm khảo sát

(Hình 1 và Hình 2)

Bệnh nhân thường bị đau xương và đau lưng nhất mặc dù có hay không tiền căn gãy xương. 20% trường hợp bệnh nhân có thể không có triệu chứng.

### (A) Chụp DEXA

Đo mật độ khoáng chất trong xương (BMD) bằng cách chụp DEXA giúp chẩn đoán xác định hội chứng giảm xương - loãng xương tốt nhất theo tiêu chuẩn WHO (Hình 1). Mặc dù đo mật độ khoáng chất trong xương là phương pháp không xâm lấn có thể xem là tốt nhất để đánh giá độ chắc của xương trong thực hành lâm sàng, nhưng nhiều đặc điểm khác của xương cũng góp phần ảnh hưởng đến độ chắc của xương (Mahachoklertwattana 2003). Chúng bao gồm kiến trúc vi mô của xương (hình dạng), kiến trúc vi mô xương (thân xương và vỏ xương), thành phần chất đệm và muối khoáng, cũng như độ khoáng hóa, sự tích lũy những tổn thương, tốc độ của sự chuyển hóa ở xương. Tất cả các yếu tố này đều ảnh hưởng đến kết cấu của xương và vì vậy rất khó đánh giá trong thực hành lâm sàng thường quy (Sambrook, 2006).

**Tiêu chuẩn Chẩn đoán Hội chứng Giảm xương – Loãng xương theo WHO****Loãng xương**

BMD > 2,5 độ lệch chuẩn dưới trung bình bình thường của người trẻ (T score) hoặc Độ lệch chuẩn theo tuổi của bệnh nhân (Z score)

**Giảm xương**

BMD > 1,5-2,5 độ lệch chuẩn dưới trung bình bình thường của người trẻ (T score)

**Các xét nghiệm**

- Xương: Ca, PO<sub>4</sub>, 25 (OH) vitamin D, PTH huyết thanh, calci niệu trong 24 giờ
- Nội tiết: FSH, LH, Estrogen/Testosterone, chức năng tuyến giáp
- Chức năng gan
- X-quang cột sống
- DEXA xương cột sống, xương chậu, xương trụ, xương quay: hàng năm
- Những dấu hiệu ứ sắt

**(B) Sinh hóa**

Tất cả các bệnh nhân phải được làm các xét nghiệm về nội tiết và xương bao gồm 25 (OH) vitamin D3, PTH, canxi, phosphate, xét nghiệm chức năng gan, (phosphate kiểm, ALT, bilirubin, albumin), FSH, LH, testosterone và estradiol (Chatterjee, 2001; Chatterjee, 2000).

**(C) X-quang**

X-quang cột sống thẳng và nghiêng là rất quan trọng để loại trừ gãy xương, ngay cả

ở những bệnh nhân không có triệu chứng vẫn có thể có gãy xương vi thể.

**(D) MRI**

MRI cột sống, nếu có thể, phải được tiến hành để xác định sự tạo máu ngoài tủy xương, đặc biệt ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian và cũng để kiểm tra những thay đổi thoái hóa cột, loạn sản xương và thoát vị đĩa đệm.

**(E) Đánh giá lượng sắt và điều trị thải sắt** (xem Chương 3: Ứ Sắt).

## ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị hội chứng loãng xương - yếu xương cũng tương tự các bệnh nhân bị loãng xương do các nguyên nhân khác (Sambrook và cs., 2006). Mục tiêu là để cải thiện điểm số BMD và ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân thalassemia. Những hướng dẫn chung bao gồm đánh giá các phương pháp điều trị bằng thuốc khác nhau, lối sống, tập luyện và chế độ ăn uống.

### (A) Những chọn lựa điều trị (Hình 3)

Chọn lựa điều trị giảm xương - loãng xương tốt nhất vẫn còn là những tranh cãi. Những yếu tố gây ra hội chứng giảm xương - loãng xương ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian cũng giống như ở những bệnh nhân thalassemia thể nặng, tuy nhiên có điểm khác biệt ở chỗ trong thalassemia thể trung gian mức độ suy sinh dục nhẹ hơn so với trong thalassemia thể nặng. Việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân, sự phụ thuộc truyền máu, các triệu chứng và mức độ nặng của các biểu hiện lâm sàng, tiền căn, số lần gãy xương, điều trị trước đó, sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ vôi hóa thận, giảm khả năng sinh dục liên quan bệnh, tăng hoạt động tuyến cận giáp. Phương pháp điều trị lý tưởng phải là phương pháp an toàn và hiệu quả, có thể chỉnh sửa các khiếm khuyết của xương, làm chắc xương và giảm các triệu chứng.

#### (1) Liệu pháp hormon steroid sinh dục thay thế

Ở những bệnh nhân thalassemia thể nặng được xác định bị hội chứng giảm xương - loãng xương dù có triệu chứng hay không (chụp DEXA) và suy sinh dục, liệu pháp hormon sinh dục thay thế trong ít nhất 2 năm là lựa chọn đầu tiên (Chatterjee, 2001; Chatterjee, 2000; Lasco, 2001; Carmina, 2004).

#### (2) Điều trị hỗ trợ với calci

Phải điều trị thiếu vitamin D (với liều uống 1.000-1.500 IU/ngày) và bổ sung calci (uống 500 mg-1.000 mg/ngày) (Sambrook, 2006).

#### (3) Thuốc kháng sự tái hấp thu

Bisphosphonates thường được lựa chọn để điều trị loãng xương ở những bệnh nhân không mắc bệnh thalassemia trong thập niên qua (Sambrook, 2006), với kết quả thử nghiệm lâm sàng cho thấy giảm nguy cơ gãy xương cột sống (40-50%) và gãy xương ngoài cột sống (20-40%), bao gồm gãy xương chày. Bisphosphonates là chất ức chế mạnh chức năng hủy cốt bào, có thể được sử dụng như là liệu pháp điều trị thứ hai ở bệnh nhân thalassemia thể nặng (người không hoặc đáp ứng kém) và những người không bị suy sinh dục (thalassemia thể trung gian) với những kết quả đáng khích lệ.

**Liều lượng và cách dùng:** Có thể truyền tĩnh mạch pamidronate 1-2 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi tháng một lần trong 3-5 năm (Chatterjee, 2001), uống alendronate 70 mg mỗi tuần (Borgna-Pignatti, 2006b) hoặc acid zolandrone 2-3 lần/năm (Mahachoklertwattana 2006). Alendronate và risedronate dùng hàng ngày làm giảm nguy cơ gãy xương cột sống đơn giản hoặc phức tạp, có hoặc không có triệu chứng ở phụ nữ với điểm số T score của mật độ xương nhỏ hơn -2,5 (Borgna-Pignatti 2006b). Mặc dù hiệu quả chống gãy xương ấn tượng nhưng một số vẫn đề đang phát sinh đối với các bisphosphonate bao gồm nguy cơ xơ cứng xương hàm ở những người sử dụng kéo dài (Borgna-Pignatti 2006b).

#### **(4) Phối hợp điều trị**

Sự phối hợp pamidronate và liệu pháp hormon thay thế để điều trị bệnh nhân thalassemia thể nặng cho những kết quả thành công (Chattergee và cs., 2001).

#### **(B) Theo dõi điều trị**

Việc điều trị nên được theo dõi với các chỉ số sinh hóa (xương và hormon sinh dục) và chụp DEXA cột sống và cổ xương đùi hàng năm để xác định T score. Điểm số này tăng 1-2%/năm ở cổ xương đùi, có hoặc không có sự thay đổi điểm số xương đùi (Mahaklertwattana và cs., 2003). Sau 3 năm điều trị với pamidronate, BMD thường đạt

được mức ổn định. Hơn nữa, điều trị kéo dài trên 5 năm không được khuyến cáo vì có thể gây ra cứng xương, đặc biệt xương hàm (Borgna-Pignatti, 2006) và thậm chí có thể làm nặng thêm các triệu chứng hiện tại. Xác định nồng độ đỉnh và thấp nhất hormon sinh dục để điều chỉnh về mặt sinh hóa sự giảm khả năng sinh dục. Phải cẩn thận trong việc sử dụng vitamin D ở những bệnh nhân có nguy cơ vôi hóa thận và việc sử dụng bisphosphonate cũng phải thận trọng (Borgna-Pignatti 2006). Bệnh nhân đang điều trị với thyroxine và corticosteroid phải được theo dõi cẩn thận do sự điều trị quá mức có thể làm nặng thêm tình trạng loãng xương.

**Hình 3**

## **KHUYẾN CÁO**

- Chế độ ăn uống và thể dục
- Điều trị bổ sung vitamin D và canxi
- Điều trị thay thế hormon sinh dục trong suy sinh dục – tuyến yên
- Thuốc kháng sự tái hấp thu – Bisphosphonate
- Kết hợp điều trị : Bisphosphonate + liệu pháp hormon thay thế



# Điều trị Biến chứng Tim mạch trong bệnh Thalassemia Thể nặng

## 7

Chất lượng và thời gian sống của những bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu đã thay đổi trong vài năm trở lại đây, với tuổi thọ tăng lên trên 30 tuổi và chất lượng cuộc sống cũng được tốt hơn (Olivieri 1995; Zurlo 1989).

Tuy nhiên, triệu chứng tim mạch và tử vong sớm do nguyên nhân tim mạch vẫn còn là một vấn đề lớn.

*Những biến chứng tim do ứ sắt là nguyên nhân tử vong hàng đầu và là một trong những lý do chính gây bệnh.*

Khi không được điều trị thải sắt hiệu quả, cơ tim sẽ bị tổn thương do ứ sắt kéo dài và dẫn đến suy tim, rối loạn nhịp, suy tim sung huyết tiến triển hay đột tử (Brittenham, 1994).

*Điều trị thải sắt tăng cường có thể phục hồi chức năng cơ tim về bình thường, ngay cả khi tim bị ảnh hưởng như có triệu chứng suy tim.*

Chức năng của cơ tim ứ sắt có thể phục hồi khi được phát hiện sớm và điều lý tưởng nhất là phòng ngừa; một khi có biểu hiện suy tim nặng, thì tỉ lệ sống sẽ giảm chỉ còn 50%.

*Đánh giá tình trạng tim mạch thường xuyên giúp nhà lâm sàng phát hiện được giai đoạn sớm của bệnh tim và can thiệp kịp thời.*

Một cách lý tưởng, cần lượng giá mức độ ứ sắt của cơ tim để phát hiện những nguy cơ phát sinh biến chứng tim và quan trọng hơn đó là làm giảm những nguy cơ này đến mức thấp nhất. Thiết lập một qui trình điều trị tốt nhất đòi hỏi sự hợp tác của bác sĩ điều trị và bác sĩ chuyên khoa tim mạch có kinh nghiệm trong bệnh lý cơ tim.

## Triệu chứng lâm sàng

*Những bệnh nhân với tim bị ứ sắt đáng kể có thể vẫn không có triệu chứng. Khi rối loạn chức năng cơ tim phát triển thì độ nặng của triệu chứng có liên quan đến mức độ suy tâm thất. Những dấu hiệu sớm rất mơ hồ và có thể bị nhầm lẫn với ảnh hưởng của bệnh lý nền.*

Ví dụ, khó thở khi gắng sức có thể bị cho là do thiếu máu. Trong những giai đoạn tiến triển của suy tim, lâm sàng có biểu hiện giống như những bệnh cơ tim nặng khác như khó thở, phù ngoại biên, gan to sung huyết và hạn chế hoạt động thể lực nặng. Dấu hiệu và triệu chứng của suy tim phải có thể ưu thế hơn, nhưng cả hai thất đều bị ảnh hưởng là điều chắc chắn. Sự xuất hiện những dấu hiệu kinh điển của suy tim chứng tỏ sự tiến triển của bệnh với tiên lượng xấu, cho đến khi tình trạng cấp tính được giải quyết.

Như đã nêu trên, điều quan trọng giúp phân biệt suy tim do ứ sắt là chức năng cơ tim hồi phục hoàn toàn với điều trị thải sắt thích hợp - điều mà không phải bác sĩ lâm sàng hay bác sĩ tim mạch nào cũng hiểu nếu không thường điều trị bệnh nhân thalassemia. Cần nhấn mạnh rằng bệnh nhân có thể cần điều trị hỗ trợ suy tim vài tuần cho đến khi hồi phục hoàn toàn.

Triệu chứng hồi hộp đánh trống ngực thường thấy ở bệnh nhân thalassemia, và thường là nguyên nhân gây lo lắng - cho cả bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng. Một cách vắn tắt, tiên lượng của rối loạn nhịp tùy vào mức độ cơ tim ứ sắt và với bất kỳ rối loạn chức năng nào của cơ tim. Do đó, trong trường hợp bệnh nhân không ứ sắt, nếu có xuất hiện rối loạn nhịp như rung nhĩ chẳng hạn thì chỉ cần khảo sát bằng xét nghiệm đơn giản và có thể điều trị bằng thuốc, chứ không nhất thiết là có ý nghĩa tiên lượng xấu. Đối với bệnh nhân ứ sắt nặng, đặc biệt có rối loạn chức năng tim kèm theo, thì cũng là những rối loạn nhịp trên, nhưng có thể là báo hiệu của sự mất bù nặng đòi hỏi phải nhập viện điều trị ngay.

Do đó, **triệu chứng hồi hộp đánh trống ngực** nên được đánh giá và điều trị trong toàn bối cảnh của bệnh. Nhịp ngoại tâm thu, thường là trên thất, đôi khi là tại thất, có thể gây triệu chứng đòi hỏi điều trị dự phòng (thường với thuốc ức chế beta), đặc biệt những sự kiện thoáng qua này có thể kích hoạt những đợt rối loạn nhịp kéo dài, nhất là rung nhĩ. Những rối loạn nhịp gây triệu chứng rối loạn huyết động (chóng mặt, ngất hay sắp ngất) cho thấy một nguy cơ quan trọng về mặt lâm sàng và thường

kèm với tình trạng cơ tim ứ sắt nặng. Điều trị thường nhằm vào giảm tình trạng ứ sắt kèm với chiến lược điều trị triệu chứng rối loạn nhịp.

Đau ngực không thường gặp ở bệnh nhân thalassemia, nhưng có thể kèm với những bệnh lý xảy ra đồng thời như viêm màng ngoài tim hay viêm cơ tim. Tần suất những bệnh lý này xuất hiện khác nhau ở các quốc gia, hiếm ở Anh nhưng thường gặp hơn ở những nơi khác.

Bệnh nhân thường xuất hiện cảm giác đau thượng vị do gan sung huyết, giảm khả năng gắng sức, khó thở và ho.

### Khám lâm sàng

Để đánh giá cơ bản về tim mạch cần có một bệnh sử rõ ràng và khám lâm sàng đầy đủ bao gồm: điện tâm đồ 12 chuyển đạo và siêu âm tim cẩn thận theo quy định. Nếu có điều kiện, nên chụp cộng hưởng từ tim mạch (CMR) để đánh giá mức độ ứ sắt, kỹ thuật này đã trở thành công cụ rất tốt trong đánh giá nguy cơ biến chứng tim mạch của bệnh thalassemia. Những xét nghiệm khác có thể có giá trị trong đánh giá chi tiết hơn trong những tình huống lâm sàng cụ thể, như đánh giá rối loạn nhịp (ECG Holter 24 giờ) hay đánh giá chức năng trong nghiệm pháp gắng sức.

### Điện tâm đồ

Điện tâm đồ thường có bất thường, nhưng không đặc hiệu. Sự thay đổi thường bao gồm rối loạn khử cực biểu hiện ở sự thay đổi sóng T và đoạn ST ở chuyển đạo trước ngực, và đôi khi có sự tăng ưu thế điện thế

thất phải. Ít gặp hơn là sóng P cũng thay đổi với biểu hiện của lớn hai nhĩ. Rối loạn dẫn truyền dưới dạng block nhánh có thể gặp nhưng ít khi thấy các rối loạn dẫn truyền mức độ nặng hơn. Khi xuất hiện những dấu hiệu bất thường mới trên ECG trong quá trình theo dõi, cần thực hiện những khảo sát chi tiết hơn để tìm nguyên nhân.

### Theo dõi điện tâm đồ di động

Phương pháp chuẩn để phát hiện và khảo sát rối loạn nhịp tim là thông qua ghi Holter ECG 24 giờ. Hiện nay, có nhiều kiểu ghi ECG liên tục phù hợp cho phát hiện rối loạn nhịp từng lúc.

### Điện tâm đồ gắng sức

Nghiệm pháp gắng sức, dùng thăm lặn hay máy đo công cơ theo chu kỳ, có thể có giá trị trong việc phát hiện bệnh nhân có nguy cơ rối loạn nhịp tim hay cho việc đánh giá chức năng tim. Ngoài ra, nghiệm pháp gắng sức còn giúp lượng mức điều trị thích hợp bệnh tim.

Nghiệm pháp gắng sức với đánh giá trao đổi khí cho phép xác định:  $VO_2$  peak (lượng oxy sử dụng khi gắng sức hết mức) và  $VO_2$  AT (ngưỡng yếm khí), là những thông số liên quan mật thiết với chức năng và tiên lượng bệnh nhân suy thất trái.

### Siêu âm tim

Siêu âm tim thì dễ dàng sẵn có, tương đối rẻ tiền và dễ thực hiện. Nhiều thông số có thể cho qua siêu âm tim. Nhưng ngay cả việc đơn giản nhất như đo kích thước buồng tim có thể cung cấp thông tin ngay lập tức và có giá trị về tình trạng tim mạch và diễn tiến lâm sàng chỉ khi nào chúng được thực hiện bởi một nhà lâm sàng có trình độ theo

một phác đồ chuẩn. Những dữ liệu tối thiểu cần có gồm: kích thước buồng tim phải và trái, chức năng hai thất (phân suất co rút thất trái (FS) và phân suất tống máu (EF)), ước lượng áp suất trong buồng tim (áp suất động mạch phổi tâm thu và trung bình) và phân tích Doppler dòng chảy trong tim. Theo dõi đánh giá liên tục bằng siêu âm thực hiện cùng thời điểm của những chu kỳ truyền máu của bệnh nhân để làm giảm sự biến thiên của các trị số lâm sàng.

Siêu âm tim gắng sức cũng có thể hữu ích, đặc biệt ở những bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng. Ở những bệnh nhân này, phân suất tống máu không thể tăng, hay thậm chí là giảm khi gắng sức, hoặc có thể kích thích gắng sức bằng dobutamin truyền tĩnh mạch.

**Khảo sát đồng vị phóng xạ:** Sự sử dụng MUGA (Multiple Uptake Gated Acquisition) để xác định phân suất tống máu thất trái toàn phần là một kỹ thuật đã lỗi thời (cả vì lý do phải dùng chất đồng vị phóng xạ và do đắt tiền). Trị số chính xác hơn có thể đạt được bằng theo dõi phân suất tống máu khi nghỉ và khi đáp ứng với những stress lập đi lập lại, để xem phân suất tống máu có thể tăng trên ngưỡng cơ bản hay không.

### Chụp cộng hưởng từ tim mạch (CMR)

*Hình ảnh cộng hưởng từ tim mạch cung cấp những thông tin cả về hình thái lẫn chức năng của tim và là xét nghiệm duy nhất để đánh giá mô bị ứ sắt về mặt định lượng.*

Do đó, CMR nhanh chóng trở thành công cụ được lựa chọn trong đánh giá tim mạch bệnh nhân thalassemia nhưng có hạn chế

là đắt tiền và không có sẵn ở một số nước. Thời gian thực hiện chụp ngày càng rút ngắn với những phác đồ hiện đại và rất ít bệnh nhân không thể dung nạp với thủ thuật vì nỗi sợ bị giam giữ.

### Quy trình xử trí

Tần suất thực hiện việc khảo sát tim mạch nêu trên phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân và nguy cơ ứ sắt của cơ tim hay ứ sắt toàn cơ thể.

- Bệnh nhân thải sắt tốt: đánh giá lần đầu ở tuổi dậy thì và lặp lại hàng năm. Thời điểm thực hiện CMR thì không xác định nhưng thường có thể chờ đến khi nguy cơ thật sự lớn, như sau tuổi thanh thiếu niên hay đầu tuổi 20.
- Bệnh nhân không triệu chứng nhưng có bằng chứng tổn thương tim mạch: mỗi 3 đến 6 tháng. Chụp CMR lần đầu để cho bằng chứng của ứ sắt cơ tim. Có thể theo dõi bằng lặp lại kiểm tra ở tháng thứ 6 và 12 để bảo đảm rằng có sự giảm lượng ứ sắt ở tim nhờ vào điều trị (tăng tín hiệu trên T2 CMR).
- Bệnh nhân có triệu chứng của suy tim: mỗi tuần cho đến mỗi 1 - 4 tháng, tùy thuộc tình trạng lâm sàng. Thực hiện ngay CMR giúp hướng dẫn điều trị và những thực hiện lần sau giúp đánh giá đáp ứng của điều trị.

## Chiến lược điều trị toàn diện

Kế hoạch điều trị nhằm làm giảm những nguy cơ gây biến chứng tim mạch trên

bệnh nhân thalassemia bao gồm nhiều biện pháp, cùng với những can thiệp chuyên biệt về tim mạch. Các biện pháp bao gồm:

- Duy trì nồng độ Hb trước truyền máu khoảng gần 9-10,5 g/dl ở bệnh nhân không có bệnh tim và 10-11 g/dl ở bệnh nhân có bệnh tim.
- Đối với bệnh nhân ứ sắt nhiều hay có bệnh tim, điều trị thải sắt thường xuyên và áp dụng chế độ truyền liên tục (dưới da hay truyền tĩnh mạch); xem xét phổi hợp đồng thời thải sắt bằng đường toàn thân và đường uống.
- Theo dõi và xử trí thích hợp những nguyên nhân khác gây suy tim như suy giáp, suy cận giáp, suy thận, bệnh van tim hay cấu trúc tim, thiếu vitamin C. Tránh lối sống không lành mạnh, bao gồm hút thuốc lá, ít hoạt động thể lực và uống nhiều rượu.

Theo dõi chức năng tim mạch là một chỉ dẫn hữu ích về tiên lượng chung cho bệnh nhân. Suy chức năng cơ tim đòi hỏi điều trị đặc hiệu và cần tuân thủ nghiêm ngặt chế độ thải sắt hoặc chuyển sang một chương trình thải sắt tích cực hơn nhằm ngăn cản quá trình suy tim nặng không hồi phục.

### Điều trị tim mạch đặc hiệu

*Vấn đề cơ bản trong điều trị bệnh tim là cần thải sắt tích cực để ngăn chặn độc tính của sắt và thúc đẩy sự đào thải lượng sắt tích tụ trong các cơ quan. (Davis và Porter 2000).*

(xem Chương 3: Ứ Sắt và thiết lập chương trình thải sắt cụ thể cho trường hợp này).

Vài năm trở lại đây người ta có xu hướng điều trị bệnh nhân thalassemia có biểu hiện suy chức năng tâm thất nhẹ với những loại thuốc đã được biết làm cải thiện chức năng cơ tim trong một số loại bệnh cơ tim khác. Thuốc ức chế men chuyển đã được chứng minh điều trị rối loạn chức năng cơ tim tốt nhất. Trong những nghiên cứu có đối chứng, những thuốc này cho thấy làm giảm tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân không phải thalassemia nhưng mắc bệnh cơ tim và làm giảm tần suất xuất hiện suy tim ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng.

Những kết quả này rất đáng khích lệ và mặc dù vai trò của ức chế men chuyển trong suy tim trên bệnh nhân thalassemia vẫn là phỏng đoán, chúng vẫn được sử dụng rộng rãi trên thực tế lâm sàng. Chú ý thận trọng khi bắt đầu điều trị đối với bệnh nhân dư nước và khuyến cáo nên khởi đầu bằng liều thấp. Liều thuốc có thể tăng đến mức tối đa có thể dung nạp, sao cho không gây tụt huyết áp trên bệnh nhân thalassemia. Một số bệnh nhân không thể dùng ức chế men chuyển do tác dụng phụ là gây ho mạn tính. Những bệnh nhân này nên được thay thế bằng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II như losartan. Mặc dù việc sử dụng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trong suy tim chưa được ủng hộ mạnh nhưng những tính chất về huyết động thì tương tự nhóm ức chế men chuyển.

**Digoxin** không nên sử dụng trong giai đoạn sớm của bệnh cơ tim nhưng có thể có vai trò là thuốc tăng sức co bóp cơ tim ở những bệnh nhân có dẫn lớn buồng tim kèm huyết áp thấp. Digoxin có vai trò rất

đặc hiệu trong duy trì nhịp tim hợp lý ở bệnh nhân có rung nhĩ.

**Lợi tiểu** vẫn là nền tảng trong cải thiện triệu chứng ở những bệnh nhân sung huyết phổi hay những triệu chứng của suy tim phải. Lợi tiểu quai như Frusemide và Bumetanide giúp làm giảm tải đáng kể thông qua việc làm giảm thể tích tuần hoàn. Do đó, những lợi tiểu này nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân thalassemia. Bệnh nhân thalassemia có xu hướng của một tình trạng sinh lý bệnh cơ tim hạn chế, với suy tim tâm trương, nghĩa là giảm tải do lợi tiểu quai có thể làm giảm đột ngột cung lượng tim. Những ảnh hưởng này có thể là yếu tố nguy cơ dẫn đến suy thận cấp trước thận. Do đó, lợi tiểu quai nên được sử dụng một cách thận trọng và chủ yếu ở giai đoạn trễ của bệnh.

Những bằng chứng gần đây ủng hộ việc sử dụng spironolactone như là điều trị hỗ trợ ở bệnh nhân suy tim không bị thalassemia. Spironolactone và những thuốc trong nhóm làm giảm tác dụng mất kali do thuốc lợi tiểu quai và kháng với tình trạng cường aldosteron. Thuốc lợi tiểu giữ kali có thể sử dụng với ức chế men chuyển nhưng phải theo dõi sát ion đồ.

Khi suy tim ứ huyết nặng điều trị ở bệnh viện, việc truyền tĩnh mạch lợi tiểu quai có nhiều ưu điểm. Cách sử dụng này giúp chuẩn nồng độ thuốc từng giờ tùy vào lượng nước tiểu, do đó tránh được nguy cơ dùng lợi tiểu quá mức gây giảm thể tích, giảm cung lượng tim, làm xấu đi chức năng thận khi sử dụng bằng bolus tĩnh mạch các thuốc lợi tiểu quai. Thuốc tăng sức co bóp cơ tim có thể chỉ định trong trường hợp nặng.

Xử trí những bệnh nhân nặng có thể được hỗ trợ bởi việc sử dụng những xét nghiệm sinh hóa trong suy tim (BNP hay pro-N-terminal BNP). Nồng độ những chất này tăng khi bệnh nặng và giảm khi đáp ứng điều trị. Những dữ kiện cho thấy nên trì hoãn việc xuất viện những bệnh nhân suy tim mất bù cho đến khi nồng độ các chất này trở về bình thường.

**Thuốc chống loạn nhịp:** Trong nhiều trường hợp, sử dụng thuốc để điều trị những loạn nhịp tương đối lành tính nhưng có triệu chứng có thể làm tăng tần suất bệnh và tử vong so với những bệnh nhân không dùng những thuốc này. Vì vậy, quyết định sử dụng thuốc chống loạn nhịp trên bệnh nhân thalassemia cần được xem xét cẩn thận và luôn luôn nhớ rằng ngộ độc sắt là nguyên nhân chính của biến chứng này. Điều trị thải sắt tích cực cho thấy làm giảm rối loạn nhịp. Trong đa số trường hợp rối loạn nhịp là trên thất, tuy nhiên nhịp nhanh thất có thể gặp trong những trường hợp nặng. Sự tiến triển của rối loạn nhịp có thể đi kèm với suy giảm chức năng thất và có thể cải thiện bằng cách kiểm soát các nhịp nhanh thất. Tóm lại, rối loạn nhịp đòi hỏi một sự đánh giá cẩn thận. Hầu hết trường hợp rối loạn nhịp trên thất, ổn định tình thần bệnh nhân là đủ, trong khi đó rối loạn nhịp thất đòi hỏi xử trí cấp cứu nhằm vào tình trạng cơ tim ứ sắt bằng cách điều trị thải sắt tích cực.

**Thuốc ức chế beta** có thể sử dụng để kiểm soát nhiều loại rối loạn nhịp và được chỉ định trong bệnh nhân suy tim ổn định nhằm cải thiện tiên lượng trung và dài hạn. Khởi đầu nên sử dụng liều thấp và tăng liều từ từ trong nhiều ngày đến nhiều tuần. Trong suy tim, Carvedilol và Bisoprolol có

một vai trò đặc biệt, trong khi đó Sotalol có nhiều ưu điểm trong phòng ngừa rung nhĩ.

**Amiodarone** có hiệu quả rộng trong điều trị rối loạn nhịp trên thất lẫn rối loạn nhịp thất và có lợi ích làm tăng tỉ lệ sống sót ở bệnh nhân không mang bệnh thalassemia có rối loạn nhịp thất đe dọa tính mạng. Tuy nhiên, Amiodarone cũng có rất nhiều tác dụng phụ mà một trong số đó là rối loạn chức năng tuyến giáp thường đặc biệt hay gặp trong thalassemia.

Vai trò của một số thuốc khác như thuốc ức chế canxi, thuốc chống loạn nhịp nhóm I chưa được xác định. Thông thường, nên tránh dùng những loại thuốc này bởi vì chúng đều có thể gây ức chế cơ bóp cơ tim. Chúng không được sử dụng rộng rãi vì những rối loạn nhịp thường có khuynh hướng xuất hiện khi đã có suy cơ tim nặng. Vì không có những nghiên cứu chính thức, sự sử dụng những thuốc này vẫn chưa được khuyến cáo để điều trị cho bệnh nhân thalassemia.

Sốc điện chuyển nhịp nên được xem xét khi thất bại với điều trị thải sắt và thuốc chống loạn nhịp. Trong tình huống suy tim cấp, sốc điện nên chỉ định sớm để chuyển từ rung nhĩ thành nhịp xoang bình thường vì việc tái lập dẫn truyền đồng bộ có thể cải thiện tình trạng suy tim.

**Thuốc chống đông:** Mọi bệnh nhân có đặt catheter tĩnh mạch trung tâm cần được dùng thuốc chống đông với warfarin hay một số dẫn xuất coumadin thích hợp để phòng tránh biến chứng nguy hiểm của huyết khối thành lập trong buồng nhĩ gây nên thuyên tắc và tăng áp động mạch phổi. Bệnh nhân rung nhĩ nên xem xét dùng

thuốc chống đông chỉ như là một biện pháp tạm thời trước khi sốc điện.

**Ghép tim:** Một số bệnh nhân phải thực hiện ghép tim do tổn thương cơ tim nặng, không hồi phục, và thủ thuật này cũng kết hợp với ghép gan (Olivieri, 1994). Kết quả sau ghép ở bệnh nhân thalassemia cần được nghiên cứu cẩn thận hơn để xác định hiệu quả của can thiệp này. Sự hiện diện của tổn thương các cơ quan khác do ứ sắt có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến kết quả của ghép tim. Nếu phẫu thuật thành công, điều trị thải sắt tích cực vẫn cần phải được thực hiện để loại bỏ sắt ra khỏi các cơ quan và ngăn ngừa tích tụ sắt trên quả tim ghép.

## Tóm tắt

- A) Đối với bệnh nhân không triệu chứng có tim bình thường và không có ứ sắt cơ tim trên CMR (hay ở nơi không có sẵn CMR, bệnh nhân được điều trị thải sắt tốt và không có các biến chứng do ứ sắt):
- Khuyến khích tiếp tục chế độ điều trị thải sắt hiện tại.
  - Khuyến khích duy trì lối sống lành mạnh.
- B) Đối với bệnh nhân tăng ứ sắt cơ tim (đo bằng CMR) nhưng chức năng tim bình thường (hay ở nơi không có sẵn CMR, bệnh nhân có biến chứng do ứ sắt và/hoặc tiền sử thải sắt không tốt):
- Thải sắt tích cực: desferrioxamine tiêm dưới da hay truyền tĩnh mạch (24 giờ x 7 ngày/tuần); xem xét phối hợp với uống deferiprone và desferrioxamine tiêm dưới da.
  - Như cho nhóm A.

C) Với bệnh nhân suy tim có hoặc không triệu chứng:

- Thải sắt tích cực: desferrioxamine tiêm dưới da hay truyền tĩnh mạch (24 giờ x 7 ngày/tuần); xem xét phối hợp với uống deferiprone và desferrioxamine tiêm dưới da.
- Truyền máu chậm và sử dụng kèm lợi tiểu.
- Thuốc tim mạch đặc hiệu:
  - ức chế men chuyển, hay ức chế thụ thể ATI khi không dung nạp ức chế men chuyển.
  - Thuốc ức chế beta: sử dụng cẩn thận khi suy tim cấp đã ổn định; bisoprolol hay carvedilol vẫn là lựa chọn hàng đầu.
  - Lợi tiểu: để làm giảm triệu chứng quá tải dịch; dùng cẩn thận trong khi theo dõi chức năng thận; spironolactone nên được dùng nếu có thể.
  - Digitalis nếu có rung nhĩ.
- Warfarin: nếu có đặt catheter tĩnh mạch trung ương hay trong rung nhĩ.

## Kết luận

Những triển vọng cho bệnh nhân thalassemia đã cải thiện với sự hiểu biết nhiều hơn về bệnh và với chế độ điều trị tốt hơn cho từng bệnh nhân. Sự hợp tác chặt chẽ giữa các chuyên ngành y khoa là rất cần thiết. Ngoài ra, mục tiêu cơ bản của điều trị là thiết lập một chế độ thải sắt thường xuyên, hiệu quả với hình thức là khuyến khích bệnh nhân tuân thủ điều trị - điều trị cần tương ứng với mức độ ứ sắt tại cơ quan, để người bác sĩ lâm sàng cũng như bệnh nhân có những ý niệm tốt hơn về nguy cơ của bệnh.



---

## Tần suất, sinh lý bệnh, chẩn đoán và xử trí tăng áp động mạch phổi trên bệnh nhân thalassemia

---

Những biến chứng liên quan đến tim mạch là nguyên nhân dẫn đến tử vong chính ở bệnh nhân thalassemia thể nặng và thể trung gian. Trong bối cảnh chung này, tăng áp động mạch phổi là một phần biến chứng tim phổi của bệnh nhân thalassemia (Aessopos, 2005).

Tăng áp động mạch phổi đầu tiên được ghi nhận trong một nhóm nhỏ gồm 7 bệnh nhân thalassemia thể trung gian có suy tim phải (Aessopos, 1995). Trong một nghiên cứu sau đó (Aessopos, 2001) với số lượng mẫu lớn hơn gồm 110 bệnh nhân, tăng áp động mạch phổi liên quan đến tuổi chiếm gần 60% và suy tim phải chiếm 5% trường hợp. Người ta ghi nhận rằng những bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi này đều bảo tồn chức năng thất trái và áp lực động mạch phổi bình thường. Do đó, theo những quan sát trên, tăng áp động mạch phổi hiện tại được xem là nguyên nhân chính dẫn đến suy tim trên bệnh nhân thalassemia thể trung gian.

Còn những yếu tố liên quan đến tăng áp động mạch phổi trên bệnh nhân thalassemia thể nặng, một nghiên cứu gần đây (Aessopos, 2007), so sánh bệnh tim giữa hai nhóm bệnh nhân thalassemia thể nặng (n=131) và thalassemia thể trung gian (n=74) có cùng độ tuổi, đều được điều

trị theo một phương thức đang được chấp nhận hiện nay là truyền máu đều đặn kèm thải sắt ở bệnh nhân thalassemia thể nặng và không xử trí đặc hiệu gì đối với bệnh nhân thalassemia thể trung gian. Kết quả của nghiên cứu là tăng áp động mạch phổi trung bình và nặng chỉ gặp ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian với tỉ lệ 23%. Ngược lại, suy chức năng tâm thu thất trái chỉ gặp ở những trường hợp thalassemia thể nặng với tần suất 8%. Suy tim gặp ở 3% bệnh nhân thalassemia thể trung gian và 4% bệnh nhân thalassemia thể nặng.

Về mặt sinh lý bệnh, tăng áp động mạch phổi có lẽ là hậu quả của nhiều cơ chế kết hợp với nhau, mà những cơ chế này đều dẫn đến tăng cả cung lượng tim và kháng lực mạch máu phổi. Thiếu oxy mô mạn tính và tán huyết mạn được cho là giữ vai trò trung tâm trong bệnh sinh, kết hợp với một số nguyên nhân riêng lẻ khác bao gồm thiếu máu mạn kéo dài, tăng nồng độ của HbF, bất thường chức năng gan, tình trạng tăng đông, những khiếm khuyết của mô đàn hồi liên quan với thalassemia và rối loạn chức năng tế bào nội mô (Aessopos, 2007).

Chẩn đoán tăng áp động mạch phổi ở bệnh nhân thalassemia có thể thực hiện đơn giản và không xâm lấn bằng cách dùng siêu âm tim Doppler qua thành ngực (Aessopos, 2000). Sự chênh lệch áp suất tâm thu qua van 3 lá lớn hơn 30 mmHg với sự hiện diện của hở van 3 lá là một chỉ điểm của tăng áp động mạch phổi. Một kế hoạch theo dõi với khám lâm sàng và đo điện tâm đồ, chụp X-quang ngực thẳng, siêu âm tim thực hiện hàng năm hay ngắn hơn tùy theo chỉ định lâm sàng, nên được áp dụng đối với mọi bệnh nhân thalassemia. Trong trường hợp này, sự phối hợp giữa bác sĩ lâm sàng, bác



sĩ huyết học và bác sĩ tim mạch là cần thiết. Mặc dù cả hai thể bệnh có cùng cơ chế về mặt phân tử, mức độ nặng khác nhau của khiếm khuyết di truyền và kết quả về kiểu hình lâm sàng đòi hỏi những tiếp cận điều trị khác nhau. Điều trị hiện tại được áp dụng đối với bệnh nhân thalassemia thể nặng là loại bỏ tình trạng thiếu oxy mạn nhờ đó ngăn chặn sự tiến triển đến tăng áp động mạch phổi. Ngược lại, không điều trị những bệnh nhân thalassemia thể trung gian lại dẫn đến một loạt phản ứng bù trừ cho thiếu máu mạn nhưng đồng thời cũng tạo thuận lợi cho phát sinh tăng áp động mạch phổi. Kinh nghiệm điều trị chỉ ra rằng phần lớn bệnh nhân thalassemia thể trung gian nên được xem xét điều trị bằng truyền máu định kỳ và thải sắt (Aessopos, 2007). Hai điểm quan trọng cần xem xét kỹ là tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân và thời điểm bắt đầu điều trị. Cho đến khi có được những dữ kiện từ những nghiên cứu mới, những đánh giá nên dựa trên lâm sàng và cận lâm sàng của từng bệnh nhân cụ thể. Điều trị một khi được bắt đầu thì chỉ nên nhằm mục đích phòng ngừa chứ không phải là nhằm làm giảm những biến chứng do thiếu máu.

# Tổn Thương Gan trong Bệnh Thalassemia



Bình thường, khoảng một phần ba sắt dự trữ (ferritin và hemosiderin) trong cơ thể được tìm thấy ở gan. Khoảng 98% sắt trong gan được tìm thấy ở các tế bào gan, hình thành nên 80% khối lượng gan toàn bộ, 1,5 – 2% còn lại ở các tế bào lưới vòng nội mô, tế bào nội mô, tế bào ống dẫn mật và nguyên bào sợi. Sắt vào tế bào quá mức cần thiết thì sẽ được tích lũy thành những dạng dự trữ chính gồm ferritin và hemosiderin. Tích lũy sắt dự trữ tăng dần có liên quan đến nhiễm độc tế bào dù cơ chế sinh lý bệnh đặc hiệu cho tổn thương tế bào gan và xơ gan chưa được hiểu trọn vẹn. Những cơ chế này bao gồm quá trình peroxylase hóa chất lipid tại màng bào quan, làm cho các tiêu thể trở nên không bền vững và giảm quá trình oxy hóa tại các ty thể. Sắt cũng tác động trực tiếp đến sự tổng hợp và thoái hóa collagen cùng với sự biến đổi men trong các vi thể.

Gan đóng vai trò quan trọng trong sự hằng định nội môi sắt. Ngoài việc sắt được phóng thích từ các tế bào hồng cầu do truyền máu, một tỉ lệ hấp thu sắt đáng kể qua đường tiêu hóa đã được ghi nhận. Chất sắt dư thừa ban đầu được bắt giữ ở tế bào Kuffer nhưng khi do nhu cầu truyền máu gây ra quá tải sắt nghiêm trọng, nhanh chóng tràn vào các tế bào nhu mô gan, nguy cơ diễn tiến đến xơ gan sau này. Đối với bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia, nếu không có các yếu tố nguy cơ khác kèm theo, nồng độ ngưỡng sắt trong gan diễn tiến đến tạo xơ là 16mg/g trọng lượng gan khô (Angelucci, 2002). Những nghiên cứu lâm sàng ghi nhận mối liên hệ giữa nồng độ sắt trong gan với quá trình nhiễm độc tế bào gan do sắt.

Nồng độ sắt trong gan (HIC) là tiêu chuẩn vàng để đo lượng sắt quá tải trong cơ thể. (HIC tính bằng mg/g trọng lượng khô  $\times$  10,6 = lượng sắt dự trữ toàn bộ trong cơ thể tính bằng mg/kg) (theo Angelucci, 2000). Các kỹ thuật không xâm lấn để đánh giá nồng độ sắt trong gan gồm chụp cắt lớp điện toán, đo độ cảm từ sinh học của gan (SQUID) và chụp cộng hưởng từ (MRI). Trong số đó, chụp MRI đánh giá đo tốc độ hồi phục từ là chính xác và có triển vọng nhất (Wood, 2005).

*Lượng sắt dự trữ trong gan liên quan mật thiết với lượng sắt tích lũy do truyền máu và là chất chỉ điểm cho thấy hiệu quả của điều trị thải sắt và tiên lượng. Sắt trong gan tăng dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn dung nạp glucose, bệnh tiểu đường, bệnh tim và tử vong.*

---

## Viêm Gan Virus C

---

Virus RNA này được mô tả đầu tiên vào năm 1989, với tên gọi trước đây là virus viêm gan không A không B. Cho đến nay, phần lớn virus HCV qua các nghiên cứu phân lập được chia thành 6 nhóm chính, với các kiểu gen được xác định từ 1 đến 6, mỗi kiểu gen có những phân nhóm nhỏ hơn (a, b, c,...) Những kháng thể hiện diện sau lây nhiễm không có tính bảo vệ nhưng cho thấy sự lây nhiễm trong quá khứ hoặc hiện tại. Sự hiện diện RNA vòng của virus HCV trong máu cho chẩn đoán bệnh đang hoạt động (Sahara, 1996).

*Các biện pháp phòng ngừa giảm thiểu nguy cơ viêm gan C sau truyền máu bao gồm sự chọn lựa cẩn thận những người tự nguyện và xét nghiệm sàng lọc những người hiến máu.*

## Diễn tiến bệnh và biến chứng của quá trình lây nhiễm

**Nhiễm trùng cấp:** thường lành tính, với >80% không triệu chứng. Viêm gan thể không vàng da tối cấp là rất hiếm.

**Nhiễm trùng mạn:** chiếm 70-80% trường hợp, dẫn đến bệnh gan mạn tính. Tuy nhiên, kết quả lâu dài về mặt lâm sàng rất thay đổi vì những lý do mà cho đến nay vẫn chưa rõ. Những yếu tố quyết định độ nặng hay mạn tính của bệnh cũng như sự đáp ứng điều trị gồm tuổi mắc phải, cơ địa người nhiễm (ví dụ như hệ miễn dịch), yếu tố đặc hiệu cho virus (ví dụ như kiểu gen) và quan trọng nhất là các bệnh kết hợp.

**Xơ gan:** chiếm một tỉ lệ phần trăm khác nhau giữa những bệnh nhân nhiễm HCV, dao động từ < 5% ở người trẻ, khỏe mạnh, đến khoảng 25-30% ở bệnh nhân có bệnh kết hợp. Yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến nguy cơ diễn tiến đến xơ gan là tuổi và bệnh kết hợp. Từ thời điểm mắc phải diễn tiến đến xơ gan thường chỉ cần mất khoảng 20 đến 30 năm. Tỉ lệ sống còn sau 5 năm của bệnh nhân xơ gan còn bù là 91% và sau 10 năm là 79%. Tuy nhiên, khi xơ gan mất bù, tỉ lệ sống còn sau 5 năm giảm xuống chỉ còn 50%.

**Khả năng hồi phục:** Đã có báo cáo ghi nhận rằng ở các bệnh nhân thalassemia thì bệnh lý gan tiến triển xơ hóa hay xơ gan giai đoạn sớm (trường hợp xơ gan còn bù ở trẻ em mức độ Child A — hay xơ gan còn bù tốt) có khả năng phục hồi khi giải quyết được tình trạng bệnh nền của tổn thương gan (gan ứ sắt hay viêm gan virus C). (Muretto, 2002).

**Bệnh gan giai đoạn cuối:** nên tiến đến xem xét việc cấy ghép gan. Viêm gan C hiện tại là nguyên nhân được chỉ định ghép gan thường gặp nhất trên toàn thế giới. Viêm gan C tái phát xảy ra trên 90% trường hợp sau cấy ghép nhưng thường nhẹ. Sự sống kéo dài sau ghép gan của bệnh viêm gan virus C giống với các chẩn đoán khác, trung bình 65% sau 5 năm (Gane, 1996).

**Ung thư biểu mô tế bào gan:** hiện diện trong 1-5% người nhiễm sau 20 năm, đặc biệt sau giai đoạn tiến triển đến xơ gan thì nguy cơ ung thư sau đó mỗi năm tăng 1-4% (Colombo, 1991). Phòng chống và phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan thì hiệu quả hơn việc cố gắng điều trị. Bệnh nhân xơ gan nên trải qua chương trình tầm soát thường xuyên mỗi 6 tháng, gồm siêu âm gan và kiểm tra alpha-fetoprotein, để phát hiện sớm ung thư biểu mô tế bào gan.

**Biểu hiện ngoài gan** của nhiễm HCV gồm rối loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện muện trên da, tăng hỗn hợp cryoglobulin nguyên phát trong máu, viêm vi cấu thận cấp, viêm tuyến giáp tự miễn và viêm mạch máu (Sharara, 1996).

\* Xơ gan được chia thành 3 giai đoạn theo điểm số Child-Pugh, Điểm 5-6 (Điểm A) được mô tả như sau: không báng bụng, Bilirubin < 2 mg/dl, Albumin >3,5 g/dl, INR <1,7, không bệnh não do gan. Do đó, Child-Pugh giai đoạn A được định nghĩa là "bệnh gan còn bù tốt"

---

## Những đặc điểm đặc trưng của viêm gan C trong bệnh thalassemia thể nặng

---

Bệnh nhân thalassemia bị nhiễm viêm gan virus C thì thường nặng vì sự ứ sắt kèm theo, còn nhiễm đồng thời các virus khác (HBV, HIV) và nhiễm phối hợp những kiểu gen viêm gan C khác nhau. Sắt và HCV đã được xem là các yếu tố độc lập, tuy nhiên khi cùng nhiễm trên bệnh nhân sẽ tương tác lẫn nhau diễn tiến đến mô gan hóa sợi và xơ gan, với tác động tăng cấp số nhân (Angelucci, 2002). Do đó, những bệnh nhân thalassemia không thải sắt tốt sẽ tăng nguy cơ diễn tiến đến xơ gan.

---

## Chẩn đoán và theo dõi

---

### Xét nghiệm kháng thể

Đây là xét nghiệm có giá trị nhất trong việc sàng lọc máu và các chế phẩm máu và cũng là xét nghiệm ban đầu cho bệnh nhân có nồng độ transaminase huyết thanh cao kéo dài không giải thích được hay nghi ngờ có bệnh gan mạn tính. Phản ứng PCR phát hiện HCV RNA là tiêu chuẩn hiện nay để xác định nhiễm virus. Việc xác định kiểu gen và số lượng RNA HCV trong huyết thanh chỉ có ích trong việc quyết định cách và thời gian điều trị (xem bên dưới).

### Sinh thiết gan trong thalassemia thể nặng

Sinh thiết gan trước khi điều trị là hữu ích trong việc xác định mức độ tổn thương gan

và hướng dẫn quyết định cách điều trị và dự đoán các biến chứng.

---

## Điều trị

---

Đây là một lĩnh vực mà kiến thức thay đổi rất nhanh chóng do đó việc điều trị viêm gan cho bệnh nhân thalassemia cần được phối hợp chặt chẽ với một chuyên gia về bệnh gan.

Tương tự như bệnh nhân không phải thalassemia, điều trị viêm gan C ở bệnh nhân thalassemia nhằm mục đích diệt trừ virus, cải thiện cấu trúc mô học gan, giảm nguy cơ xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan.

### Lựa chọn bệnh nhân để điều trị

Những bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm HCV cấp và HCV RNA huyết thanh dương tính liên tục sau 12 tuần phơi nhiễm hoặc chẩn đoán nên được điều trị (Sharara, 2006).

Bắt đầu điều trị viêm gan C thông thường dựa vào một hay nhiều yếu tố sau đây:

- Hiện diện HCV-RNA kéo dài.
- Nồng độ ALT huyết thanh từ trung bình đến cao.
- Cấu trúc mô học gan bất thường.

Những kết quả đáng khích lệ của việc điều trị HCV trong thalassemia cùng với những nguy cơ làm bệnh viêm gan mạn nặng hơn đã đề cập ở trên đối với những bệnh nhân này, nói lên rằng sự hiện diện của một mình HCV-RNA trong huyết thanh là đủ để xem xét việc điều trị bệnh nhân thalassemia, khi người bệnh không có chống chỉ định hay bệnh kết hợp gợi ý nào khác.

## Đáp ứng điều trị

Tùy thuộc kiểu gen HCV và lượng virus, 40-80% bệnh nhân viêm gan mạn tính sẽ đáp ứng điều trị với pegylated interferon và ribavirin theo tiêu chuẩn hiện hành. Đáp ứng điều trị được định nghĩa là khi xét nghiệm định tính HCV-RNA siêu nhạy bằng PCR âm tính sau 24 tuần ngưng điều trị.

Sự đáp ứng của bệnh nhân được phân loại như sau:

- **Đáp ứng virus sớm:** được xác định khi không phát hiện HCV-RNA hay giảm lượng virus > 2 log sau 12 tuần điều trị.
- **Đáp ứng lúc kết thúc điều trị:** được xác định khi không có HCV-RNA lúc kết thúc điều trị.
- **Đáp ứng virus dài hạn:** không có HCV-RNA trên 6 tháng sau khi chấm dứt điều trị. Trên thực tế, điều này tương đương với sự triệt trừ sạch virus HCV.
- **Không đáp ứng:** không thấy giảm đáng kể HCV-RNA (được định nghĩa là giảm > 2 log so với ngưỡng) sau 12 tuần điều trị.
- **Tái phát:** sự xuất hiện lại HCV-RNA sau một đợt điều trị đầy đủ có đáp ứng.

## Theo dõi đáp ứng

Tùy thuộc kiểu gen HCV, khuyến cáo hiện nay là đánh giá đáp ứng về mặt sinh hóa (ALT huyết thanh) và virus học (HCV-RNA) sau 4 - 12 tuần điều trị và tiếp tục điều trị thêm 12 - 24 tuần đối với bệnh nhân không phát hiện thấy HCV-RNA. Do ALT huyết thanh có thể cao trong những nguyên nhân khác trên bệnh nhân thalassemia (ứ sắt, nhiễm trùng kèm theo), theo dõi đáp ứng phải dựa trên RNA của HCV.

## Tiền lượng kém đáp ứng

Các yếu tố tiền lượng xấu đối với tất cả bệnh nhân viêm gan C là:

- Mức ngưỡng HCV-RNA cao và không bị phân hủy sớm (4-12 tuần) khi bắt đầu điều trị.
- Kiểu gen HCV 1 hay 4.
- Hiện diện sự xơ hóa bắc cầu hay xơ gan.
- Sự tồn tại đồng thời của virus khác (HBV, HIV)

Vai trò của ứ sắt trong vấn đề cụ thể này còn đang tranh cãi.

Vì không có yếu tố cơ sở nào để tiên lượng điều trị là thành công hay thất bại nên từ chối điều trị dựa vào những yếu tố gợi ý đáp ứng kém thì không xác đáng. Do ứ sắt có thể làm giảm khả năng điều trị thành công bệnh viêm gan C và vì những lý do làm sàng phổ biến nói chung, liệu pháp thải sắt hiệu quả cần được xem xét thực hiện trước khi bắt đầu điều trị kháng virus đối với bệnh nhân kiểm soát kém lượng sắt do truyền máu.

## Chế độ điều trị

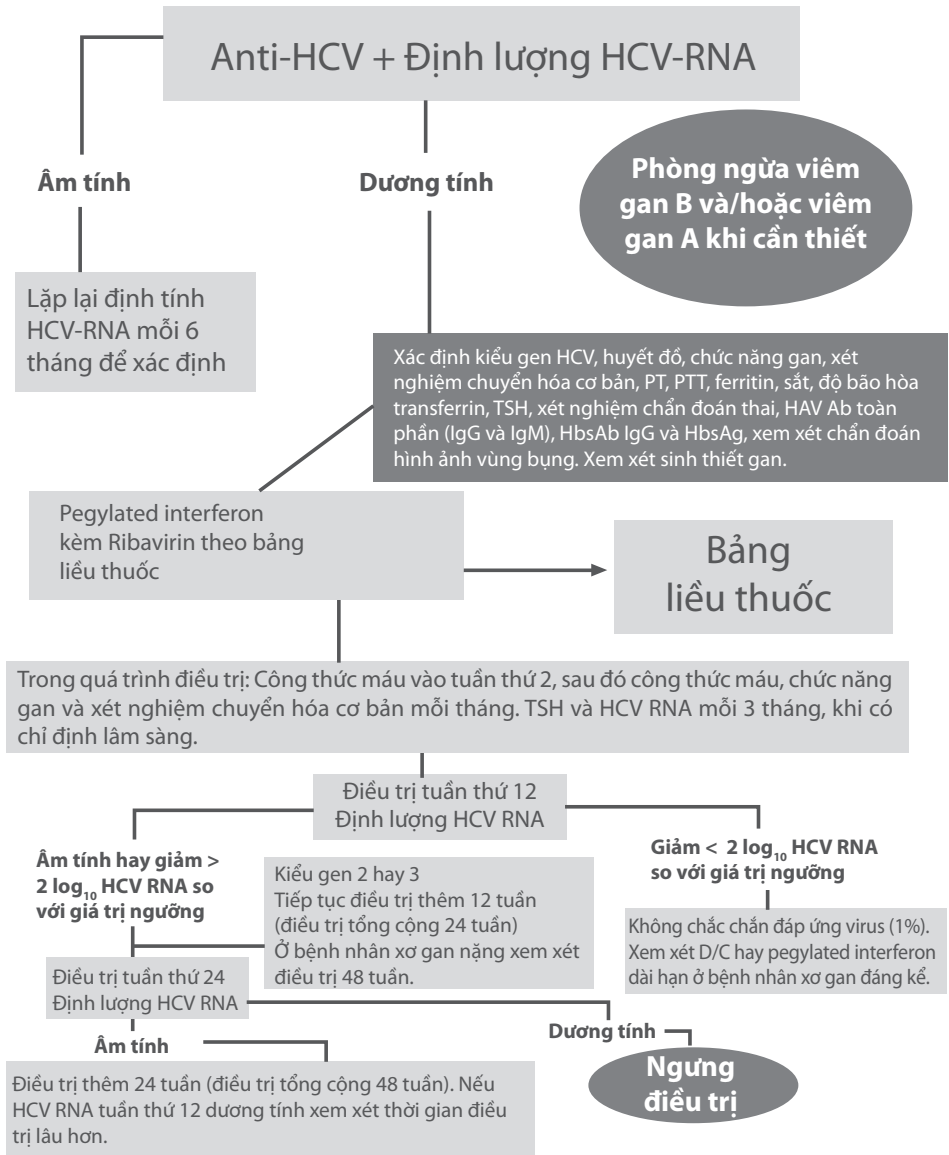
Tiêu chuẩn vàng là điều trị phối hợp pegylated interferon và ribavirin. **Hình 1** trình bày một ví dụ về sơ đồ điều trị viêm gan C.

**Loại interferon:** Pegylated interferon a-2 $\alpha$  hay a-2 $\beta$  tiêm dưới da một tuần một lần.

**Thời gian:** 24 đến 48 tuần, phụ thuộc kiểu gen.

**Tác dụng phụ:** Các tác dụng phụ điển hình ở đa số bệnh nhân là triệu chứng giống cúm, mất ngủ, thay đổi nhận thức và tình tình, đặc biệt trong 2 tuần đầu điều trị interferon. Giảm bạch cầu đa nhân

## Sơ Đồ Xử Trí Viêm Gan Virus C



Hình 1

trung tính và giảm tiểu cầu tùy thuộc liều thường xảy ra trong điều trị với interferon. Biến chứng này cần chú ý đặc biệt ở bệnh nhân thalassemia có cường lách. Vì cả hai deferiprone và interferon có thể gây giảm bạch cầu hạt, theo lý thuyết có những nguy cơ liên quan đến cách sử dụng phối hợp hai thuốc trên, sự kết hợp này cần phải thận trọng và giám sát cẩn thận. Suy giáp là một biến chứng quan trọng của việc điều trị với interferon.

Một số bệnh nhân có các phản ứng quá mức tại vị trí truyền desferrioxamine trong khi điều trị với interferon. Một vài bệnh nhân thalassemia điều trị với interferon được ghi nhận có suy tim, do đó cần phải chú ý đặc biệt khi kê toa interferon cho bệnh nhân có bệnh tim trước đó.

**Theo dõi các tác dụng phụ:** Suy giáp phải được theo dõi chặt chẽ trên bệnh nhân điều trị với interferon và xét nghiệm chức năng tuyến giáp cùng với sự hiện diện kháng thể kháng giáp nên làm trước khi bắt đầu điều trị. Theo dõi thường xuyên công thức máu cũng cần thiết để nhận biết giảm bạch cầu đa nhân trung tính và giảm tiểu cầu. Xem xét ngừng điều trị nếu số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính giảm dưới 1.000.

**Ribavirin:** là một chất đồng đẳng với nucleoside, hấp thu tốt qua đường uống, thường dùng liều 800-1200 mg/ngày. Hoạt động kháng virus rất hạn chế khi điều trị đơn độc ribavirin trong viêm gan C, nhưng khi điều trị phối hợp với interferon lại tăng đáng kể tỉ lệ đáp ứng kéo dài so với điều trị interferon đơn độc.

**Tác dụng phụ:** Tán huyết với việc giảm hemoglobine 10-20% so với giá trị bình thường xảy ra ở hầu hết bệnh nhân không phải thalassemia.

Trong bệnh thalassemia thể nặng, tác dụng phụ tán huyết do Ribavirin có thể tăng thêm nhiều và tăng nhu cầu truyền máu lên 30%, điều này đòi hỏi điều chỉnh cẩn thận khoảng thời gian truyền máu và tăng cường liệu pháp thải sắt (Li, 2002; Inati, 2005).

Điều quan trọng cần lưu ý là giảm liều ribavirin liên quan với đáp ứng virus dài hạn kém và do đó để bù cho tán huyết liên quan đến ribavirin nên điều chỉnh cách điều trị thải sắt hơn là thay đổi liều ribavirin để nghị (Inati 2005).

**Thời gian điều trị và theo dõi nồng độ virus:** phụ thuộc chủ yếu vào kiểu gen HCV. Đối với kiểu gen 1 hay 4, tiến hành điều trị trong 48 tuần cho dù có đáp ứng virus sớm sau 12 tuần. Trong trường hợp không có đáp ứng virus sớm, ngưng điều trị và xem xét các lựa chọn điều trị cao hơn.

Cách tiếp cận này có hiệu lực trên bệnh nhân thalassemia nhiễm HCV có kiểu gen 1 hay 4 với đáp ứng virus dài hạn 64% và những bệnh nhân không phát hiện HCV RNA trong 12 tuần điều trị (Inati, 2005). Đối với kiểu gen 2 hay 3, việc điều trị được giới hạn trong 24 tuần. Xác định nồng độ virus sau 12 tuần thường không cần thiết đối với kiểu gen 2 hay 3 vì có tỉ lệ đáp ứng virus dài hạn cao, khoảng 80%.

**Lựa chọn điều trị cho người không đáp ứng**

Những lựa chọn này hiện tại chưa được thử nghiệm và xác minh vững chắc. Những bệnh nhân xơ gan nặng trên sinh thiết gan cần được xem xét xúc tiến lựa chọn điều trị thứ hai.

### Quản lý dân số bệnh nhân đặc biệt

Việc tham khảo ý kiến với một bác sĩ giàu kinh nghiệm trong quản lý bệnh gan thì đặc biệt quan trọng trong việc quản lý lâm sàng những bệnh nhân sau đây:

- Trẻ em
- Bệnh nhân xơ gan
- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch
- Phụ nữ mang thai
- Bệnh nhân viêm gan C cấp

### Phòng ngừa

Hiện tại không có vaccine hay globulin miễn dịch nào phòng ngừa được bệnh viêm gan C. Những khuyến cáo sau đây được đưa ra để giảm nguy cơ lây truyền không phải qua đường tiêm chích:

### Nguy cơ lây truyền qua đường tình dục

nói chung là rất thấp. Tuy nhiên, những dữ liệu hiện có lại không đầy đủ để để nghị những thay đổi các khuyến cáo hiện nay. Những bệnh nhân này nên khuyến khích bạn tình kiểm tra bệnh viêm gan C và quan hệ tình dục an toàn.

**Những biện pháp chung** như tránh dùng chung bàn chải đánh răng, dao cạo râu,... được khuyến để tránh lây truyền cho các thành viên trong gia đình. Tuy nhiên, nguy cơ lây truyền thấp và các biện pháp cách ly đặc biệt như không dùng chung khăn tắm và đồ dùng ăn uống có thể không cần thiết.

---

## Virus Viêm Gan B

---

### Tỉ lệ mới mắc hàng năm

*Chiến lược tầm phòng, tầm soát HbsAg ở những người hiến máu và*

*các biện pháp y tế khác đã làm giảm đáng kể tỉ lệ lây nhiễm viêm gan B ở đa số các nước châu Âu và Bắc Mỹ cũng như các nơi khác trên thế giới. Tuy nhiên, viêm gan B vẫn còn là một vấn đề y khoa đáng lo ngại, chủ yếu ở các nước đang phát triển.*

Tỉ lệ HbsAg dương tính hiện nay trong bệnh thalassemia thể nặng dao động từ <1% đến >20% và lây nhiễm viêm gan B vẫn còn là một nguyên nhân gây bệnh gan mạn và ung thư biểu mô tế bào gan trên bệnh nhân thalassemia ở nhiều nước đang phát triển trên thế giới.

### Tầm quan trọng trên lâm sàng của các chất chỉ điểm HBV

Mặc dù đã có các xét nghiệm tầm soát viêm gan B tốt, việc giải thích kết quả có thể khó khăn hoặc gây hiểu nhầm.

- **Nhiễm trùng cấp:** HbsAg là một chất chỉ điểm đáng tin cậy (có thể hiện diện trong 4-5 tháng). HbeAg cũng hiện diện thoáng qua (1-3 tháng). Anti-Hbc IgM là xét nghiệm chẩn đoán nhiễm HBV cấp tin cậy nhất.
- **Nhiễm trùng mạn:** (người mang mầm bệnh) được đặc trưng bởi sự hiện diện HbsAg và anti-HBc trong máu (thường kèm với HbeAg hay anti HBe). Theo đúng định nghĩa quốc tế, người mang mầm bệnh được phân loại như sau:
  - **Những người mang mầm bệnh thể hoạt động:** được xác định bởi sự hiện diện của HbeAg hay kháng thể Anti-Hbe và nồng độ virus  $\geq 5 \log_{10}$  bản sao/ml (mặc dù những người khác trích



dẫn con số  $\geq 4 \log_{10}$  bản sao/ml) theo các tiêu chuẩn gần đây nhất. Đa số các trường hợp mang mầm bệnh thể hoạt động có liên quan đến sự hiện diện của bệnh gan.

- **Người mang mầm bệnh thể không hoạt động:** được đặc trưng bởi nồng độ transaminase bình thường liên tục ở các đối tượng anti-Hbe dương tính, kết hợp với nồng độ virus dưới ngưỡng ( $< 5 \log_{10}$ ) và cuối cùng là IgM anti-HBc  $< 0,2$  chỉ số IMx. Đa số các đối tượng như vậy, cấu trúc mô học nếu làm được, không biểu hiện bệnh gan đáng kể (hoạt động viêm hoại tử  $< 4$  HAI) trong khi một thiểu số nhỏ các trường hợp, người ta có thể thấy được các tác động của một bệnh mạn tính (đôi khi cả xơ gan) đã trở nên thâm lặng không hoạt động một cách tự nhiên hoặc nhờ vào điều trị kháng virus.
- **Nhiễm trùng trước đây:** sự hiện diện của kháng thể anti-HBc  $\pm$  anti-HBs biểu hiện nhiễm trùng đã qua. Trong những trường hợp đặc biệt, như suy giảm miễn dịch nặng (ví dụ như cấy ghép tế bào gốc tạo máu), HBV tái kích hoạt sau một thời gian nhiễm trùng trước đây đã được ghi nhận. Do đó, loại bệnh nhân này cũng được gọi là người mang mầm bệnh tiềm ẩn (Marzano, 2007).
- **Tiêm phòng:** sự hiện diện kháng thể đối với HbsAg (nếu anti-HBc không có mặt) cho biết đã tiêm phòng.

Bệnh nhân thalassemia cần tầm soát tất cả các dấu hiệu chỉ điểm viêm gan B trong huyết thanh và phân loại theo **Bảng 1** và

đưa ra danh sách các diễn giải có thể về các kết quả sàng lọc.

## Diễn tiến bệnh

**Viêm gan cấp:** đây là dạng phổ biến nhất với thời gian ủ bệnh 4-20 tuần. Độ nặng thay đổi thường xuyên, các dấu hiệu tiền triệu như đau khớp và nổi mề đay thường xảy ra trước thời kỳ vàng da. Hiếm khi diễn tiến đến suy tế bào gan tối cấp ( $\leq 1\%$ ). Quản lý viêm gan B cấp thường là các biện pháp hỗ trợ đơn thuần.

**Diễn tiến đến viêm gan mạn:** xảy ra từ 5-10% ở trẻ khỏe mạnh và 90% ở trẻ sơ sinh. Viêm gan cấp thể vàng da ở người lớn hiếm khi chuyển sang thể mạn tính, thường xảy ra  $< 2\%$  trường hợp. Đối với bệnh nhân viêm gan B mạn, nhiễm cùng lúc viêm gan C có thể tăng độ nặng và tỉ lệ diễn tiến đến bệnh gan.

**Xơ gan:** xảy ra với tỉ lệ 1-2,2% mỗi năm. Ước tính trong thalassemia có thể làm tăng nguy cơ xơ gan vì có thể nhiễm đồng thời HCV.

**Ung thư biểu mô tế bào gan:** là một biến chứng đã được công nhận của nhiễm viêm gan B mạn.

Xét nghiệm	Kết quả	Giải thích	Khuyến cáo
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	- - -	Đã bị lây nhiễm/chưa bao giờ nhiễm virus	Đề nghị tiêm phòng
HBsAg Anti-HBc	+ + hay -	Nhiễm cấp hay mạn	Đánh giá thêm
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs Anti-HBeAg	- +/- + -	Đã từng nhiễm trước đó	
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs Anti-HBeAg	- +/- - -	Nhiễm trùng trước đó * - người mang mầm bệnh tiềm ẩn	
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs HBeAg	+ + - +	Người mang mầm bệnh với tình trạng nhiễm mạn tính (nếu HbsAg + 6 tháng hay hơn) Lây nhiễm cao	Đánh giá thêm, gồm nồng độ HBV-DNA
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs HBeAg Anti-HBe	- - + - -	Người mang mầm bệnh với tình trạng nhiễm mạn tính (nếu HbsAg + 6 tháng hay hơn)	Đánh giá thêm, gồm nồng độ HBV-DNA
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs HBeAg Anti-HBeAg	- - + - -	Chủng ngừa không kèm lây nhiễm	

\* Những cách giải thích khác gồm:

1. Đang hồi phục sau lây nhiễm HBV cấp, với mất HbsAg nhưng anti-HBs chưa xuất hiện ("giai đoạn cửa sổ")
2. Miễn dịch với HBV nhưng anti-HBs không xuất hiện hay đã giảm xuống dưới mức phát hiện.
3. Nhiễm HBV mạn với nồng độ HbsAg trong huyết thanh không thể phát hiện.
4. Anti-HBc dương tính giả với tình trạng dễ bị lây nhiễm HBV.

\* Cách giải thích 2 và 4 là cách giải thích phổ biến nhất về tính chất huyết thanh.

Bảng 1: Những cách giải thích có thể về kết quả tầm soát viêm gan B mạn

## Phòng ngừa:

*Chủng ngừa: Tất cả bệnh nhân mới chẩn đoán bệnh  $\beta$ -thalassemia cần tiêm ngừa viêm gan B. 95% người bình thường cần 3 mũi tiêm phòng (lúc 0, 1 và 6 tháng) để tạo được đáp ứng miễn dịch. Vaccin này không hiệu quả đối với những người đã từng phơi nhiễm viêm gan B.*

Globulin tăng miễn dịch có thể hạn chế nguy cơ nhiễm trùng cấp tính trên những người tiếp xúc cấp với máu đã xác minh là có nhiễm bệnh.

### Phòng ngừa lây truyền từ mẹ sang con:

Lây truyền virus viêm gan B từ mẹ sang con xảy ra trong thời kỳ chu sinh. Nguy cơ lây truyền là 26-40% nếu người mẹ có HBeAg dương tính. Những người mẹ viêm gan B cấp trong khi mang thai lây virus sang bé trên 70% nếu xảy ra trong 3 tháng cuối và trên 90% nếu xảy ra trong vòng 8 ngày sau sanh.

Các biện pháp phòng ngừa lây truyền từ mẹ sang con gồm chủng ngừa viêm gan B và globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG) cho những trẻ sơ sinh có mẹ mang mầm bệnh trong vòng 12 giờ sau sanh. Điều này làm giảm >90% nguy cơ lây truyền.

Không như viêm gan C, viêm gan B lây qua đường tình dục và quan hệ cá nhân gần gũi rất cao. Các thành viên thân thiết trong gia đình và những bạn tình của bệnh nhân cần được tư vấn tỉ mỉ và chủng ngừa.

## Tổng quan Điều trị HBV năm 2007

(Hepatitis Annual Update 2007  
website: <http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates>)

Mục đích chủ yếu điều trị viêm gan B mạn là ngăn chặn lâu dài HBV-DNA huyết thanh và do đó có khả năng làm giảm quá trình diễn tiến đến xơ gan, suy gan và ung thư tế bào gan.

Điểm mấu chốt quan trọng trong xác định hiệu quả điều trị gồm ức chế HBV-DNA huyết thanh đến mức thấp và tốt hơn cả là không phát hiện được, nồng độ ALT bình thường, cải thiện mô học, chuyển đổi kết quả huyết thanh HbeAg trên bệnh nhân HbeAg dương tính, còn trường hợp chuyển đổi kết quả huyết thanh HbsAg thì tương đối hiếm.

Thông tin cung cấp dưới đây bắt nguồn từ phác đồ điều trị Hoa Kỳ, những hướng dẫn của AASLD\*, EASL\*\* và APASL\*\*\*, theo đó, lựa chọn đơn trị liệu ban đầu ưa thích gồm Adefovir, Entecavir và Pegylated Interferon, và hầu như thay thế hoàn toàn interferon alfa-2b chuẩn.

Vì tỉ lệ kháng thuốc cao, Lamivudine và Telbivudine không phải là thuốc ban đầu ưa thích trong đa số người bệnh.

Xu hướng gần đây là điều trị bệnh nhân có bất kỳ sự gia tăng nào của nồng độ HBV-DNA và xơ gan còn bù hay mất bù. Điều trị phối hợp với chất đồng đẳng nucleoside cũng được dùng rộng rãi ở bệnh nhân xơ gan cũng như bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV và HIV hay những bệnh nhân đã trải qua ghép tủy sau nhiễm HBV.

\*AASL: Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Mỹ

\*\*EASL: Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu

\*\*\*APASL: Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Á Thái Bình Dương

## **Tóm tắt: Kiến Nghị về Quản Lý Bệnh Nhân Viêm Gan B**

Những khuyến cáo quan trọng dựa vào các hướng dẫn mới về điều trị viêm gan B mạn sau đây:

- Bệnh nhân viêm gan B mạn có Hbe-Ag dương tính cần được điều trị khi nồng độ HBV DNA  $\geq 20.000$  IU/ml và nồng độ ALT tăng, nhất là khi tăng gấp đôi.
- Bệnh nhân viêm gan B mạn có Hbe-Ag âm tính cần được điều trị khi nồng độ HBV DNA  $\geq 2.000$  IU/ml và nồng độ ALT tăng.
- Kiểm tra kiểu gen cần được sử dụng rộng rãi hơn. Hiểu biết về kiểu gen có thể hữu ích trong dự đoán diễn tiến tự nhiên. Ví dụ, HBV kiểu gen C gây bệnh nặng hơn và có tỉ lệ ung thư biểu mô tế bào gan cao hơn kiểu gen B ở người châu Á. Đối với bệnh nhân điều trị với pegylated interferon, kiểu gen hữu ích trong dự đoán đáp ứng điều trị: HBV kiểu gen A đáp ứng tốt hơn kiểu gen D (kiểu gen thường gặp ở người da trắng) và kiểu gen B đáp ứng hơi tốt hơn kiểu gen C (kiểu gen phổ biến ở người Châu Á).
- Tất cả bệnh nhân viêm gan B mạn và xơ gan có nồng độ HBV DNA  $\geq 2.000$  IU/ml cần được điều trị. Hơn nữa, các bệnh nhân xơ gan và có sự hiện diện của virus trong máu bất kể nồng độ HBV DNA bao nhiêu, đặc biệt là khi nồng độ ALT cao cũng thích hợp để điều trị. Các bằng chứng ban đầu cũng ủng hộ việc dùng phối hợp các chất nucleotides ở những bệnh nhân này và việc điều trị nên tiếp tục lâu dài, ngay cả sau khi có kết quả chuyển đổi huyết thanh HbeAg ở những bệnh nhân HbeAg dương tính.
- Tỉ lệ kháng thuốc về mặt di truyền cao khi điều trị lâu dài với lamivudine (70% vào năm thứ 4-5), hơi thấp hơn khi điều trị với telbivudine (21,6% ở bệnh nhân Hbe-Ag dương tính và 8,6% ở bệnh nhân Hbe-Ag âm tính vào năm thứ 2), trung bình khi điều trị với adefovir (30% vào năm thứ 5 ở bệnh nhân Hbe-Ag âm tính) và thấp khi điều trị với entecavir ở bệnh nhân nhạy nucleoside (<1% vào năm thứ 4) nhưng cao hơn ở bệnh nhân kháng lamivudine (khoảng 42% vào năm thứ 4). Thuốc uống loại ít bị đề kháng và hoặc loại tác dụng mạnh nói chung được ưa sử dụng hơn để làm giảm khả năng bị kháng thuốc. Liệu pháp interferon và peginterferon không liên quan đến kháng thuốc.
- Tiềm năng điều trị viêm gan B mạn trong tương lai bao gồm pegylated interferon và chất đồng đẳng nucleotide khác, đặc biệt là tenofovir đang trong giai đoạn kết thúc nghiên cứu, hứa hẹn khả năng hiệu lực cao và tỉ lệ kháng thuốc thấp. Vai trò trong điều trị phối hợp đang nâng cao dần, chủ yếu giảm tỉ lệ kháng thuốc khi điều trị lâu dài.

### Các mô hình điều trị cho những nhóm nhiễm HBV gồm:

#### Điều Trị Bệnh Nhân Xơ Gan có HbeAg Dương Tính hoặc Âm Tính theo Chiến Lược Điều Trị của Hoa Kỳ

- HBV DNA < 2.000 IU/ml và xơ gan còn bù
  - Có thể chọn điều trị hay theo dõi
  - Ưu tiên adefovir hay entecavir, pegylated interferon alfa-2a có thể lựa chọn sớm trong xơ gan còn bù tốt
- HBV DNA  $\geq$  2.000 IU/ml và xơ gan còn bù
  - Điều trị, sử dụng adefovir hay entecavir có thể được chọn ban đầu
  - Yêu cầu điều trị lâu dài và có thể ưu tiên phối hợp điều trị (adefovir hay tenofovir cộng với lamivudine, telbivudine hay entecavir)
- HBV DNA < 200 IU/ml hay  $\geq$  200 IU/ml và xơ gan mất bù
  - Ưu tiên phối hợp điều trị (adefovir hay tenofovir kèm lamivudine, telbivudine hay entecavir)
  - Yêu cầu điều trị lâu dài
  - Lên danh sách chờ cấy ghép gan

Tham khảo: Hepatitis Annual Update 2007 website:<http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates>

#### Điều Trị Bệnh Nhân Viêm Gan B Mạn có Xơ Gan Còn Bù theo AASLD 2007

- Đối tượng cần điều trị
  - Bệnh nhân có HbeAg dương tính hay âm tính
  - Bệnh nhân có HBV DNA > 2.000 IU/ml, không cần xác định ALT
  - Xem xét điều trị cho bệnh nhân có HBV DNA < 2.000 IU/ml khi ALT tăng
  - Theo dõi trên bệnh nhân HBV DNA âm tính
- Lựa chọn thuốc
  - Ưu tiên Adefovir hay entecavir

Tham khảo: : Hepatitis Annual Update 2007 website:<http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates>

## Điều Trị Bệnh Nhân Viêm Gan B Mạn có Xơ Gan Mất Bù theo AASLD 2007

- Đối tượng cần điều trị:
  - HbeAg dương tính hay âm tính ở bất kỳ nồng độ HBV DNA nào.
- Lựa chọn thuốc:
  - Ưu tiên phối hợp lamivudine hay telbivudine cộng với adefovir hay điều trị đơn liệu với entecavir (chống chỉ định interferon).
- Thời gian điều trị:
  - Lâu dài.
- Các khuyến cáo khác:
  - Ưu tiên cấy ghép gan.

Tham khảo: Hepatitis Annual Update 2007 website:<http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates>

## Khả Năng Điều Trị Viêm Gan B Kháng Thuốc Chống Virus

### Phân loại kháng thuốc

### Chiến lược

Lamivudine

Tiếp tục lamivudine và thêm adefovir (ưu tiên hơn so với cách chuyển sang adefovir) hoặc tenofovir  
Chuyển sang emtricitabine/tenofovir \*

Adefovir

Tiếp tục adefovir và thêm lamivudine hoặc telbivudine (ưu tiên hơn so với cách chuyển sang lamivudine hoặc telbivudine)  
Chuyển sang hay thêm entecavir (nếu không kháng lamivudine trước đó)  
Chuyển sang emtricitabine/tenofovir\*

Entecavir

Chuyển sang hay thêm adefovir hay tenofovir \*

Telbivudine

Tiếp tục telbivudine và thêm adefovir hay tenofovir \*  
Chuyển sang emtricitabine/tenofovir. \*

\* Chưa được cơ quan FDA chấp thuận trong điều trị viêm gan B

Tham khảo: Hepatitis Annual Update 2007 website:<http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates>

### Những Thuận Lợi và Bất Lợi của Các Biện Pháp Điều Trị Viêm Gan B Mạn Hiện Nay

Thuốc	Thuận lợi	Bất lợi
Interferon alfa-2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tỉ lệ giảm HbsAg cao</li> <li>Thời gian điều trị ngắn</li> <li>Không kháng thuốc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Không phải thuốc uống</li> <li>Tác dụng phụ thường xuyên</li> </ul>
Lamivudine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thuốc uống</li> <li>Chịu được thuốc tốt</li> <li>Dùng trong bệnh gan giai đoạn cuối</li> <li>Dùng khi thất bại adefovir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thường kháng thuốc (khoảng 20% mỗi năm và lên đến 70% sau khi điều trị 4-5 năm)</li> </ul>
Adefovir	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thuốc uống</li> <li>Chịu được thuốc tốt.</li> <li>Dùng trong bệnh gan giai đoạn cuối</li> <li>Dùng khi thất bại lamivudine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Đáp ứng HBV 24-48 tuần kém hiệu quả hơn entecavir hay telbivudine.</li> <li>Chậm kháng thuốc và ít kháng hơn so với lamivudine nhưng kháng nhiều hơn so với entecavir khi điều trị kéo dài (0% lúc 1 năm, 3% lúc năm 2, 11% vào năm 3, 19% vào năm 4 và 30% vào năm 5 khi điều trị trên bệnh nhân HbeAg âm tính)</li> </ul>
Entecavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thuốc uống</li> <li>Chịu được thuốc tốt</li> <li>Hiệu quả giảm nồng độ HBV DNA cao</li> <li>Dùng khi thất bại adefovir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kháng thuốc: hiếm xảy ra ở bệnh nhân nhạy nucleoside (khoảng &lt;1% vào năm 4) nhưng thường xuyên ở bệnh nhân kháng lamivudine (khoảng 6% lúc năm 1, 14% vào năm 2, 33% vào năm 3 và 42% vào năm 4)</li> </ul>
Pegylated interferon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sạch HbsAg.</li> <li>Thời gian điều trị ổn định</li> <li>Không kháng thuốc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Không phải thuốc uống</li> <li>Tác dụng phụ thường xuyên nhưng ít hơn interferon tái tổ hợp thông thường</li> </ul>
Telbivudine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thuốc uống</li> <li>Chịu được thuốc tốt</li> <li>Hiệu quả giảm nồng độ HBV DNA cao</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kháng thuốc: tỉ lệ kháng thuốc trung bình ở bệnh nhân nhạy với điều trị (5% vào năm 1, 21,6% vào năm 2 ở bệnh nhân HbeAg dương tính và 8,6% vào năm 2 ở bệnh nhân HbeAg âm tính)</li> </ul>

Tham khảo: Hepatitis Annual Update 2007 – Emmet B. Keeffe, website <http://clinicaloptions.com/Hepatitis/AnnualUpdates>

Tác giả của quyển sách này đã cố gắng hết sức để cung cấp cho người đọc thông tin cần thiết trong điều trị ung thư biểu mô tế

bào gan và viêm gan B mạn. Tuy nhiên, điều trị những bệnh nhân này cần được hướng dẫn và giám sát của chuyên gia về gan học.

# Nhiễm Khuẩn trong Thalassemia Thể Nặng



Nhiễm khuẩn là nguyên nhân tử vong thứ nhì thường gặp nhất trong thalassemia thể nặng. Bác sĩ điều trị thalassemia thường biết đầy đủ về nguy cơ này và các can thiệp có thể hạn chế chúng (Rahav, Volach và cs., 2006). Tuy nhiên, ngoài tất cả nhân viên y tế, gồm những người liên quan trực tiếp với

bệnh nhân thalassemia thì chính bản thân bệnh nhân cũng cần phải hiểu rõ điều này. **Bảng 1** đưa ra các đặc điểm cơ bản về tác động và biến chứng của nhiễm trùng trong thalassemia (xem thêm **Bảng 2** về lây nhiễm qua đường truyền máu).

	Lây qua truyền máu	Mức độ nặng				Hướng xử trí			
		Thiếu máu	Cắt lách	Ứ sắt	Thải sắt	Vaccine thích hợp	Nhạy kháng sinh phổ rộng	Ngưng thải sắt nếu nghi ngờ	Ghi chú
Parvovirus B19	++	+++	-	-	-	Không	-	Không	Thai kỳ
HIV	+++	+?	+?	+	-	Không	-	Không	
HBV	+++	-	-	+?	-	Có	-	Không	
HCV	+++	-	-	++	-	Không	-	Không	
CMV	++	+	-	?	-	Không	-	Không	Ghép tế bào gốc
Streptococcus pneumonia	-	+?	+++	-	-	Có	Có	Có	
Meningococcus	-	-	+++	-	-	Có	Có	Có	
Hemophilus	-	-	+++	-	-	Có	Có	Có	
Influenzae									
Klebsiella	-	+	-	+	-	Không	Có	Có	
Pseudomonas	-	+	++	+	-	Không	Có	Có	
Vibrio vulnificus	-	+	-	+	-	Không	Có	Có	
Escherichia coli	-	+	-	+	-	Không	Có	Có	
Salmonella	-	+	+	+	-	Không	Có	Có	
Yersinia	+	-	-	+++	+++	Không	Không	Có	Deferrioxamine
Mucor species	-	-	-	++	++	Không	Không	Có	Deferrioxamine- Úc chế miễn dịch
Pythium insidiosum	-	++	+++	++	-	Có	Không	Có?	Nghề nông

**Bảng 1:** Bảng tóm tắt về tác động và biến chứng của nhiễm khuẩn trong thalassemia.



Thalassemia thể nặng không bị suy giảm miễn dịch nếu bệnh đáp ứng tốt với điều trị. Thay đổi hệ thống miễn dịch trong thalassemia bao gồm giảm số lượng bạch cầu hạt, thay đổi số lượng và chức năng của tế bào giết tự nhiên (natural killer), tăng số lượng và chức năng của tế bào CD8 gây độc, sự hiện diện của đại thực bào, hóa hướng động, thực bào và sự sản xuất interferon gamma.

Ngay cả khi không có chứng cứ nào liên quan trực tiếp giữa những thay đổi và diễn tiến nhiễm khuẩn nặng trong thalassemia, thông qua thăm khám lâm sàng bác sĩ điều trị có thể nhận ra những yếu tố liên quan, biến chứng và sự điều trị có thể cải thiện hoặc trầm trọng thêm tình trạng nhiễm khuẩn.

Trường hợp nghi ngờ nhiễm khuẩn, các nguyên nhân chính được xem xét bao gồm:

- Cắt lách;
- Lây nhiễm qua đường truyền máu;
- Ứ sắt và
- Thải sắt.

## Cắt lách

*Nguy cơ lâu dài sau cắt lách chủ yếu là nhiễm khuẩn nặng lan tỏa.* Các nghiên cứu trước đây, nguy cơ nhiễm khuẩn sau cắt lách trong thalassemia thể nặng tăng hơn 30 lần so với dân số bình thường (Singer, 1973). Các biện pháp phòng ngừa mới đây (xem bên dưới) đã giảm nguy cơ này, nhưng tác dụng nói chung không rõ ràng.

Tác nhân phổ biến là vi khuẩn có vỏ bọc, đặc biệt là:

- *Streptococcus pneumoniae* (chiếm hơn 75% nhiễm trùng sau cắt lách);
- *Haemophilus influenzae*, và;
- *Neisseria meningitides*.

**Nhiễm khuẩn gram âm**, vi khuẩn hình que, đặc biệt là *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp (ví dụ, viêm phổi) và *Pseudomonas aeruginosa*, xảy ra với tần suất tỉ lệ tử vong cao ở bệnh nhân cắt lách. Các vi khuẩn gram âm khác cũng gây nhiễm sau cắt lách.

**Nhiễm đơn bào** do *Babesia* gây tình trạng sốt tán huyết tối cấp, và nhiều báo cáo cho thấy sốt rét tái nhiễm thường gặp ở bệnh nhân cắt lách và làm tăng nguy cơ tử vong (Boone và Watters, 1995) (Lây nhiễm qua đường truyền máu, xem [Bảng 2](#)).

**Sốt rét tái phát nhiều lần và càng ngày càng nặng** tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân cắt lách đã được báo cáo (Boone và Walters, 1995)

## Ứ sắt

*Các thử nghiệm lâm sàng chưa xác lập rõ về vai trò của ứ sắt với tình trạng dễ nhiễm khuẩn, nhưng rõ ràng nhiễm khuẩn đa dạng là biểu hiện bệnh lý thường gặp của cơ địa ứ sắt.*

Nhiễm *Yersinia enterocolitica* là mô tả điển hình mối liên quan giữa nhiễm khuẩn, sắt, và ứ sắt. (xem dưới đây)

Nhiều vi khuẩn khác, chẳng hạn *Klebsiella* sp, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila* và *Listeria monocytogenes*, đã được chứng minh có tăng độc lực khi dư sắt. Nói cách khác, qua thử nghiệm cho thấy, ở bệnh nhân ứ sắt trong thalassemia sự thực bào kém hiệu quả hơn so với người không bị thalassemia.

Vài khảo sát lâm sàng cho thấy ở những bệnh nhân ứ sắt trong bệnh cảnh nhiễm sắc tố sắt di truyền cũng như thalassemia thì thường nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn nặng hơn. Vai trò của ứ sắt trong việc làm tăng nhiễm nấm *Mucormycosis* ở bệnh nhân ghép tủy đã được chứng minh.

### Thải sắt

Một nguy cơ của siderophores tự nhiên, như deferoxamine, là vi khuẩn có thể sử dụng nó như một nguồn sắt, từ đó trở nên tăng độc lực. Điều này đã được chứng minh trên thực nghiệm và lâm sàng ở trực khuẩn *Yersinia enterocolitica*, thụ thể ở màng ngoài của *Yersinia* có khả năng gắn kết với ferrioxamine.

Một mối quan hệ rõ ràng giữa nấm *Mucormycosis* và desferrioxamine đã được báo cáo ở những bệnh nhân chạy thận nhưng còn ít báo cáo ở thalassemia. Những quan sát tương tự đã được báo cáo ở nhiễm *Rhizopus*.

---

## Nhiễm Virus

---

### Human Parvovirus B-19 (HPV B19)

Parvovirus B-19 là một mầm bệnh phổ biến gây ra nhiều biểu hiện lâm sàng phong phú: bệnh ban đỏ nhiễm trùng hay sốt phát ban

thứ năm (erythema infectiosum) ở trẻ em, cơn suy tủy cấp từ nhẹ đến nặng, viêm cơ tim. Trong thai kỳ, thiếu máu bào thai nặng và viêm cơ tim có thể dẫn đến thai chết do phù nhau thai mà không phải do nguyên nhân miễn dịch.

Ở bệnh nhân có đời sống hồng cầu ngắn (15-20 ngày) kết hợp với thiếu máu do những rối loạn huyết học như bệnh hồng cầu hình cầu, bệnh hồng cầu hình liềm, thiếu máu huyết tán tự miễn và thalassemia, nhiễm B-19 có thể gây suy tủy cấp dòng hồng cầu đe dọa tính mạng, thường được gọi là “cơn suy tủy thoáng qua”. Hồng cầu ngưng sản xuất trong vòng 5-7 ngày và làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu máu tán huyết mạn tính. Tình trạng này có các đặc điểm:

- Hemoglobin giảm;
- Hồng cầu lưới không xuất hiện trong máu ngoại vi (<0,2%);
- Không có tế bào tiền thân hồng cầu trong tủy xương vào giai đoạn đầu của cơn suy tủy và
- Hiện diện DNA của virus B-19 trong máu.

Sau nhiễm B-19 cấp tính hồi phục, bệnh nhân thường có đáp ứng miễn dịch đặc hiệu lâu dài với tác nhân gây nhiễm. Trường hợp bệnh nhân bị ức chế miễn dịch (ví dụ như ghép tủy, nhiễm HIV) và không tạo ra một đáp ứng kháng thể hiệu quả chống lại virus khuẩn, nhiễm khuẩn có thể kéo dài và có thể kích hoạt các rối loạn tự miễn.

B-19 có thể được truyền qua đường hô hấp hoặc đường máu. Tần suất mắc B-19 ước tính khoảng 1% ở người hiến máu, dựa vào xét nghiệm B-19 DNA, cho dù có sự hiện diện của kháng thể đặc hiệu IgG. Nguy cơ

nhễm ước tính khoảng 1/625 và 1/50.000, tùy thuộc vào một số yếu tố (bao gồm cả phương pháp phát hiện, đợt bùng phát theo mùa, nồng độ B-19 DNA của người hiến máu và sự hiện diện của kháng thể B-19 IgG) (Lefrere, Maniez-Montreuil và cs., 2006). Hiện nay không có quy định chung trong truyền máu về việc ngăn ngừa nhiễm B-19 trong dân số nguy cơ cao, bao gồm cả bệnh nhân thalassemia thể nặng.

Quản lý nhiễm B-19 cấp bao gồm theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh việc truyền máu thích hợp. Dùng immunoglobulin có thể có hiệu quả trong bệnh mạn tính.

---

## Virus Gây Suy Giảm Miễn Dịch (Human Immunodeficiency Virus: HIV)

---

### Nguy cơ lây qua đường truyền máu

Mặc dù đã có sẵn có các xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán HIV có độ nhạy và độ chuyên từ khi bệnh HIV được phát hiện và mô tả, một số bệnh nhân thalassemia đã được truyền máu ở giai đoạn trước khi áp dụng xét nghiệm sàng lọc HIV đã bị nhiễm bệnh. Tình trạng này vẫn còn tiếp tục xảy ra nhiều tại những quốc gia mà các biện pháp an toàn truyền máu, bao gồm việc tuyển chọn người cho máu và xét nghiệm, chưa được áp dụng.

*Tần suất nhiễm HIV trong thalassemia thay đổi nhiều trên thế giới, từ <1% đến > 20%. Ví dụ ở Ý, tỉ lệ này là 1,7%, trong khi ở Cyprus là 0,17%. Ở bệnh nhân truyền máu, tỉ lệ nhiễm HIV cũng như*

các nhiễm khuẩn khác phụ thuộc vào thời điểm triển khai và chất lượng của các chính sách y tế cộng đồng cũng như tần suất các tác nhân lây nhiễm qua đường máu tại địa phương.

*Với việc sử dụng các phương thức chuẩn về phòng ngừa, có thể hạ thấp nguy cơ nhiễm HIV. Việc sử dụng các xét nghiệm sàng lọc có độ nhạy cao có thể hạ thấp nguy cơ này về sau.*

### Diễn tiến bệnh

Trong trường hợp không điều trị, thời gian trung bình chuyển đổi huyết thanh từ HIV đến bộc phát AIDS ở bệnh nhân truyền máu là khoảng 7-11 năm. Các yếu tố làm tăng tiến triển là nhiễm HIV tiên phát có triệu chứng, lứa tuổi bị nhiễm và lượng virus (nồng độ HIV1-RNA trong huyết tương).

### Quản lý nhiễm HIV trong thalassemia

Nội dung chi tiết về điều trị và theo dõi các bệnh nhân HIV là vượt quá phạm vi của cuốn sách này. Bệnh nhân thalassemia xác định nhiễm HIV nên được quản lý phối hợp với khoa bệnh truyền nhiễm nơi có kinh nghiệm trong lĩnh vực HIV. Những tiến bộ về thuốc điều trị đã cải thiện việc chăm sóc bệnh nhân HIV và có thể kiểm soát bệnh. Tuy nhiên, đánh giá việc điều trị tốt nhất và tổn kém nhất sẽ tùy thuộc vào điều kiện từng địa phương.

### Những chú ý đặc biệt trong thalassemia

Mặc dù thuốc điều trị kháng retrovirus trong thalassemia thể nặng được sử dụng dựa theo cùng phác đồ hướng dẫn như ở người không bị thalassemia nhiễm HIV, những tác dụng phụ như rối loạn chức năng nội tiết và bệnh tiểu đường có thể trở nên đáng kể.

<b>Virus</b>		
	Có vỏ bọc	HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II CMV, HHV-6, HHV-8, EBV HBV, HCV, HGV
	Không vỏ bọc	HAV; parvo B19, TTV
<b>Vi khuẩn</b>		
	Gram dương	Staphylococcus epidermidis Staphylococcus aureus Coagulase negative staphylococci Streptococcus viridans Enterococcal species Bacillus cereus
	Gram âm	Yersinia enterocolitica Pseudomonas fluorescens Salmonella enteritidis Citrobacter freundii Serratia marcescens Enterobacter cloacae Coliform bacteria Flavobacterium species
<b>Đơn bào</b>		
	Plasmodium vivax	Trypanosoma cruci
	Plasmodium falciparum	Babesia microti
	Plasmodium malarias	Toxoplasma gondii
	Plasmodium ovale	Leishmania donovani
<b>Khác</b>		
	Treponema pallidum	
	Prions	
<p>Các chữ viết tắt trong Bảng 2:  HIV: human immunodeficiency virus, HTLV: human T-cell leukaemia/lymphoma virus; CMV: cytomegalovirus, HHV: human herpes virus; EBV: Epstein-Barr virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; parvo B 19: parvovirus B19; TTV: transfusion-transmitted virus. Tài liệu tham khảo: A. Modell, ZLB Central Laboratory Swiss Red Cross, Bern, Switzerland 2000</p>		

**Bảng 2:** Tác nhân lây nhiễm qua truyền máu

Quan điểm chung cho rằng tình trạng sắt của bệnh nhân ảnh hưởng đến diễn tiến của nhiễm HIV-1. Ở bệnh nhân thalassemia thể nặng bị nhiễm HIV-1, tỉ lệ tiến triển HIV nhanh hơn ở những bệnh nhân ít được thải sắt với deferoxamine và nồng độ ferritin huyết thanh cao hơn. Trên thí nghiệm, thuốc kháng virus làm tăng khả năng thải sắt, chủ yếu là deferiprone, nhưng cho đến nay không có bằng chứng về tác dụng kháng virus trực tiếp. Vì thế bệnh nhân thalassemia có HIV dương tính được khuyến cáo thải sắt để kiểm soát tình trạng ứ sắt và việc lựa chọn thuốc thải sắt cần phải cân nhắc dựa vào những dữ kiện nêu trên và nhu cầu của bệnh nhân. Vì nguy cơ giảm bạch cầu hạt, deferiprone nên được dùng thận trọng trong những trường hợp này.

Dù không có bằng chứng trực tiếp cắt lách tạo điều kiện cho sự tiến triển của nhiễm HIV, nhưng quyết định cắt lách ở bệnh nhân có HIV dương tính cần hết sức thận trọng. Đặc biệt lưu ý là việc loại bỏ một phần quan trọng các tế bào T và nguy cơ nhiễm trùng lan tỏa ở bệnh nhân cắt lách.

## Cytomegalovirus (CMV)

Nhiễm CMV qua truyền máu có bệnh cảnh lâm sàng đa dạng. Ở người có hoạt động miễn dịch bình thường, nhiễm CMV thường không có biểu hiện lâm sàng hoặc có biểu hiện hội chứng giống tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, trên cơ địa suy giảm miễn dịch, như ghép tủy hay

ghép tạng, nhiễm CMV thường nặng và là một trong những nguyên nhân chính gây mắc bệnh và tử vong.

Không giống như các tác nhân lây nhiễm khác, có sự hiện diện của kháng thể CMV IgG trong huyết thanh vẫn có thể lây nhiễm. Theo ước tính, khoảng 2-12% người lành cho máu có kháng thể CMV, có thể truyền virus khuẩn.

Tăng biện pháp ghép tủy cho bệnh thalassemia cần quan tâm đặc biệt đến huyết thanh chẩn đoán CMV. Phòng ngừa hiệu quả lây nhiễm CMV qua đường truyền máu có thể được thực hiện bằng chọn người hiến máu có kháng thể anti-CMV âm tính, nhưng điều này chỉ có thể áp dụng trong điều kiện đặc biệt, chẳng hạn như ghép tế bào gốc, vì loại trừ những người cho có CMV dương tính (50-75% dân số người lớn có anti-CMV dương tính) sẽ ảnh hưởng đáng kể đến nguồn cung cấp máu quốc gia. CMV là virus khuẩn liên quan đến bạch cầu, những năm gần đây việc sử dụng rộng rãi chế phẩm máu lọc bạch cầu được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân thalassemia là một biện pháp phòng ngừa có hiệu quả.

## Nhiễm vi khuẩn

### *Yersinia enterocolitica*

#### Cơ chế truyền bệnh

*Yersinia* lây truyền phổ biến nhất qua đường tiêu hóa do thức ăn, thịt, sữa hoặc nước bị ô nhiễm, mặc dù nó sống cộng sinh ở người khỏe mạnh. Rất hiếm khi *Yersinia* trở nên

độc hại, xuyên qua màng ruột và gây nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng. Yếu tố chính liên quan đến độc lực vi khuẩn là sự có sẵn của một lượng lớn chất sắt, như là trường hợp ứ sắt nặng hoặc thải sắt với desferrioxamine (Vento, Cainelli và Cesario, 2006) như đã mô tả ở trên.

Nhiễm *Yersinia enterocolitica* qua đường truyền máu có thể xảy ra từ những người cho máu tưởng như bình thường, mặc dù rất hiếm, vì vi khuẩn có thể tồn tại và tăng trưởng trong điều kiện dự trữ thông thường (4°C). Tỷ lệ tử vong ở người nhận máu bị nhiễm khuẩn là trên 50%.

### **Biểu hiện lâm sàng**

Các biểu hiện lâm sàng của nhiễm *Yersinia* phụ thuộc vào lứa tuổi và sức khỏe của ký chủ. Đặc biệt, hơn 80% trường hợp nhiễm trùng do *Yersinia* trên bệnh nhân thalassemia có biểu hiện nặng. Sốt là một triệu chứng phổ biến nhất, thường kèm theo đau bụng và tiêu chảy hoặc nôn mửa. Biểu hiện ngoài đường tiêu hóa đôi khi cũng gặp như hội chứng suy hô hấp cấp, đau khớp và phát ban.

Hình ảnh lâm sàng điển hình nhất là “đau bụng cấp” và rất khó phân biệt với viêm ruột thừa cấp, viêm phúc mạc, do viêm hạch mạc treo. Điều cần nhớ là hai tình huống này đòi hỏi điều trị kháng sinh khác nhau.

Tình trạng nguy hiểm nhất là nhiễm khuẩn huyết, nếu không có kháng sinh đặc hiệu, có thể gây tử vong ở hơn 50% trường hợp.

Các biến chứng bao gồm áp xe ổ bụng, áp xe gan hoặc áp xe lách, lồng ruột, viêm thận, áp xe cơ thắt lưng chậu và viêm màng não.

Di chứng sau nhiễm trùng gồm hồng ban nút và viêm khớp phản ứng, chủ yếu ở người lớn.

### **Chẩn đoán cận lâm sàng**

Môi trường nuôi cấy đặc biệt (ở 22°C trong 48 giờ) là cần thiết để xác định chủng *Yersinia*. Vì vậy, khi nghi ngờ nhiễm *Yersinia*, bác sĩ điều trị cần thông tin đến phòng xét nghiệm, các tác nhân nghi ngờ để thúc đẩy tiến trình nuôi cấy các mẫu máu và phân trong môi trường phù hợp.

Xét nghiệm huyết thanh *Yersinia* có thể có phản ứng chéo. Tuy nhiên, nồng độ IgG tăng gấp bốn lần trong các mẫu thu được cách nhau 15 ngày có thể gợi ý mắc bệnh mới đây. Nhìn chung, tỉ lệ dương tính trong cấy phân, máu và chuyển đổi huyết thanh là thấp. Trong một số trường hợp chỉ có thể chẩn đoán sau khi có mẫu mô bị nhiễm (ví dụ như ruột, hạch bạch huyết).

### **Điều trị**

Điều quan trọng nhất là những người chăm sóc bệnh nhân thalassemia cần phải lưu ý nguy cơ nhiễm *Yersinia* khi bệnh nhân có các triệu chứng nêu trên và biết cách điều trị nhiễm *Yersinia*. Trung tâm điều trị nên cung cấp những tờ hướng dẫn thông tin đơn giản trên cho bệnh nhân hoặc cha mẹ của trẻ, đặc biệt là khi đi du lịch.

Việc điều trị phải bắt đầu khi có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ, dù chưa có xét nghiệm chẩn đoán nhanh đáng tin cậy. Trong trường hợp này, các biện pháp sau đây cần được thực hiện:

- **Ngưng thải sắt ngay lập tức**
- **Lấy mẫu xét nghiệm phù hợp**
- **Bắt đầu điều trị kháng sinh ngay lập tức**

*Yersinia* sp. là loại vi khuẩn sống nội bào và do đó cần dùng kháng sinh xâm nhập nội bào tốt. Trong trường hợp nhẹ nghi ngờ, uống ciprofloxacin là thuốc đầu tiên. Trong trường hợp bệnh nhân nặng, điều trị kháng sinh toàn thân ngay lập tức với các thuốc tương tự. Trimethoprim-sulfomethoxazole hoặc cephalosporin tĩnh mạch có thể được phối hợp hoặc sử dụng như thuốc thay thế.

Điều trị kháng sinh ít nhất 2 tuần sau khi xác định nhiễm bệnh. Không nên thải sắt trở lại cho đến khi bệnh nhân hết triệu chứng hơn 1 tuần. Một số bệnh nhân tái phát sau khi điều trị lại với desferrioxamine. Vì vậy, nếu được thì nên dùng các thuốc thải sắt thay thế. Trái ngược với deferoxamine, các thuốc thải sắt tổng hợp như deferiprone và deferasirox dường như không kích hoạt độc lực của *Yersinia enterocolitica*.

## Các nhiễm khuẩn khác

Các vi khuẩn như *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp., *Vibrio vulnificus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* và *Mucor* sp. có thể gây nhiễm khuẩn nặng và được xem rất trầm trọng đối với các bệnh nhân thalassemia không điều trị tốt. Gần đây, cũng có những báo cáo về nhiễm *Campylobacter* và *Chryseobacterium*

*menigosepticum*. Mặc dù có dữ liệu về nhiễm khuẩn do *Listeria monocytogenes* và *Salmonella* trong thực nghiệm nhưng không có chứng cứ lâm sàng về tần suất và độ nặng của bệnh nhân thalassemia bị nhiễm khuẩn thì cao hơn các bệnh nhân không bị thalassemia.

### Nhiễm *Klebsiella* sp.

Nhiễm *Klebsiella* trong thalassemia thể nặng và thường gặp  $\beta$ -thalassemia/HbE có liên quan đến tỉ lệ mắc bệnh và tử vong cao thỉnh thoảng đã được báo cáo. Trong một nghiên cứu hồi cứu lớn gồm 160 bệnh nhân cho thấy tần suất là 7,5%, với biểu hiện lâm sàng bao gồm viêm xoang, nhiễm trùng nội sọ, viêm màng não, nhiễm trùng huyết và áp-xe gan, phổi và thận. Tỉ lệ tử vong là 16%, và di chứng thần kinh vĩnh viễn là 25%. Yếu tố liên quan được xem là ứ sắt và rối loạn chức năng gan (Chung và cs., 2003).

Nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* trong thalassemia là nhiễm khuẩn thường gặp nhất đối với các trường hợp đặt catheter tĩnh mạch trung ương. Nó có thể gây nhiễm khuẩn nặng như viêm màng não (Wang, Lin và cs., 2003). Cắt lách dường như là yếu tố thuận lợi chính đối với tình trạng nhiễm khuẩn này.

Vài báo cáo cho thấy *Pseudomonas pseudomallei* gây ra bệnh Melioidosis của hệ thống cơ xương trong thalassemia.

*Vibrio vulnificus* đôi khi là nguyên nhân gây ra nhiễm khuẩn nặng, bao gồm nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn vết thương và viêm màng não ở bệnh nhân thalassemia ở Đông Nam Á. Ứ sắt dường như là yếu tố hỗ trợ quan trọng nhất.

*Escherichia coli* không được xem là tác nhân nhiễm khuẩn chính trong thalassemia thể nặng, nhưng lại quan trọng đối với  $\beta$ -thalassemia/HbE giống như nhiễm khuẩn do *Klebsiella*.

### **Salmonella sp**

Nhiều dữ liệu trong thực nghiệm cho thấy bệnh nhân thalassemia, đặc biệt là những người được cắt lách, giảm hoạt động opsonin và giảm hiệu quả thực bào chống lại *Salmonella* sp. Tuy nhiên, trong thực tế, tỉ lệ nhiễm *Salmonella* ở bệnh nhân thalassemia không cao hơn người bình thường.

### **Haemophilus influenzae**

Bệnh nhân thalassemia dường như có miễn dịch tự nhiên thấp đối với tác nhân này, tuy nhiên vaccine *Haemophilus* chứng tỏ có hiệu quả.

---

## **Nấm**

---

### **Mucor sp**

*Mucormycosis* hoặc *Zygomycoses* thuộc nhóm *Zygomycetes* là nguyên nhân phổ biến gây ra nhiễm khuẩn cơ hội do nấm. Các mối liên quan với tình trạng ứ sắt và sử dụng deferoxamine đã được biết rõ.

Trong thalassemia, nhiễm nấm nặng chỉ thấy ở đối tượng suy giảm miễn dịch sau khi cấy ghép tế bào gốc.

### **Pythiosum insidiosum**

*Pythium insidiosum* oomycete gây ra bệnh Pythiosis. Pythiosis ở người đã được báo cáo tại Thái Lan bệnh xảy ra ở nông dân và những người thân thuộc mặc dù tình trạng bệnh do động vật truyền sang người là phổ biến ở nhiều nơi khác trên thế giới. Các dạng nặng nhất (da, mạch máu và pythiosis

lan tỏa) đã được quan sát thấy ở bệnh nhân thalassemia (KrajaeJun và cs., 2006).

Bệnh này có tỉ lệ bệnh tật và tử vong cao, do đó việc chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời là vô cùng quan trọng. *Pythiosum insidiosum* không đáp ứng với thuốc kháng nấm. Một vaccine gần đây đã chứng minh tính hiệu quả ban đầu ở bệnh nhân thalassemia. (KrajaeJun và cs., 2006)

---

## **Các nhiễm khuẩn khác, không liên quan đến thalassemia**

---

### **Dengue**

Sốt xuất huyết do **nhiễm virus dengue** có tính dịch tễ ở các nước Đông Nam Á, nơi thalassemias cũng thường gặp. Trong một nghiên cứu không có đối chứng ở Thái Lan cho thấy nhiễm dengue thường xảy ra ở bệnh nhân thalassemia và mức độ cũng nặng hơn, do đó cần phải lưu ý để chẩn đoán và điều trị thích hợp, đặc biệt là ở khu vực này.

### **Helicobacter pylori**

Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân thalassemia có đau bụng thường xuyên, tần suất nhiễm *H. pylori* không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với người bình thường.



---

## Bệnh sốt rét và thalassemia

---

Có bằng chứng cho thấy rằng trong đa số trường hợp người lành mang bệnh hemoglobin được bảo vệ tốt hơn khỏi bị sốt rét lâm sàng nặng.

Tuy nhiên, điều này không đúng trong trường hợp đồng hợp tử. *Bệnh nhân thalassemia thể nặng hoặc thể trung gian không được bảo vệ khỏi sốt rét nặng mà thực tế có thể bị nặng hơn, tùy theo tình trạng lâm sàng (thiếu máu, lách to, ứ sắt và các biến chứng khác). Do đó, bệnh nhân phải được tư vấn cụ thể về việc phòng bệnh sốt rét trước và trong khi đi du lịch tại các vùng dịch tễ của bệnh.*

---

## Bệnh Sốt Rét do truyền máu và bệnh Chaga

---

Sốt rét sau truyền máu và bệnh Chaga đã được biết đến hơn 50 năm. Plasmodium và Trypanosoma cruzii vẫn còn tồn tại ít nhất 2 tuần trong các túi máu trữ lạnh cũng như trong huyết tương tươi đông lạnh, vì thế cần lưu ý đến sự gia tăng du lịch đến và đi từ các vùng dịch tễ có thể làm tăng tần số bệnh lây truyền qua đường truyền máu. Cả hai nhiễm khuẩn trên là một vấn đề quan trọng trong công tác truyền máu, và tiêu chuẩn quốc gia bao gồm lựa chọn người cho đã được soạn thảo dựa trên khuyến cáo của WHO, Hội đồng Châu Âu, EU và các tổ chức Bắc Mỹ để ngăn ngừa hoặc giảm thiểu lây truyền bệnh này.

# Cắt Lách trong $\beta$ -thalassemia

10

Nhiều bệnh nhân thalassemia thể nặng cần phải cắt lách. Tuy nhiên, quản lý điều trị tối ưu ngay từ thời điểm chẩn đoán có thể làm chậm hoặc ngăn chặn cường lách, do đó tăng hiệu quả truyền máu và giảm sự cần thiết phải cắt lách. Trong suốt quá trình chăm sóc bệnh nhân thalassemia, phải theo dõi cẩn thận kích thước của lách bằng thăm khám lâm sàng và bằng siêu âm khi cần.

Cắt lách cần được xem xét khi:

- Lượng máu cần truyền hàng năm gấp 1,5 lần so với những bệnh nhân đã cắt lách, nếu như những bệnh nhân này có cùng chế độ truyền máu và không có nguyên nhân gì gây tăng lượng máu tiêu thụ. Những nguyên nhân làm tăng tiêu thụ máu gồm xuất hiện kháng thể bất thường, nhiễm trùng và sự thay đổi lượng Hct trong các đơn vị máu truyền. Tăng nhu cầu truyền máu là khi lượng hồng cầu lắng cần truyền lớn hơn 200-220 ml/kg/năm để duy trì Hb khoảng 10 g/dl (giả định Hct là 75%) (Modell, 1977; Cohen, 1980). Tỷ lệ ứ sắt cũng nên được xem xét. Đối với những bệnh nhân thải sắt duy trì có hiệu quả, có thể không cần cắt lách mặc dù nhu cầu về máu tăng lên.
- Đối với bệnh nhân vẫn tăng dự trữ sắt mặc dù đã thải sắt đầy đủ thì cắt lách có thể giảm tốc độ ứ sắt do truyền máu, điều này là một phần quan trọng trong điều trị ứ sắt.
- Lách to sẽ đi kèm với các triệu chứng như đau 1/4 bụng trên trái, cảm giác mau no hoặc khi khối lách to đó có thể bị vỡ.

- Giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu do cường lách gây triệu chứng lâm sàng (như nhiễm khuẩn tái phát hoặc xuất huyết).

Lách to do một thời gian truyền máu không đủ vì máu truyền có Hb thấp không thích hợp thì có thể hồi phục. Trước khi xem xét cắt lách trong tình huống này, bệnh nhân nên được đưa vào chương trình truyền chặt chẽ trong vài tháng và sau đó đánh giá lại.

*Nên trì hoãn cắt lách cho đến khi bệnh nhân được ít nhất 5 tuổi vì nguy cơ nhiễm trùng huyết nặng dưới năm tuổi (xem dưới đây).*

## Phẫu thuật

Hai phương pháp cắt lách phổ biến nhất là mổ hở và nội soi. Thời gian mổ nội soi kéo dài hơn và không thực hiện được ở bệnh nhân lách quá lớn, nhưng thời gian hồi phục nhanh hơn và hầu như không có sẹo mổ. Hiện nay, có nhiều bác sĩ phẫu thuật có kinh nghiệm trong mổ nội soi.

Ở một số trung tâm, áp dụng phương pháp **cắt lách bán phần** nhằm bảo tồn chức năng miễn dịch của lách, mà vẫn làm giảm được mức độ cường lách (De Montalembert, 1990). Sự thành công lâu dài của phương pháp này vẫn còn đang được đánh giá. Đặc biệt, hai câu hỏi lớn là khả năng tái tăng trưởng của lách và thể tích lách là bao nhiêu để bảo tồn chức năng miễn dịch.

Phẫu thuật lách nên bao gồm việc tìm kiếm cẩn thận những lách phụ.

Phương pháp gây tắc mạch để giảm mô lách là một phương pháp tiếp cận ít xâm lấn hơn so với phẫu thuật cắt lách toàn phần hoặc bán phần (Pringle, 1982). Tuy nhiên, phương pháp này không được chấp nhận rộng rãi và có thể gây biến chứng sốt, đau, và có thể sau đó cần phải mổ cắt lách toàn phần. Phương pháp gây thuyên tắc không cho phép truy tìm những lách phụ.

Phải đánh giá sỏi mật trước khi phẫu thuật, đặc biệt nếu bệnh nhân từng có triệu chứng gợi ý bệnh đường mật. Trong trường hợp có sỏi mật, phẫu thuật cắt túi mật thực hiện đồng thời với cắt lách. Cắt bỏ ruột thừa khi cắt lách có thể ngăn ngừa xảy ra những vấn đề về chẩn đoán phân biệt với viêm ruột thừa với nhiễm trùng do *Yersinia enterocolitica*. Cắt lách cũng là cơ hội tốt cho sinh thiết gan để đánh giá mô học gan và nồng độ sắt.

**Chủng ngừa thích hợp nên được thực hiện ít nhất 2 tuần trước khi cắt lách (Xem bên dưới).**

### **Biến chứng cắt lách**

Biến chứng chung quanh liên quan tới phẫu thuật bao gồm xuất huyết, xẹp phổi và áp xe dưới cơ hoành. Tăng tiểu cầu sau phẫu thuật là phổ biến, với số lượng tiểu cầu thường 1.000.000-2.000.000/mm<sup>3</sup>. Vi bệnh nhân thalassemia có gia tăng xu

hướng huyết khối, nên phải xem xét sử dụng aspirin liều thấp (80 mg/kg/ngày) cho bệnh nhân có số lượng tiểu cầu tăng cao, hoặc sử dụng thuốc kháng đông cho các bệnh nhân có tiền sử bệnh huyết khối hoặc yếu tố nguy cơ khác.

Nguy cơ trầm trọng dài hạn sau khi cắt lách là nhiễm khuẩn huyết lan tỏa. Trong các nghiên cứu trước đây, nguy cơ nhiễm khuẩn huyết sau cắt lách ở bệnh nhân thalassemia tăng hơn 30 lần so với dân số bình thường (Singer, 1973). Các biện pháp phòng ngừa mới đây (xem bên dưới) đã giảm nguy cơ này, nhưng tác động của những biện pháp này là không rõ ràng. Các tác nhân gây bệnh phổ biến của nhiễm khuẩn sau cắt lách là vi khuẩn có vỏ bọc (Pedersen, 1983), nhất là:

- *Streptococcus pneumoniae* (chiếm hơn 75% nhiễm trùng ở bệnh nhân cắt lách)
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria meningitidis*

Vi khuẩn gram âm, vi khuẩn hình que, đặc biệt là *Escherichia coli*, *Klebsiella* và *Pseudomonas aeruginosa*, xảy ra với tần suất cao và thường tỉ lệ tử vong cao ở bệnh nhân cắt lách. Các vi khuẩn gram âm khác cũng gây nhiễm khuẩn huyết sau cắt lách. Nhiễm đơn bào do *Babesia* gây tình trạng sốt tán huyết tối cấp. Sốt rét xảy ra nặng hơn và tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân cắt lách (Boone và Watters, 1995).

Biểu hiện đặc trưng của nhiễm khuẩn huyết sau cắt lách là khởi phát đột ngột với sốt, ớn lạnh, ói mửa và nhức đầu. Bệnh tiến triển

nhau chóng đến sốc tụt huyết áp, thường kèm với đông máu nội mạch lan tỏa. Nhiễm khuẩn huyết sau cắt lách có biểu hiện xuất huyết thượng thận (hội chứng Waterhouse-Friederichsen). Tỷ lệ tử vong của những nhiễm khuẩn như vậy là khoảng 50%, mặc dù có các biện pháp hỗ trợ. Vì vậy, can thiệp sớm rất quan trọng khi lâm sàng nghi ngờ, ngay cả khi không tìm thấy những biểu hiện trên.

Nguy cơ nhiễm khuẩn sau cắt lách thay đổi theo:

- Tuổi - nguy cơ rất cao ở trẻ em dưới 2 tuổi. Tuy nhiên, ở người lớn 25-40 tuổi, nhiễm khuẩn tối cấp sau khi cắt lách cũng được báo cáo.
- Thời gian kể từ khi cắt lách - nguy cơ lớn nhất là 1-4 năm sau khi phẫu thuật
- Tình trạng miễn dịch của bệnh nhân

---

## Các biện pháp phòng ngừa

---

Ba biện pháp ngăn ngừa nhiễm khuẩn huyết sau cắt lách, bao gồm:

1. Miễn dịch phòng ngừa
2. Kháng sinh phòng ngừa
3. Giáo dục bệnh nhân

---

## Miễn dịch phòng ngừa

---

Tiêm phòng *Streptococcus pneumoniae* là một bước quan trọng trong việc ngăn ngừa nhiễm trùng lan tỏa sau cắt lách

(Landgren, Bjorkholm và cs., 2004). Pneumococcal vaccine là một vaccine 23-valent polysaccharide có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Một vaccine tổng hợp sẽ sớm được đưa ra thị trường. Tỷ lệ bảo vệ với vaccine 23-valent là 70-85%. Pneumococcal vaccine nên dùng ít nhất 2 tuần trước cắt lách và sau đó trong 3-5 năm. Đáp ứng miễn dịch rất ít ở trẻ dưới 2 tuổi. Trẻ em được tiêm dưới 2 tuổi nên được tiêm lại lúc 2 tuổi. Các bệnh nhân đã cắt lách mà không được chủng ngừa phế cầu khuẩn vẫn có hiệu quả tiêm phòng sau cắt lách.

Nếu vaccine *Haemophilus influenzae* không được tiêm chủng thường quy thì phải tiêm chủng cho bệnh nhân trước khi cắt lách và cả cho bệnh nhân đã cắt lách (Spoulou, Tsoumas và cs., 2006).

Vaccine polysaccharide ngừa não mô cầu cũng nên dùng ở bệnh nhân chuẩn bị cắt lách và cả bệnh nhân đã cắt lách mà trước đây chưa được chủng ngừa.

Có thể tiêm cùng lúc các loại vaccine nói trên với các ống tiêm khác nhau và ở những vị trí khác nhau. Nên tiêm vaccine phòng chống virus cúm hàng năm để ngăn ngừa sốt do cúm, nếu không cần phải đánh giá kỹ và điều trị sốt ở bệnh nhân thalassemia đã cắt lách (xem dưới đây).

## Kháng sinh dự phòng

Phòng ngừa bằng thuốc với penicillin đường uống được khuyến cáo để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn sau cắt lách, liều 125 mg uống hai lần mỗi ngày cho trẻ em dưới 2 tuổi, và 250 mg uống hai lần mỗi ngày cho trẻ em 2 tuổi trở lên. Kháng sinh thay thế cho bệnh nhân không dùng được penicillin bao gồm amoxicillin, trimethoprim-sulfomethoxazole và erythromycin. Mọi trẻ em đã cắt lách dưới 5 tuổi nên điều trị bằng kháng sinh dự phòng. Giá trị của kháng sinh dự phòng sau 5 tuổi chưa được chứng minh. Một số bác sĩ điều trị kháng sinh dự phòng liên tục ở tất cả các bệnh nhân đã cắt lách, không phân biệt tuổi tác, trong khi những bác sĩ khác chỉ điều trị dự phòng trong 2 năm đầu tiên sau khi cắt lách ở bệnh nhân cắt lách sau 5 tuổi. Việc sử dụng kháng sinh dự phòng cần được đánh giá định kỳ, cập nhật loại vaccine mới và sự kháng thuốc của vi khuẩn.

Tầm quan trọng của việc tuân thủ với kháng sinh dự phòng nên được nhấn mạnh nhiều lần cho bệnh nhân và phụ huynh hiểu rõ. Tuy nhiên, những hạn chế của điều trị dự phòng kháng sinh cũng phải được nhấn mạnh. Bệnh nhân và các bậc cha mẹ nên nhận thức rằng kháng sinh dự phòng không ngăn ngừa tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn sau cắt lách: nguy cơ tử vong từ bệnh sốt vẫn còn và cần đánh giá nhanh chóng tình trạng sốt ở bệnh nhân (xem dưới đây).

## Giáo dục

Giáo dục bệnh nhân và phụ huynh có thể mang lại hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa nhiễm khuẩn lan tỏa sau cắt lách. Bác sĩ lâm

sàng cần nhấn mạnh cho bệnh nhân và phụ huynh về tầm quan trọng của việc nhận ra sốt và đến ngay cơ sở y tế khám bệnh. Khi sốt, bác sĩ lâm sàng nên xem xét kỹ:

Đánh giá bệnh nhân, thăm khám lâm sàng toàn diện.

Cấy máu và dịch tiết khác khi có chỉ định.

Khởi đầu điều trị với kháng sinh nhạy với *Streptococcus pneumoniae* và *Neisseria meningitidis*.

Nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết, bệnh nhân nên được điều trị bằng kháng sinh toàn thân và theo dõi tại cơ sở y tế cho đến khi xác định bằng cấy máu.

Bệnh nhân cũng cần phải nhận thức được nguy cơ nhiễm khuẩn liên quan đến du lịch như babesiosis và sốt rét, cũng như nguy cơ vốn có trong du lịch là không dễ dàng tiếp cận cơ sở y tế tại chỗ. Trong trường hợp đó, bệnh nhân nên mang theo mình loại kháng sinh thích hợp.

Cần nhắc nhở bệnh nhân phải luôn luôn thông báo với các bác sĩ về tình trạng đã cắt lách của họ.

Biến chứng khác ở bệnh nhân đã cắt lách bao gồm:

- Huyết khối
- Tăng áp động mạch phổi

**Huyết khối**- Đây là một biến chứng thường gặp trong thalassemia thể trung gian (xem chương có liên quan), nhưng nguy cơ cao hơn ở bệnh nhân cắt lách. Hiện tượng tăng đông có liên quan đến các hồng cầu bị tổn thương, bình thường các hồng cầu này được lách bắt giữ, khi cắt lách các hồng cầu này tồn tại trong hệ tuần hoàn và

kích hoạt hệ thống thành lập thrombin (xem **Hình 2** Chương 11: Thalassemia Thể Trung Gian và HbE). Ở bệnh nhân sau cắt lách, các dấu hiệu của sự thành lập thrombin như phức hợp thrombin AT III (TAT), các mảnh prothrombin (F1, 2) fibrinopeptide A dimer (FPA) và D-dimer nên được đánh giá mỗi năm, và dùng thuốc kháng đông dự phòng khi có chỉ định.

**Tăng áp động mạch phổi** - biến chứng này thường gặp ở thalassemia thể trung gian, nhưng nó cũng gặp trong thalassemia thể nặng, đặc biệt là ở những bệnh nhân cắt lách.

## Định nghĩa

Kiểu hình lâm sàng của thalassemia thể trung gian nằm giữa thể nhẹ (dị hợp tử) và thể nặng (đồng hợp tử), mặc dù nhiều đặc điểm lâm sàng có thể trùng lặp giữa ba thể trên. Năm 1955, lần đầu tiên Rietti-Greppi-Micheli dùng từ thalassemia thể trung gian để mô tả những bệnh nhân - về mặt huyết học - chưa đủ để gọi là thể nặng nhưng cũng không thể gọi là thể nhẹ.

Thalassemia thể trung gian có đặc điểm lâm sàng đa dạng. Bệnh nhân thể nhẹ hoàn toàn không có triệu chứng cho đến lớn; hoặc chỉ biểu hiện thiếu máu nhẹ với mức Hb từ 7-10 g/dL. Những bệnh nhân này chỉ cần truyền máu vài lần. Bệnh nhân thể nặng hơn thường có biểu hiện lâm sàng từ 2-6 tuổi, mặc dù bệnh nhân có thể sống mà không cần truyền máu thường xuyên, nhưng sự tăng trưởng và phát triển có thể chậm. Do đặc điểm lâm sàng đa dạng của thalassemia thể trung gian nên việc điều trị cũng tùy trường hợp cụ thể. Dù có nhiều phương pháp điều trị để chọn lựa nhưng sự thiếu hụt phác đồ hướng dẫn cụ thể được xem là một thách thức đáng kể trong lâm sàng (Taher, 2006; Camaschella và Cappellini, 1995).

## Cơ chế sinh bệnh của thalassemia thể trung gian

Sinh bệnh học của thalassemia dựa trên sự mất cân bằng tổng hợp chuỗi globin. Trong  $\beta$ -thalassemia thể trung gian, sự mất cân bằng thấy rõ hơn so với thể nhẹ nhưng lại ít hơn so với thể nặng. Hầu hết bệnh nhân

thalassemia thể trung gian là  $\beta$ -thalassemia thể đồng hợp tử hoặc phức hợp dị hợp tử, nghĩa là cả hai locus của gen chuỗi  $\beta$ -globin đều bị ảnh hưởng. Biểu hiện lâm sàng của thalassemia thể trung gian nhẹ so với thalassemia thể nặng chủ yếu là do ba cơ chế sau:

- Di truyền của đột biến  $\beta^+$  nhẹ;
- Hiện diện polymorphism của enzyme Xmn-I tại vùng hoạt hóa  $G\gamma$ , liên quan đến việc gia tăng HbF; và
- Đồng di truyền của  $\alpha$ -thalassemia trên locus của gen chuỗi  $\beta$ -globin.

Thalassemia thể trung gian cũng có thể là hậu quả của sự gia tăng sản xuất chuỗi  $\alpha$ -globin, do sự nhân ba của gen tạo chuỗi  $\beta$  dị hợp tử hoặc do sự tương tác của  $\beta$ - và  $\delta\beta$ - thalassemia (Taher, 2006).

Phân tích các kiểu gen của bệnh nhân thalassemia thể trung gian là rất quan trọng vì chẩn đoán sớm thể nhẹ có thể tránh truyền máu không cần thiết.

Dự đoán kiểu hình từ kiểu gen của bệnh nhân thalassemia thể trung gian vẫn còn khó khăn, do sự tương tác của các yếu tố di truyền và môi trường. Những yếu tố gây biến đổi di truyền cấp một là vô số các gen  $\alpha$ -len trên locus của chuỗi  $\beta$ - có thể gây giảm một phần hoặc hoàn toàn tổng hợp chuỗi  $\beta$ -. Những yếu tố gây biến đổi di truyền cấp hai là việc ảnh hưởng trực tiếp lên số lượng của các chuỗi  $\alpha$ - dư thừa (di truyền của gen chuỗi  $\alpha$ - hay  $\gamma$ - bất thường). Những yếu tố gây biến đổi di truyền cấp ba thì rất đa dạng - xảy ra trên các locus liên quan đến sự chuyển hóa xương, sắt và bilirubin - có thể ảnh hưởng đến biểu hiện lâm sàng. Yếu tố môi trường có liên quan bao gồm điều kiện xã hội, dinh dưỡng và chăm sóc y tế sẵn có (Taher, Ismael và Cappellini, 2006).

## Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt giữa thalassemia thể nặng và thể trung gian là cần thiết để chọn phương pháp điều trị phù hợp cho từng trường hợp. Dự đoán chính xác một kiểu hình nhẹ có thể tránh việc truyền máu không cần thiết và các biến chứng của nó. Trong khi đó, chẩn đoán thalassemia thể nặng đúng thời điểm cho phép bắt đầu truyền máu sớm, do đó có thể ngăn cản

hoặc làm chậm diễn tiến cường lách và giảm nguy cơ tạo kháng thể kháng hồng cầu. Nhưng không may, việc xác định chính xác hai kiểu hình này tại thời điểm mới khởi phát bệnh còn rất khó khăn. Tuy nhiên, phân tích chi tiết về lâm sàng, huyết học, gen và dữ liệu phân tử có thể cho phép chọn lựa phương pháp điều trị hợp lý (Taher, 2006; Wainscoat, 1987; Weatherall, 2001). (xem **Bảng 1** để thấy những điểm khác nhau chính giữa thalassemia thể trung gian và thể nặng).

### Những đặc điểm giúp phân biệt thalassemia thể nặng và thể trung gian

	Thalassemia thể nặng	Thalassemia thể trung gian
<b>Lâm sàng</b>		
Bắt đầu khởi bệnh (tuổi)	< 2	> 2
Lượng Hb (g/dl)	6-7	8-10
Gan / lách to	Nặng	Trung bình đến nặng
<b>Huyết học</b>		
HbF (%)	> 50	10-50 (có thể lên đến 100%)
HbA2(%)	< 4	> 4
<b>Di truyền</b>		
Cha mẹ	Cả hai đều bị	Một hoặc cả hai là người lành mang gen không điển hình:
Phân tử	$\beta$ -thalassemia với	- $\beta$ -thalassemia có HbF tăng cao
Loại đột biến	HbA2 tăng cao	- HbA2 thấp bình thường
<b>Phối hợp</b>		
$\alpha$ thalassemia.	Nặng	Nhẹ/Ẩn
Tồn tại hemoglobin bào thai có tính di truyền	Không	Có
$\delta\beta$ thalassemia	Không	Có
Đa hình thái của G $\gamma$	Không	Có
XMN1	Không	Có

Bảng 1



## Sinh lý bệnh của thalassemia thể trung gian

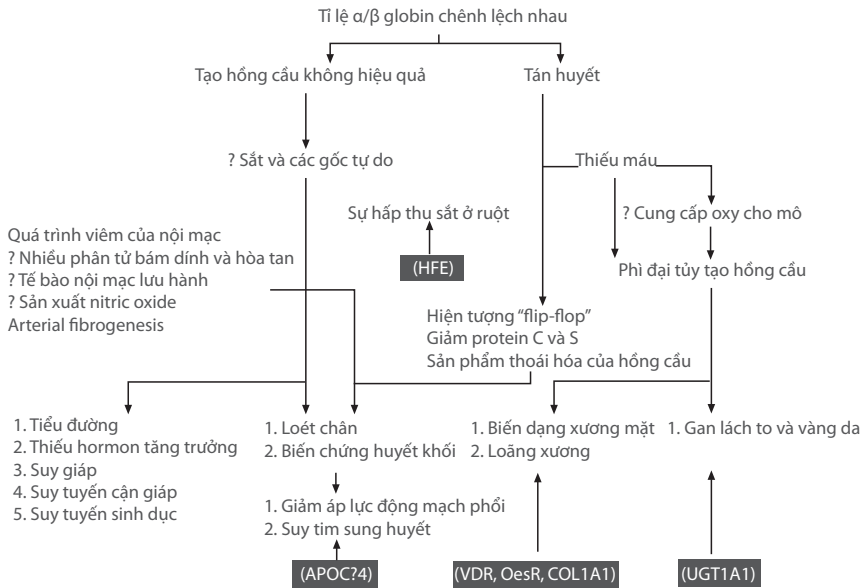
Ba yếu tố chính gây ra các triệu chứng lâm sàng của thalassemia thể trung gian: sự tạo hồng cầu không hiệu quả, thiếu máu mạn tính và ứ sắt. Mức độ nặng của triệu chứng phụ thuộc chính vào mức độ khiếm khuyết phân tử. Các chuỗi  $\alpha$ - có tính rất không ổn định và lắng đọng trong các tế bào tiền thân hồng cầu ở tủy xương gây tổn thương màng tế bào và chết tế bào (tức là sự tạo hồng cầu không hiệu quả).

Sự phì đại của phần tủy tạo hồng cầu trong tủy xương và phần ngoài tủy dẫn đến biến dạng điển hình của xương sọ và mặt, mỏng vỏ xương và gãy xương bệnh lý ở các xương dài. Mức độ tạo hồng cầu không hiệu quả là

yếu tố chính gây ra thiếu máu, trong khi đó, sự tán huyết của hồng cầu trưởng thành ở máu ngoại vi và giảm tổng hợp hemoglobin là chỉ là yếu tố phụ.

## Các biến chứng và điều trị bệnh nhân thalassemia thể trung gian

Ngoài các triệu chứng đã được mô tả của thalassemia thể trung gian, các triệu chứng có thể biểu hiện nhẹ hơn hoặc nặng hơn ở thalassemia các thể khác. Kinh nghiệm cho thấy, bệnh nhân thalassemia thể trung gian có một số biến chứng đặc biệt hiếm gặp ở thalassemia thể nặng. **Hình 1** mô tả các điểm nổi bật về biến chứng của bệnh thalassemia không được điều trị (Taher,



**Hình 1:** Chuỗi sinh bệnh học của bệnh thalassemia không được điều trị và các biểu hiện lâm sàng tương ứng

Ismaeel và Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino và cs., 2001).

---

## Lách to và phẫu thuật cắt lách

---

Phẫu thuật cắt lách ngày nay không còn phổ biến và chủ yếu được thực hiện ở giai đoạn sau của bệnh. Chỉ định cắt lách trong thalassemia thể trung gian khi lách quá to và giảm nồng độ Hb trung bình trong máu đồng thời không kèm theo các yếu tố tạm thời khác như nhiễm khuẩn (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino và cs., 2001; Borgna -Pignatti, Rigon, Merlo và cs., 2003; Galanello, Piras, Barella và cs., 2001). Đối với các loại phẫu thuật, phương pháp nội soi là an toàn, khả thi và được ưu tiên hơn phẫu thuật hở. Đây là phương pháp xâm lấn tối thiểu và được ưu tiên lựa chọn trong điều trị bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia có chỉ định cắt lách. Khi tiến hành cắt lách, phẫu thuật viên cần kiểm tra túi mật để tìm sỏi và thực hiện cắt túi mật ngay khi tìm thấy sỏi túi mật (Leandros và cs., 2006).

---

## Sỏi mật và phẫu thuật cắt túi mật

---

Sỏi mật thường gặp trong thalassemia thể trung gian nhiều hơn so với thể nặng, là do sự tạo hồng cầu không hiệu quả và tán huyết ở máu ngoại biên. Tương tự như cắt lách qua nội soi, nội soi cắt túi mật tiện lợi và khả thi hơn phẫu thuật hở (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino và cs., 2001; Borgna-Pignatti, Rigon, Merlo và cs., 2003; Galanello, Piras, Barella và cs., 2001; Leandros và cs., 2006).

---

## Sự tạo máu ngoài tủy

---

Tạo máu ngoài tủy là cơ chế bù trừ do tủy xương hoạt động quá mức để đáp ứng tình trạng thiếu máu mạn trong thalassemia thể trung gian. Từ đó, hình thành các khối mô tạo hồng cầu mà chủ yếu là ở lách, gan, các hạch bạch huyết, ngực và cột sống. Các khối này có thể được phát hiện bằng chụp cộng hưởng từ (MRI) và có thể gây ra các vấn đề về thần kinh như chèn ép tủy sống, liệt hai chi dưới, khối u trong ngực.

Trong trường hợp bị chèn ép cột sống, nhận biết các dấu hiệu lâm sàng là rất quan trọng để chẩn đoán sớm và phòng ngừa các biến chứng thần kinh không hồi phục. MRI là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn để chẩn đoán các khối u tạo máu ngoài tủy đồng thời có thể thấy hình ảnh phì đại của phần tủy sống liên quan.

Việc điều trị bao gồm truyền máu, xạ trị và hydroxyurea (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Chehal, Aoun, Koussa và cs., 2003; Castelli, Graziadei, Karimi và Cappellini, 2004; Saxon, Rees, Olivieri, 1998). Tăng cường truyền máu là phương pháp điều trị đầy hứa hẹn, nhằm mục tiêu đưa Hb lên mức cao hơn, bao gồm việc truyền máu nhiều lần mỗi vài tuần để bù đắp cho nhu cầu tạo hồng cầu.

---

## Sỏi thận

---

Bệnh nhân thalassemia thể trung gian thường dễ bị sỏi thận do hậu quả của việc tạo hồng cầu không hiệu quả và tán huyết ngoại biên. Sỏi thận có thể dẫn đến thận ứ nước và suy thận. Nguyên nhân là do sỏi phì đại làm tắc nghẽn các ống thận

và thậm chí cả đài thận. Thận thường phì đại trong bệnh nhân thalassemia do sự tạo máu ngoài tủy.

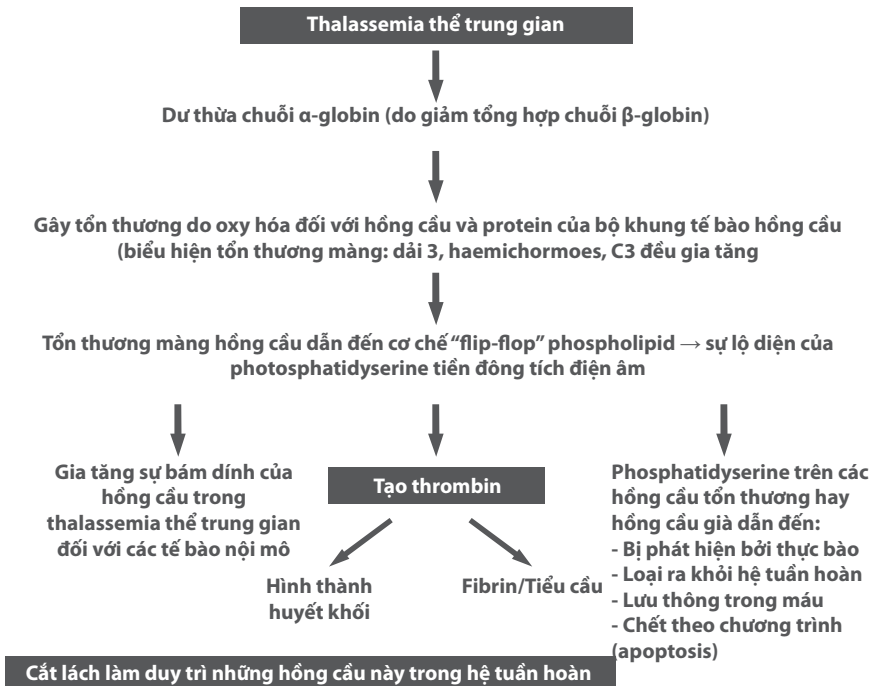
## Loét chân

Loét chân thường gặp ở bệnh nhân lớn tuổi hơn là trẻ nhỏ trong thalassemia thể trung gian. Cơ chế không rõ nhưng một khi loét đã bắt đầu tiến triển thì rất đau đớn và khó chữa. Tuy nhiên truyền máu thường xuyên có thể làm thuyên giảm phần nào trong những trường hợp bệnh kéo dài. Việc bổ sung kẽm có thể giúp đẩy nhanh tiến trình

chữa lành vết loét. Hydroxyurea cũng có nhiều lợi ích, có thể dùng một mình hoặc kết hợp với erythropoietin hoặc yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu. Ngoài ra, sử dụng buồng oxy để điều trị có thể làm cải thiện triệu chứng vì thiếu oxy mô có thể là nguyên nhân chính của các vết loét (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Gimmon, Wexler và Rachmilewitz, 1982).

## Huyết khối

Bệnh nhân thalassemia thể trung gian có khuynh hướng dễ bị huyết khối hơn thể nặng. Huyết khối chủ yếu hình thành ở hệ



Hình 2: Cơ chế huyết khối trong thalassemia thể trung gian

thống tĩnh mạch, bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (40%), huyết khối tĩnh mạch cửa (19%), nhồi máu não (9%), nghẽn mạch phổi (12%) và các tĩnh mạch khác (20%). Hơn nữa, những bệnh nhân đã cắt lách có nguy cơ tắc mạch cao hơn so với những bệnh nhân không cắt lách (Cappellini, Robbiolo, Bottasso và cs., 2000). (Xem **Hình 2** để biết thêm cơ chế tạo huyết khối trong thalassemia thể trung gian).

Điều trị bệnh nhân bị huyết khối gồm hai nhánh chính: phòng ngừa và điều trị. Phòng ngừa bằng cách dùng thuốc chống đông phù hợp trước phẫu thuật hoặc những thủ thuật có nguy cơ cao. Điều trị đòi hỏi phải sử dụng đầy đủ thuốc kháng đông theo khuyến cáo dành cho bệnh nhân để bị tăng đông. Nhận thức rõ vấn đề huyết khối là rất quan trọng vì sự nghẽn mạch do huyết khối đóng vai trò quan trọng trong tăng áp động mạch phổi và suy tim phải (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Taher, Ismaeel, Mehio, Bignamini và cs., 2006; Eldor, Rachmilewitz, 2002; Cappellini, Robbiolo, Bottasso và cs., 2000; Taher, Abou-Mourad, Abchee và cs., 2002).

---

## Tăng áp động mạch phổi và suy tim ứ huyết

---

Tăng áp động mạch phổi rất thường gặp ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian. Một nghiên cứu trên 110 bệnh nhân thalassemia thể trung gian (60,9% không cần truyền máu hoặc truyền rất ít) thấy 59,1% số bệnh

nhân có dấu hiệu tăng áp động mạch phổi và được cho là nguyên nhân chính của suy tim sung huyết trên các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (Aessopos, Farmakis, Karagiorga và cs., 2001). Cơ chế chính gây tăng áp động mạch phổi trong thalassemia thể trung gian vẫn còn chưa rõ ràng.

Vi thiếu máu và ứ sắt không thường gặp ở những bệnh nhân thalassemia thể nặng được truyền máu và thải sắt tốt, nên hai tình trạng trên có thể là nguồn gốc sinh lý bệnh của tăng áp động mạch phổi. Vì vậy những bệnh nhân thalassemia thể trung gian khi có dấu hiệu sớm của tăng áp động mạch phổi cần được phân nhóm để được chỉ định truyền máu thường xuyên và thải sắt. Sildenafil cũng đã được sử dụng thành công để điều trị tăng áp động mạch phổi mặc dù nghiên cứu được tiến hành trên lượng lớn bệnh nhân nhưng thiếu những bệnh nhân thalassemia thể trung gian (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Aessopos, Farmakis, Karagiorga và cs., 2001; Aessopos, Farmakis, Deftereos và cs., 2005).

---

## Viêm gan

---

Viêm gan do virus (B và C) ít gặp ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian hơn thể nặng vì ít phải truyền máu thường xuyên hơn. Men gan tăng bất thường (AST và ALT) thường thấy ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian, chủ yếu là vì tế bào gan bị tổn thương do lắng đọng chất sắt. Men gan thường trở về bình thường khi điều trị thải sắt đầy đủ (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino, Marelli và Fiorelli, 2001).

## Chức năng nội tiết

Suy sinh dục, suy giáp và tiểu đường đường như rất hiếm gặp trong thalassemia thể trung gian. Mặc dù bệnh nhân thalassemia thể trung gian thường dậy thì muộn, họ vẫn phát triển sinh dục bình thường và có khả năng thụ tinh. Một vài trường hợp có thể suy giáp khi về già (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino, Marelli và Fiorelli, 2001).

## Vấn đề mang thai ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian

Bệnh nhân nữ thalassemia thể trung gian có thể mang thai tự nhiên thành công, mặc dù biến chứng trong thai kỳ có thể xảy ra. Tình trạng thiếu máu mạn trong thalassemia thể trung gian có thể làm tăng tần suất xảy thai tự nhiên, sinh non và thai chậm phát triển trong tử cung, trong khi đó, các biến chứng về nội tiết thường do lắng đọng hemosiderin. Thiếu hụt acid folic thường gặp trong thalassemia thể trung gian do sự hấp thụ kém, chế độ ăn thiếu cung cấp hoặc đáng kể nhất là do tăng nhu cầu acid folic để đáp ứng với tình trạng tủy xương tăng hoạt động. Trong thời gian mang thai, phụ nữ bị thalassemia thể trung gian phải được uống bổ sung acid folic (khoảng 1 mg/ngày), và nên được theo dõi cẩn thận để truyền máu khi cần thiết, tránh tình trạng rối loạn huyết động học do thiếu máu (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Nassar, Rechdan, Usta và Taher, 2006).

## Ứ sắt

Cũng giống như thalassemia thể nặng, bệnh nhân thalassemia thể trung gian dễ bị biến chứng ứ sắt. Tuy nhiên, cơ chế ứ sắt trong thalassemia thể trung gian là do tăng hấp thu ở ruột chứ không phải do truyền máu. Hậu quả của việc ứ sắt có thể dẫn đến một số biến chứng nghiêm trọng bao gồm suy tim, bất thường nội tiết như tiểu đường và suy tuyến sinh dục (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Weatherall, 2001).

Khởi đầu của việc thải sắt phụ thuộc lượng sắt dư, tỉ lệ tích tụ sắt và thời gian phát hiện ứ sắt. Sự tăng nồng độ sắt trong gan (LIC) đã được ghi nhận cùng với sự tăng nhẹ ferritin trong huyết thanh (Fiorelli, Fargion, Piperno và cs., 1990). Do đó, để trực tiếp đánh giá LIC nên làm sinh thiết gan hoặc MRI. Liệu pháp thải sắt nên được bắt đầu nếu LIC  $\geq$  7 mg/g trọng lượng khô của gan (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006).

## Loãng xương

(có thể xem thêm ở chương loãng xương)

Trong thalassemia thể trung gian, có một tỉ lệ lớn bệnh nhân bị loãng xương cột sống và xương chậu ở cả hai giới. Độ nặng của loãng xương tăng theo tuổi và có thể có ở những người trẻ tuổi nhưng mật độ khoáng trong xương cột sống thấp hơn rất nhiều so với những người cùng tuổi. Điều trị bao gồm bổ sung bisphosphonates, calci và theo dõi độ đậm đặc của xương (Origa, Fiumana và cs., 2005).

---

## Pseudoxanthoma elasticum (PXE)

---

**PXE** là một rối loạn mô liên kết di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi sự thoái hóa toàn bộ các sợi đàn hồi với biểu hiện kiểu hình đa dạng. Đặc điểm lâm sàng biểu hiện chủ yếu ở da, mắt và mạch máu. Giải phẫu bệnh ở da cho thấy da bị sưng phù, các sợi đàn hồi gãy làm nhiều mảnh và kết cụm bất thường ở lớp lưới trung và sâu của hạ bì, đồng thời lắng đọng calci thứ phát. Hiện tượng này đã được mô tả trong bệnh thalassemia.

---

## Điều trị bệnh nhân thalassemia thể trung gian

---

Hiện nay có nhiều cách chọn lựa cho điều trị bệnh nhân thalassemia thể trung gian bao gồm cắt lách, truyền máu, điều hòa sản xuất Hb bào thai và ghép tủy xương (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Cappellini, Cerino, Marelli và Fiorelli, 2001).

---

### Cắt lách

---

Cắt lách không còn là vấn đề chủ yếu trong điều trị bệnh. Tuy nhiên, những chỉ định cắt lách chính bao gồm chậm phát triển hoặc sức khỏe kém, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng nhu cầu truyền máu và lách to có triệu chứng.

Cắt lách trước 5 tuổi nguy cơ nhiễm trùng cao nên không được khuyến cáo.

---

## Liệu pháp truyền máu và thải sắt

---

Mặc dù truyền máu hiện không phải là liệu pháp điều trị thường xuyên cho các bệnh nhân thalassemia thể trung gian nhưng nó vẫn có những lợi ích đáng kể. Quyết định bắt đầu điều trị nên dựa trên mức độ nghiêm trọng của triệu chứng thiếu máu, kể cả dấu hiệu chậm tăng trưởng và phát triển. Vì mức độ ứ sắt thay đổi trong thalassemia thể trung gian, nên việc đánh giá nồng độ sắt trong gan là việc nên làm trước khi bắt đầu liệu pháp truyền máu. Bệnh nhân thalassemia thể trung gian có thể sẽ tốt hơn nếu có một chế độ truyền riêng cho từng trường hợp bệnh nhân, khác với chế độ truyền thường xuyên trong thalassemia thể nặng, để ngăn ngừa việc lệ thuộc truyền máu. Phản ứng miễn dịch do kháng thể bất thường tương đối thường gặp trong thalassemia thể trung gian, mặc dù nguy cơ trên sẽ giảm nếu bắt đầu truyền máu trước 12 tháng tuổi (Pippard, Callender, Warner và Weatherall, 1979; Mourad, Hoffbrand, Sheikh-Taha và cs., 2003; Cappellini, 2001). Truyền máu được chỉ định khi thấy những dấu hiệu sau:

- Trẻ không phát triển với những biểu hiện rõ của thiếu máu;
- Biểu hiện biến dạng xương;
- Tăng thiếu máu không do các nguyên nhân có thể tự hồi phục;
- Có biểu hiện lâm sàng tắc mạch;
- Xuất hiện các vết loét ở chân;
- Tăng áp động mạch phổi tiến triển;
- Chậm hoặc dậm thì trẻ;
- Lách to tiến triển;

## Điều hòa sự sản xuất hemoglobin bào thai

Tăng tổng hợp Hb bào thai có thể làm giảm thiếu máu và do đó cải thiện tình trạng lâm sàng của bệnh nhân thalassemia thể trung gian. Các chất như cytosine arabinoside và hydroxyurea có thể làm thay đổi kiểu tạo hồng cầu và tăng sự hoạt động của gen tạo chuỗi  $\gamma$ -Erythropoietin tỏ ra có hiệu quả và có thể có tác dụng cộng thêm khi kết hợp với hydroxyurea. Butyrates là thử nghiệm điều trị chuyên sâu hơn, nhưng chưa được cấp phép và khó sử dụng. Nhiều phản hồi tốt được báo cáo, tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân than phiền về khó khăn của việc uống thuốc và chích thuốc đường tĩnh mạch. Cần có những đánh giá lâm sàng chuyên sâu hơn nữa để làm rõ giá trị của hướng điều trị mới này (Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006; Karimi, H. Darzi, M. Yavarian, 2005; Dettelbach và Aviado, 1985; Dixit, Chatterjee, Mishra và cs., 2005; Perrine, Ginder, Faller và cs., 1993; Cappellini, Graziadei, Ciceri và cs., 2000; Olivieri, Rees, Ginder và cs., 1997). (Để biết thêm chi tiết, xem Chương 13: Hướng Tiếp Cận Thay Thế trong Điều Trị Bệnh Thalassemia.)

## Ghép tủy xương

Ghép tủy xương là điều trị được thiết lập cho bệnh  $\beta$ -thalassemia. Mặc dù ghép tủy có thể điều trị hết bệnh nhưng mức độ của sự thành công còn phụ thuộc vào tình trạng sức khỏe và tuổi của bệnh nhân. Quyết định chọn bệnh nhân hội đủ điều kiện cho việc ghép cũng rất phức tạp và liên quan đến chất lượng cuộc sống, thời gian tiên lượng sống (thời gian sống mong đợi) của bệnh

nhân được ghép tủy. Điều này đặc biệt liên quan đến bệnh nhân thalassemia thể trung gian, nhất là ở những bệnh nhân chỉ bị ảnh hưởng nhẹ. Ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian ổn định không có triệu chứng và không cần truyền máu thì việc ghép tủy xương là không cần thiết.

## Khuyến cáo về điều trị bệnh nhân thalassemia thể trung gian

Hai vấn đề lớn về điều trị bệnh nhân thalassemia thể trung gian: 1) Hướng tiếp cận và điều trị các biến chứng ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian là người lớn và 2) Ngăn chặn các biến chứng ở trẻ em. Do đó, sự phân tầng về quản lý thalassemia thể trung gian giữa người lớn và trẻ em được thiết lập.

Kế hoạch điều trị cho các bệnh nhân thalassemia thể trung gian ở người lớn như sau:

- Mỗi bệnh nhân được xem xét riêng biệt và phân nhóm nguy cơ;
- Hydroxyurea được dùng như là cách tiếp cận khởi đầu thích hợp;
- Liệu pháp truyền máu kèm thải sắt với deferoxamine truyền dưới da và phối hợp với steroid để chống phản ứng miễn dịch do kháng thể bất thường là rất cần thiết;
- Dùng aspirin để phòng đột quy, dùng kháng đông kéo dài và sau cắt lách ở bệnh nhân có tiền căn huyết khối;
- Chụp MRI gan để đánh giá tình trạng ứ đọng sắt (hoặc sinh thiết gan nếu

không thể làm MRI) là rất quan trọng để quyết định thải sắt trong tương lai

Không có một hướng dẫn rõ ràng cho việc quản lý thalassemia thể trung gian ở những người trẻ. Vì vậy, các tác giả khuyến cáo như sau:

- Đánh giá có cần phải cắt lách không và trì hoãn việc bắt đầu truyền máu trừ khi thực sự cần thiết, dựa vào những chỉ định được đề cập ở trên;
- Quyết định bắt đầu truyền máu sớm và liệu pháp thải sắt nếu bệnh nhân có bằng chứng tăng trưởng bất thường, học kém hoặc ảnh hưởng tâm lý thứ phát do biến dạng khuôn mặt;
- Thực hiện thường xuyên siêu âm tim, theo dõi biến chứng tim mạch và bắt đầu điều trị ngay khi bệnh khởi phát để ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh;
- Theo dõi nồng độ sắt trong gan bằng MRI thường xuyên, hoặc sinh thiết gan;
- Khuyến cáo bệnh nhân không hút thuốc, bất động tư thế kéo dài, không nên dùng thuốc tránh thai đường uống hoặc vòng tránh thai.

Xem **Bảng 2** về chỉ định truyền máu và cắt lách.

Chỉ định truyền máu	Chỉ định cắt lách
Chậm phát triển thể chất hoặc học kém	Chậm phát triển tinh thần hoặc sức khỏe kém
Tình trạng stress thoáng qua (ví dụ: mang thai, nhiễm trùng)	Giảm bạch cầu
Thiếu máu có triệu chứng	Giảm tiểu cầu
Suy tim sung huyết, tăng áp động mạch phổi	Tăng nhu cầu truyền máu
Loét chân	Lách to có triệu chứng

(Taher, Ismaeel và Cappellini, 2006)

**Bảng 2:** Chỉ định truyền máu và cắt lách ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian

## $\beta$ thalassemia/HbE

Hemoglobin E có đặc điểm lâm sàng của  $\beta$ -thalassemia mức độ nhẹ và thường gặp nhất ở Đông Nam Á, đặc biệt là phía đông Thái Lan và Lào. Sự kết hợp của HbE với  $\beta$ -thalassemia làm cho lâm sàng trở nên đa dạng, có thể thay đổi từ giống như thalassemia thể nặng đến dạng nhẹ của thalassemia thể trung gian (TIF, 2002; Premawardhena và cs., 2005).

Về mặt lâm sàng,  $\beta$ -thalassemia/HbE có thể được phân thành ba mức độ, mỗi mức độ có yêu cầu quản lý về mặt lâm sàng riêng.

## $\beta$ -thalassemia/ HbE thể nhẹ

$\beta$ -thalassemia/HbE thể nhẹ không cần điều trị và hiếm khi biểu hiện các triệu chứng lâm sàng. Hemoglobin có thể cao tới 9-12 g/dl. Nên cẩn thận để không nhầm lẫn nhóm bệnh này với thiếu máu thiếu sắt hoặc



người lành mang gen  $\beta$ -thalassemia. Có thể phân biệt bằng cách xem hình dạng hồng cầu, tình trạng sắt và điện di hemoglobin (TIF, 2002; và cs. Premawardhena, 2005).

## $\beta$ -thalassemia/HbE thể trung bình nặng

Nhóm này bao gồm phần lớn các bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia/HbE. Hầu hết các bệnh nhân này có nồng độ hemoglobin ổn định ở mức 6-7 g/dl. Nhóm này có biểu hiện triệu chứng lâm sàng tương tự thalassemia thể trung gian và thường không cần phải truyền máu trừ khi bệnh nhân bị nhiễm trùng làm thúc đẩy thiếu máu. Các biến chứng khác như ứ sắt có thể xảy ra. Trong trường hợp đó nên bắt đầu thải sắt. Bệnh nhân trong nhóm này thường có tuổi thọ ngắn hơn, nhưng nếu được theo dõi và điều trị cẩn thận thì có thể có tiên lượng tốt hơn (TIF, 2002; Premawardhena và cs., 2005).

## $\beta$ thalassemia/HbE thể nặng

Bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng lâm sàng của thalassemia thể nặng bao gồm chậm phát triển thể chất, biến dạng xương với những thay đổi trên xương mặt, thiếu máu, vàng da và gan lách to. Hb ở mức thấp khoảng 4-5 g/dl. Quản lý lâm sàng nhóm bệnh nhân này cũng giống như thalassemia thể nặng (TIF, 2002; Premawardhena và cs., 2005).

## Biến chứng và việc quản lý $\beta$ -thalassemia/HbE

Các biến chứng của bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia/HbE phụ thuộc vào mức độ phân loại như đã nói ở trên. Xấu nhất là biến chứng xảy ra trong nhóm nặng với đặc điểm lâm sàng tương tự như  $\beta$ -thalassemia thể nặng. Biến chứng xảy ra bao gồm những vấn đề liên quan đến ứ sắt do việc lệ thuộc truyền máu (xem phần biến chứng trong  $\beta$ -thalassemia thể nặng để được giải thích thêm).

## Kết quả và việc tuyển chọn bệnh nhân

Kỹ thuật ghép tủy xương từ anh em ruột phù hợp HLA ngày càng được áp dụng nhiều để điều trị bệnh lý hemoglobin. Từ năm 1981, việc thực hiện cấy ghép tủy hơn 1.500 ca tại các trung tâm trên thế giới đem lại rất nhiều kinh nghiệm lâm sàng. Trong thời gian đó, một số yếu tố - dùng cyclosporin, điều trị nhiễm CMV hiệu quả hơn, cải tiến kỹ thuật vô trùng và sự phát triển của việc điều trị với kháng sinh toàn thân - đã dẫn đến những kết quả tiến bộ đáng kể trong việc ghép tủy xương (Lucarelli, 1990).

*Bệnh nhân được chia thành ba nhóm, dựa vào các yếu tố nguy cơ có khả năng ảnh hưởng đáng kể đến kết quả sau ghép tủy:*

- không được thải sắt đầy đủ,
- có dấu hiệu xơ gan và
- gan to

Bệnh nhân trong nhóm I không có đặc điểm nào ở trên, nhóm II có một hoặc hai đặc điểm, và nhóm III có đủ ba đặc điểm trên.

Trẻ bị thalassemia thể nặng ở nhóm I ghép tủy trong giai đoạn sớm thì tỉ lệ sống còn và tỉ lệ thời gian sống không bệnh lần lượt là 93% và 91%, với 2% nguy cơ tủy bị thải ghép và 8% nguy cơ tử vong liên quan đến ghép tủy (xem Hình 1). Trẻ ở nhóm II

có tỉ lệ sống còn là 87% và tỉ lệ thời gian sống không bệnh là 83%, với 3% nguy cơ thải ghép và 15% nguy cơ tử vong không do thải ghép (xem Hình 2). Trong khi đó, trẻ ở nhóm III có 79% bệnh nhân còn sống và 58% bệnh nhân có thời gian sống không bệnh, với 28% nguy cơ bị thải ghép và 19% nguy cơ tử vong không do thải ghép (xem Hình 3). (Kết quả ghép trên các bệnh nhân có đặc điểm tương tự nhau ở các trung tâm cho thấy kết quả cũng tương đồng với nhau [Lucarelli 1997]). Trong nhóm bệnh nhân nhóm III, việc áp dụng công thức điều trị với cyclophosphamide liều nhỏ hơn 200 mg/kg làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong liên quan đến ghép tủy, nhưng đồng thời lại làm tăng nguy cơ thải ghép. Ở người lớn (>16 tuổi), tỉ lệ sống sau ghép tủy xương là 66% với tỉ lệ sống khỏi bệnh là 62%, 35% trường hợp tử vong liên quan đến ghép và 5% trường hợp trở về tình trạng thalassemia như trước ghép tủy (xem Hình 4).

*Dựa trên những kết quả này, cho thấy việc cấy ghép tủy xương trong thalassemia nên được tiến hành ở các bệnh nhân nhỏ tuổi hoặc trước khi có biến chứng do ứ sắt. Tuy nhiên, quyết định cuối cùng phải dựa trên việc đánh giá tương quan giữa những ưu điểm và khuyết điểm của việc ghép tủy xương so với các điều trị thông thường. Việc này đòi hỏi bác sĩ, bệnh nhân và gia đình phải cân nhắc giữa kết quả đạt được và rủi ro của mỗi phương pháp.*

---

## Người cho là anh em ruột phù hợp HLA-

---

Việc áp dụng rộng rãi ghép tủy xương bị giới hạn bởi nguồn người cho phù hợp HLA- không có sẵn. Bất kỳ cặp anh chị em ruột nào cũng có 1/4 cơ hội để HLA- giống nhau. Vì vậy khả năng để một bệnh nhân thalassemia tìm được người cho là anh chị em ruột phù hợp HLA- cũng thay đổi theo quy mô lớn nhỏ của một gia đình.

---

## Ghép tủy từ người cho không cùng huyết thống

---

Vì hầu hết các bệnh nhân thalassemia không có người cho là anh em ruột phù hợp HLA-, nên có thể dùng tủy của người cho không cùng huyết thống nhưng phù hợp HLA-. Tuy nhiên tỉ lệ biến chứng của ghép tủy từ người cho không cùng huyết thống cao hơn so với việc ghép tủy từ người cho là anh em ruột phù hợp HLA-. Hy vọng với những cải tiến liên tục trong kỹ thuật tìm tủy tương thích, tỉ lệ biến chứng sẽ giảm đến mức chấp nhận được. Hiện đã có một số ứng dụng của ghép tủy trong thalassemia với người cho không cùng huyết thống, cho thấy rằng nếu người cho có xuất xứ di truyền tương quan gần thì kết quả ghép có thể cải thiện (Dini, 1999; Miano, 1998). Tuy nhiên, kinh nghiệm này đến nay vẫn còn hạn chế.

---

## Ghép tế bào gốc máu cuống rốn

---

Việc sử dụng tế bào gốc lấy từ máu cuống rốn gần đây rất được quan tâm. Phương

pháp này có nhiều ưu điểm. Thứ nhất, các tế bào gốc có thể được lấy dễ dàng khi sinh, và thường với số lượng đủ cho một lần hiến tủy thành công - vì thế có thể tránh việc tiếp tục lấy tủy xương của người cho sau này. Thứ nhì, người ta thấy bệnh mảnh ghép chống ký chủ (GVHD) có thể ít trầm trọng hơn nếu các tế bào gốc được thu thập tại thời điểm lúc mới sinh. Thứ ba, sự thu thập thường qui các tế bào gốc máu cuống rốn từ tất cả trẻ em lúc sinh sẽ cung cấp lượng lớn nguồn cho đối với liệu pháp ghép tủy.

Tuy nhiên, các bằng chứng về sử dụng máu cuống rốn làm giảm GVHD là không thuyết phục. Và trong nhiều trường hợp, số lượng tế bào gốc thu được không đủ ghép cho người nhận là người lớn. Vì vậy, tuy ghép tế bào gốc từ máu cuống rốn được sử dụng thành công để điều trị một số bệnh nhân thalassemia (Miniero, 1998), nhưng giá trị tổng thể của nó trong điều trị bệnh này vẫn chưa được thiết lập vững chắc.

---

## Chimerism hỗn hợp

---

Sự sót lại của các tế bào tạo máu của ký chủ gọi là chimerism hỗn hợp, thường xảy ra sau khi ghép tủy trong bệnh  $\beta$ -thalassemia (Andreani, 2000). Giảm liều busulfan hoặc cyclophosphamide trong công thức điều trị làm gia tăng chimerism hỗn hợp - yếu tố nguy cơ gây ghép tủy thất bại.

Không có bệnh nhân nào có biểu hiện thải hoàn toàn mảnh ghép của người cho trong khi 29% bệnh nhân chimerism hỗn hợp đào thải mảnh ghép trong vòng hai năm ghép tủy. Tuy nhiên, chimerism hỗn hợp có thể tồn tại kéo dài (> 2 năm) sau khi ghép tủy thành công trong bệnh thalassemia. Điều này có thể có ảnh hưởng đáng kể đến việc xây dựng các chiến lược ghép tủy xương trong tương lai.

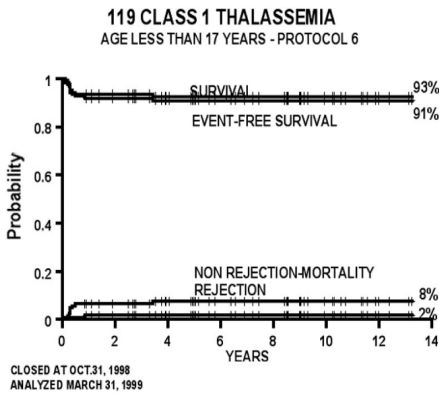
---

## Theo dõi sau ghép tủy

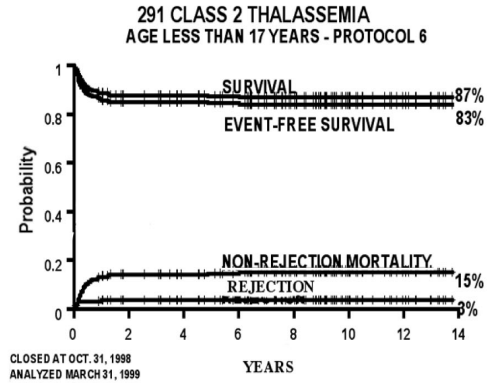
---

*Theo dõi lâm sàng sau ghép tủy xương đặc biệt rất quan trọng. Trong năm đầu tiên, cần theo dõi cẩn thận các chỉ số huyết học và dữ liệu về ghép, biến chứng nhiễm khuẩn và bệnh mảnh ghép chống ký chủ.*

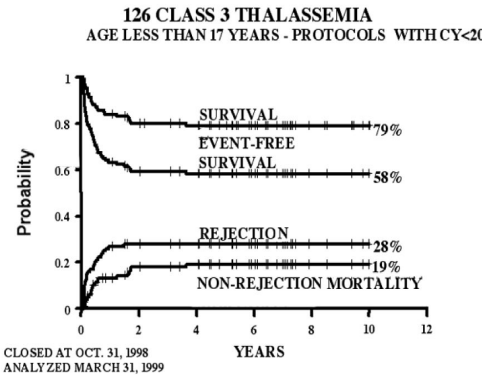
Đặc biệt, cần theo dõi lâu dài diễn tiến của các vấn đề toàn thân (ứ sắt, phát triển dậy thì, tăng trưởng, thiếu hụt nội tiết) liên quan đến bệnh thalassemia. Một số báo cáo cho rằng có thể quản lý các vấn đề ứ sắt, viêm gan mạn, chức năng tim và thiếu hụt nội tiết dễ dàng hơn sau khi ghép tủy, thậm chí đôi khi có thể phục hồi các cơ quan đã bị tổn thương. Điều đặc biệt quan trọng là phải loại bỏ sắt dư thừa sau khi ghép tủy. Có thể làm được việc này bằng cách trích máu tĩnh mạch (rút máu 6 ml/kg trong khoảng thời gian mỗi 14 ngày) (Angelucci 1997).



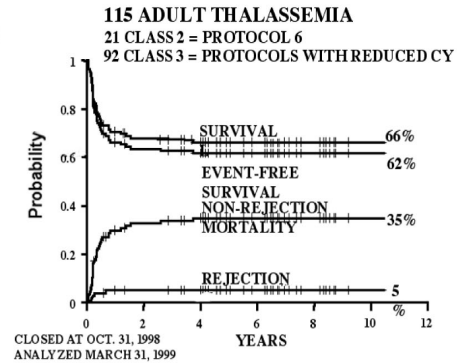
**Hình 1:** Biểu đồ Kaplan và Meier về tỉ lệ sống còn, tỉ lệ sống không bệnh, tỉ lệ tử vong do thải ghép và không do thải ghép trong 119 ca thalassemia thuộc nhóm I nhỏ hơn 17 tuổi.



**Hình 2:** Biểu đồ Kaplan và Meier về tỉ lệ sống còn, tỉ lệ sống không bệnh, tỉ lệ tử vong do thải ghép và không do thải ghép trong 291 ca thalassemia thuộc nhóm II nhỏ hơn 17 tuổi.



**Hình 3:** Biểu đồ Kaplan và Meier về tỉ lệ sống còn, tỉ lệ sống không bệnh, tỉ lệ tử vong do thải ghép và không do thải ghép trong 126 ca thalassemia thuộc nhóm III nhỏ hơn 17 tuổi.



**Hình 4:** Biểu đồ Kaplan và Meier về tỉ lệ sống còn, tỉ lệ sống không bệnh, tỉ lệ tử vong do thải ghép và không do thải ghép trong 115 ca thalassemia lớn hơn 16 tuổi.

# Các Hướng Tiếp Cận Khác trong Điều Trị Bệnh Thalassemia

# 13

Hiện tại không có phương pháp nào điều trị những bệnh lý hemoglobin nặng tốt hơn ghép tủy - tuy nhiên sự lựa chọn này chỉ đáp ứng được với một phần nhỏ bệnh nhân có tủy ghép phù hợp và đang trong tình trạng lâm sàng tốt. Một phương pháp hứa hẹn khác là điều trị nhằm vào hoàn thiện chuỗi globin bị mất cân bằng trong bệnh  $\beta$ -thalassemia, bằng cách tái kích hoạt gen sản xuất globin bào thai

## Sự điều hòa hemoglobin bào thai

Hemoglobin bào thai là một chuỗi globin không  $\alpha$  chiếm ưu thế ở người đến 6 tháng tuổi, khi đó hemoglobin bào thai sẽ bị ức chế và sự sản xuất chuỗi  $\beta$ -globin sẽ tăng lên. Mô hình này xảy ra bình thường ngay cả khi gen bị đột biến như trong bệnh  $\beta$ -thalassemia.

Những bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia nào vẫn còn sản xuất tiếp tục globin bào thai, như ở những bệnh nhân tồn tại hemoglobin bào thai di truyền sẽ ít bị mất cân bằng chuỗi globin hơn và thiếu máu ít nặng hơn.

*Liệu pháp kích thích globin bào thai vì vậy sẽ có hiệu quả ở nhiều bệnh nhân, ngay cả bệnh nhân lệ thuộc truyền máu.*

Hiện tại vài phương pháp được đề nghị nhằm điều chỉnh hoặc điều hòa bệnh lý gốc của thalassemia.

### Thuốc độc tế bào

Các quan sát cho thấy khi tủy xương bị ức chế sau dùng thuốc gây độc tế bào thì gây nên sự tái tổng hợp hemoglobin bào

thai, là một phản ứng trong suốt giai đoạn hồi phục. Điều này cho thấy vai trò của thuốc gây độc tế bào trong điều trị bệnh lý hemoglobin nặng. Một số thuốc độc tế bào ảnh hưởng lên quá trình tạo hồng cầu, kích thích gen của chuỗi  $\gamma$ -globin bào thai hoạt động làm tăng số lượng hồng cầu có chứa HbF (hồng cầu HbF) đã được khám phá cách đây 20-25 năm (Pace và Zei, 2006; Fathallah và Atweh, 2006; Gambari và Fibach, 2007)

**Thuốc khử methyl 5-azacytidine và decitabine** đã được sử dụng ở một số bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia mang lại đáp ứng tốt, tăng mức Hb trung bình 2,5g/dl trên ngưỡng bình thường và làm tăng thời gian sống ở bệnh nhân giai đoạn cuối (Lowrey, 1993; Dunbar, 1989; Ley, 1982). Khả năng gây đột biến và cấu trúc không ổn định của 5-azacytidine đã hạn chế nghiên cứu của thuốc. Sử dụng liều cao hơn decitabine đường uống cho hiệu quả ở khi đầu chó (Lavelle, 2006), và những nghiên cứu đang được lên kế hoạch ở một số bệnh nhân được chọn lựa.

**Hydroxyurea** đã được nghiên cứu ở bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia/HbE cho đáp ứng thấp nhưng làm giảm ly máu (Fucharoen, 1996; Zeng, 1995). Hydroxyurea ít có tác dụng ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian hơn so với bệnh hồng cầu hình liềm, làm giảm số lần cơn đau kịch phát và các chỉ số chung về sức khỏe cải thiện. Hiệu quả ít hơn ở bệnh nhân thalassemia có lẽ do tác dụng lên sự ổn định tế bào của hydroxyurea bị giới hạn trong bệnh này.

### Những tác nhân điều trị khác

**Erythropoietin** làm tăng nồng độ Hb lên ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian, ở một số trường hợp bệnh nhi đáp ứng tốt có thể không cần truyền máu. Erythropoietin vì thế đặc biệt hữu ích ở bệnh nhân có mức

erythropoietin nội sinh thấp tương đối so với mức độ thiếu máu (Bourantas, 1997; Nisli, 1996, 1997; Rachmilevitz, 1998; Singer, 2003). Erythropoietin làm tăng đời sống của hồng cầu và chống lại quá trình chết tế bào (apoptosis) do lắng đọng chuỗi  $\alpha$ -globin dư lên hồng cầu trong bệnh  $\beta$ -thalassemia (tổng quan Silva, 1996; Perrine, 2005).

### Các dẫn xuất của acid béo chuỗi ngắn

Dẫn xuất acid béo chuỗi ngắn kích hoạt gen khởi động tổng hợp globin bào thai, dẫn tới tăng tổng hợp mRNA gấp 2-6 lần ở một số bệnh nhân, đặc biệt ở bệnh nhân có ít nhất một đột biến  $\beta^0$ -thalassemia và mức erythropoietin >140 mU/ml (Collins, 1995; Perrine, 2005). Mức độ tính có thể chấp nhận được kèm với hiệu quả tiềm năng của thuốc khiến cho các dẫn xuất của acid béo chuỗi ngắn trở thành loại thuốc dùng điều trị lâu dài.

Vài nghiên cứu ban đầu dùng butyrate tĩnh mạch và hợp chất phenylbutyrate uống cho thấy tăng nồng độ Hb bào thai và Hb toàn phần ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian, trong khi một số ít bệnh nhân thalassemia thể nặng lệ thuộc truyền máu trước đây thì có thể duy trì được tình trạng điều trị tại nhà mà không truyền máu trong 5-7 năm. Isobutyramide tăng tạo globin bào thai và giảm nhu cầu truyền máu ở thalassemia thể trung gian và nặng (Cappellini, 2000; Reich, 2000).

Hợp chất hiệu quả nhất từ trước đến nay là arginine butyrate, mặc dù chúng có bất lợi là phải dùng đường truyền tĩnh mạch do tính chuyển hóa nhanh. Những dẫn xuất dùng bằng đường uống có thể tồn tại nhiều giờ sau khi dùng một liều và chúng cũng có tác dụng kích thích tạo và kéo dài đời sống hồng cầu, tương tự như erythropoietin, sẽ được đưa vào thử nghiệm lâm sàng

sớm (như sodium 2,2-dimethylbutyrate) (Boosalis, 2001; tổng quan Perrine, 2005). Những dẫn xuất của acid hydroxamic có hoạt tính mạnh ở chuột chuyển gen được chọn để nghiên cứu (Cao, 2005).

Cơ chế bằng cách nào các acid béo chuỗi ngắn kích thích sự sản xuất  $\gamma$ -globin đang được làm sáng tỏ. Một vài dẫn xuất mới thay thế phức hợp gen ức chế và gây ra quá trình acetyl hóa đặc biệt đối với gen khởi động của globin bào thai (Mankidy và cs., 2006).

**Phenylbutyrate và butyrate** gây tăng acetyl hóa toàn bộ histone, mà quá trình này làm ức chế sự tăng sinh tế bào, và gây sản xuất ngược lại trong bệnh thalassemia, do đó đòi hỏi tiếp xúc có giới hạn (điều trị từng đợt). Butyrates kích thích sản xuất globin bào thai ở gần hai phần ba bệnh nhân với những đột biến phân tử khác nhau và làm tăng mức Hb trung bình từ 2-3 g/dl khi được sử dụng từng đợt để tránh tác dụng ức chế sự tăng sinh (tổng quan Perrine, 2005). Đáp ứng điều trị của từng loại thuốc bị ảnh hưởng đáng kể vì sự khác nhau về cơ chế của thuốc, điều này cũng xảy ra đối với những thể bệnh thalassemia khác nhau. Những thuốc thế hệ mới làm tăng đời sống hồng cầu và có thể được sử dụng hàng ngày cho hiệu quả đáng kể hơn so với những thuốc thế hệ đầu.

### Liệu pháp phối hợp

Mặc dù phương pháp kích thích sản xuất hemoglobin bào thai bằng thuốc ở bệnh nhân thalassemia lệ thuộc truyền máu đòi hỏi khả năng kích thích tạo globin bào thai, việc giảm truyền máu sẽ cho phép tái tạo hồng cầu của bệnh nhân, nồng độ erythropoietin đủ cao sẽ làm tăng đời sống của hồng cầu và tăng sử dụng sắt để tạo máu. Hy vọng rằng một số thuốc nếu được kết hợp hay dùng theo một công thức thích hợp sẽ mang lại hiệu quả

hỗ trợ ngay cả đối với bệnh nhân nặng lệ thuộc truyền máu. Ví dụ thuốc khử methyl và butyrate có tác dụng hợp lực cao hơn nhiều so với các hiệu ứng phụ trong các nghiên cứu thực nghiệm (Constantoulakis, 1989). Những phối hợp như thế có tác dụng tuyệt vời đối với bệnh nhân với các thể bệnh khác nhau.

*Tiến tới định hướng phối hợp trong điều trị thalassemia có thể dựa vào mức HbF căn bản, Hb toàn phần và nồng độ EFO (tổng quan Perrine, 2005). Cần thiết kể các thử nghiệm lâm sàng để tìm ra các công thức phối hợp thuốc tối ưu cho từng nhóm bệnh khác nhau.*



# Liệu Pháp Gen: Hiện Trạng và Triển Vọng Tương Lai

# 14

Về nguyên tắc, ý tưởng dùng liệu pháp gen để điều trị bệnh lý hemoglobin (bệnh thalassemia và bệnh hồng cầu hình liềm) thì đơn giản. Hồng cầu luôn tiếp tục được bổ sung từ các tế bào gốc tạo máu. Vì thế sự chuyển ghép một đơn vị gen điều trị của chuỗi  $\beta$ -globin bình thường vào tế bào gốc tạo máu của bệnh nhân sẽ tạo ra thể hệ tế bào máu bình thường (chú ý: không cần có người hiến tủy).

*Một số lượng khám phá chính và tiến bộ kỹ thuật của liệu pháp gen 20 năm qua, đặc biệt từ năm 2000 cho thấy cuối cùng liệu pháp gen trong bệnh lý hemoglobin có khả năng trở thành hiện thực trong một tương lai không xa.*

Năm 1987, một nhóm nghiên cứu dẫn đầu là giáo sư Frank Grosveld phát hiện ra đoạn điều khiển chính của nhóm gen sản xuất chuỗi  $\beta$ -globin, được biết đến như là “vùng điều khiển” (“locus control region” (LCR)). Người ta đã tìm thấy sự liên kết giữa LCR với gen chuỗi  $\beta$ -globin sẽ làm cho gen đáp ứng tức thời có hiệu quả và tái sản xuất, để sản xuất ra một lượng  $\beta$ -globin đủ lớn để điều trị, nếu thực hiện như một liệu pháp gen điều trị (Levings và Bungert, 2002; Stamatoyannopoulos, 2005).

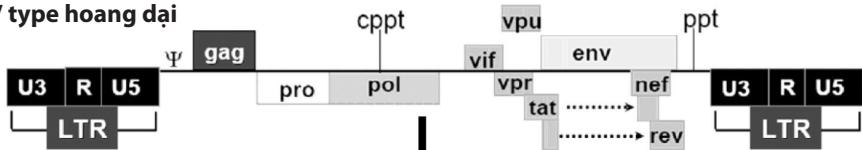
Sự chuyển ghép của phức hợp LCR - gen chuỗi  $\beta$ -globin vào tế bào gốc tạo máu của bệnh nhân qua trung gian virus sao chép ngược (retrovirus), dẫn đến gắn gen liệu trị vào DNA của tế bào gốc tạo máu suốt đời. Về tổng thể qui trình liệu pháp gen là một quá trình ngoài cơ thể. Tế bào gốc tạo máu được phân tách từ tủy xương bệnh nhân và cho kết hợp LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin với vector trung gian là virus sao chép ngược.

Tế bào được sửa chữa sau đó đưa trở lại bệnh nhân khi đã được hóa trị liệu sẵn sàng (phá hủy hoàn toàn hoặc một phần tủy xương bệnh) (giống như bệnh nhân ghép tủy) (Persons và Tisdale, 2004).

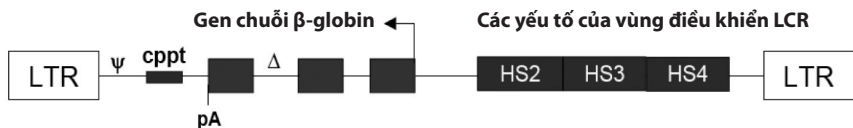
Những nghiên cứu khởi đầu với vector trung gian là virus sao chép ngược mang liên kết LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin được thực hiện trên virus MoLV ở chuột, sử dụng qui trình trên động vật thí nghiệm, cho thấy bằng chứng có giá trị của nguyên lý trên. Tuy nhiên nó cũng cho thấy rằng rất khó khăn để cố định LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin vào vector MoLV retrovirus và sản xuất chúng. Thêm vào đó, đoạn gen mang liên kết LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin này dù có thể kết hợp với một vector retrovirus nhưng vẫn không sản xuất hiệu quả đủ một lượng protein ở mức cố định để có thể điều trị (Antoniou và Grosveld, 1999). Tuy vậy một sự đột phá vào năm 2000, khi phòng xét nghiệm của giáo sư Michel Sadelain báo cáo thử nghiệm gen liệu pháp chứa liên kết LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin trên một nhóm retrovirus là vector HIV lentivirus (LV) (Hình 1; May và cs., 2000). Giáo sư Sadelain lần đầu tiên cho thấy vector LV có thể gắn kết hiệu quả và rộng hơn giữa gen chuỗi  $\beta$ -globin với ba yếu tố LCR mạnh nhất (HS2, HS3, HS4), và việc ứng dụng của vector này vào tiến trình ghép tủy xương ngoài cơ thể hoàn toàn có thể chữa được hoặc cứu sống được chuột bệnh (May và cs., 2000; Rivella và cs., 2003).

Từ đó, một số nhóm nghiên cứu từ Mỹ và Châu Âu đã tạo nên phiên bản vector LV mang liên kết LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin của họ (Persons và Tisdale, 2004; von Kalle C và cs., 2004; Sadelain và cs., 2006). Phiên bản nhỏ nhất của vector LV mang liên kết LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin chỉ bao gồm LCR,

### A HIV type hoang dại



### B



**Hình 1: Minh họa cho thấy cách thức tạo ra một vector lentivirus chứa gen chuỗi a- $\beta$ -globin từ virus HIV bình thường (type hoang dại)**

**A.** Cấu trúc và tổ chức gen của virus HIV type hoang dại.

**B.** Thay thế gen bình thường của virus HIV hoang dại với liên kết LCR- gen chuỗi  $\beta$ -globin tạo nên vector lentivirus

**Chú ý:** Sự kết hợp của các yếu tố LCR HS2/HS3/HS4 hoặc HS2/HS3 đã được sử dụng

HS2, HS3 trong cấu trúc đã làm cho việc sản xuất ra các vector này trở nên dễ dàng (Miccio và cs., 2006).

Trong tất cả các trường hợp, nghiên cứu đã chứng tỏ hiệu quả cứu sống chuột bệnh thalassemia hay bệnh hồng cầu hình liềm. Thêm vào đó, một vài nhóm đã chứng minh rằng ở trong điều kiện phòng thí nghiệm sự chuyển đổi tế bào gốc tạo máu từ tủy xương bệnh nhân thalassemia thể nặng với lentivirus chứa gen chuỗi  $\beta$ -globin có thể điều chỉnh sự mất cân bằng chuỗi globin (Persons and Tisdale, 2004; Sadelain và cs., 2006; von Kalle C và cs., 2004; Roselli và cs., 2006).

Vấn đề còn lại là cần cải thiện hiệu quả và tính an toàn của lentivirus chứa gen chuỗi  $\beta$ -globin bao gồm: (i) khả năng tái lập chức năng của vector; hiện tại có sự thay đổi

đáng kể trong sự biểu hiện của gen mang liên kết LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin (bao gồm không hoạt động hoàn toàn), phụ thuộc vào vị trí nơi vector LV gắn vào DNA tế bào gốc tạo máu (như nghiên cứu của May và cs., 2000; Miccio và cs., 2006; Han và cs., 2007); (ii) khả năng gây đột biến: sự kết hợp của vector LV chứa gen mang liên kết LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin vào DNA tế bào gốc tạo máu có khả năng làm đứt gãy gen tế bào chủ, và trong tình huống tệ hại nhất, có thể gây ra tình trạng kiểu bạch cầu cấp (von Kalle C và cs., 2004) như đã được ghi nhận trên thử nghiệm lâm sàng khi sử dụng liệu pháp gen bằng vector retrovirus để điều trị bệnh suy giảm miễn dịch phối hợp nặng liên kết nhiễm sắc thể giới tính X (SCID-X1; xem Nienhuis và cs., 2006). Một vài nghiên cứu kết hợp yếu tố  $\beta$ -globin LCR CHS4 ở gà vào cấu trúc của vector LV để cố gắng "cách ly" phức hợp LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin

đã làm cải thiện khả năng tái lập chức năng của vector (Persons và Tisdale, 2004; von Kalle C., 2004; Sadelain và cs., 2006). Ngoài ra, yếu tố cHS4 có thể có tác dụng bảo vệ gen của tế bào chủ trong tế bào gốc tạo máu khỏi sự tác động của gen chứa liên kết LCR-gen chuỗi  $\beta$ -globin và do đó đảm bảo tính an toàn mặc dù điều này chưa được chứng minh.

Những nghiên cứu này dẫn đến sự khởi đầu những thử nghiệm lâm sàng đầu tiên giai đoạn I/II của liệu pháp gen cho bệnh lý hemoglobin vào năm 2006. Cuộc thử nghiệm được dẫn đầu bởi giáo sư Philippe Leboulch ở Paris với mục tiêu để điều trị cho 5 bệnh nhân mắc bệnh hồng cầu hình cầu và 5 bệnh nhân mắc bệnh thalassemia trong độ tuổi từ 5-35 tuổi. Phác đồ như mong đợi bao gồm giai đoạn ngoài cơ thể, trong đó bệnh nhân được hóa trị liệu toàn bộ với Busulfex để phá hủy tủy xương bệnh

(Bank và cs., 2005). Mãi tới cuối năm 2006 mới có 2 bệnh nhân thalassemia mới được điều trị. Còn quá sớm để có thể biết rằng các phương pháp này có hiệu nghiệm hay không.

Các thử nghiệm vẫn còn nhiều tranh cãi do liên quan tới biện pháp hóa trị đầy nguy cơ cao trong qui trình điều trị mà khả năng thành công vẫn còn quá xa. Do vậy hiện tại chỉ có phương pháp ghép tủy giữa anh em ruột là có hiệu quả.

*Chúng ta háo hức chờ đợi kết quả của những nghiên cứu này cũng như khởi đầu những nghiên cứu thử nghiệm trong tương lai với mô hình vector LV có hiệu quả cao và an toàn hơn.*

---

## Tại sao sự hỗ trợ tâm lý lại cực kỳ quan trọng?

---

Ngày nay người ta nhận thấy vấn đề tâm lý có ý nghĩa quan trọng trong thalassemia, giống như những bệnh mạn tính khác. Cách thức mà gia đình và bệnh nhân quan tâm đến bệnh và điều trị sẽ ảnh hưởng quan trọng đến sự sống còn và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nếu không có sự hiểu biết và chấp nhận những ảnh hưởng của bệnh, không đối mặt với những khó khăn của việc truyền máu suốt đời và liệu pháp thải sắt, sẽ dẫn đến tăng nguy cơ biến chứng của bệnh và giảm tuổi thọ. Một vai trò quan trọng đối với các bác sĩ và các chuyên gia y tế khác là giúp các bệnh nhân và gia đình họ vẫn giữ được thái độ tích cực khi đối mặt với những yêu cầu khó khăn của điều trị.

Tuân thủ điều trị là một mục tiêu cơ bản, nhưng sự chấp nhận tình trạng bệnh của chính bệnh nhân là yếu tố chủ yếu để phát triển bình thường từ tuổi thơ đến tuổi trưởng thành.

Bác sĩ và các chuyên gia chăm sóc sức khỏe cần liên hệ hàng tháng với trung tâm thalassemia địa phương từ những năm đầu tiên của cuộc sống để trở thành nơi tham vấn về tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, bao gồm cả thái độ đối với bệnh. Ngoài ra, sự hợp tác qua lại thường xuyên giúp cho toàn bộ nhân viên, và đặc biệt các bác sĩ điều trị cơ hội tốt để thúc đẩy sự phát triển về mặt thể chất, tinh cảm và xã hội của bệnh nhân, giống như đặc tính của một “bác sĩ gia đình” truyền thống với vai trò người giám hộ cho sức khỏe tổng thể của bệnh nhân.

Sự thành công trong quản lý thalassemia dựa phần lớn trên việc thành lập một liên kết trị liệu giữa các nhân viên chăm sóc và bệnh nhân trong suốt quá trình của bệnh. Vì đào tạo y khoa thường nhấn mạnh phương diện điều trị bệnh, nhiều chuyên gia y tế cảm thấy khó khăn để đáp ứng nhu cầu tâm lý trong điều trị các bệnh mạn tính di truyền. Điều này có thể còn khó khăn hơn nữa trong thalassemia bởi vì bệnh nhân thường thể hiện cảm xúc tiêu cực nặng nề, gây trở ngại giao tiếp. Hơn nữa, sau nhiều năm điều trị, bệnh nhân và gia đình sẽ có được thông tin về bệnh tốt hơn so với những chuyên gia y tế không có kỹ năng chuyên về bệnh thalassemia. Những yếu tố trên có thể tạo ra mối quan hệ thân thiện và sâu sắc giữa bệnh nhân và thầy thuốc giúp thành công trong điều trị thalassemia.

---

## Hỗ trợ tâm lý trong bệnh mạn tính di truyền

---

Mỗi bệnh di truyền, bất kể do nguyên nhân gì, đưa đến cảm giác tội lỗi có thể ảnh hưởng đến mối quan hệ giữa cha mẹ và trẻ. Bệnh cũng có thể tác động tiêu cực lên mối quan hệ giữa cha mẹ và trẻ khi bắt đầu có biểu hiện lâm sàng trong những năm đầu tiên của cuộc sống. Hơn nữa, việc điều trị cũng đòi hỏi năng đỡ về mặt tinh cảm, vì truyền máu và thải sắt đòi hỏi lặp đi lặp lại các thủ thuật xâm lấn và nằm viện.

Sự mạn tính của bệnh là một nguyên nhân lớn của vấn đề cảm xúc và càng ngày càng dần qua mỗi giai đoạn phát triển quan trọng trong cuộc đời của trẻ. Các trẻ bệnh có thể cảm thấy mình không giống ai, hạn chế hoặc bị cô lập. Tình trạng tinh thần có

thể thay đổi nhanh chóng từ trầm cảm đến giận dữ và ngược lại. Các nhân viên chăm sóc sức khỏe phải chuẩn bị để chấp nhận sự thay đổi này và giúp bệnh nhân đối phó với những cảm xúc, tìm ra một cách để chính họ “bình thường hóa” những thay đổi đó và tạo nên phong cách riêng biệt trong đời sống trưởng thành.

Nói chung, điều trị tốt tạo điều kiện phát triển cá nhân và đạt được các mục tiêu trong cuộc sống, trong khi sự chăm sóc không đầy đủ gây nên những khó khăn trong sự phát triển của trẻ bệnh và không thể dự đoán trước được.

---

## Sự giao tiếp: giữa các chuyên gia chăm sóc sức khỏe và bệnh nhân

---

**Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên cố gắng đạt được những điều sau:**

- Lắng nghe - cần quan tâm đến cảm xúc của bệnh nhân và kinh nghiệm thực tế
- Chấp nhận - tôn trọng quan điểm của bệnh nhân và chú ý quan tâm đến thời điểm giao tiếp cá nhân
- Chia sẻ - kiên định giữ kín những cảm xúc tiêu cực và tích cực của bệnh nhân
- Thấu hiểu – về mặt cảm xúc chứ không chỉ đơn giản ở mức độ hiểu biết
- Duy trì ranh giới - để giúp đỡ và làm xoa dịu, nhưng luôn nhớ phải giữ vai trò của mình như là một bác sĩ

Giao tiếp tốt với các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có thể cực kỳ có lợi cho bệnh nhân, giúp họ đối phó tốt hơn với thalassemia và duy trì cảm giác cân bằng. Giao tiếp tốt

cũng rất bổ ích đối với chuyên gia chăm sóc sức khỏe, cả về lĩnh vực y học và cảm xúc. Khi chuyên gia y tế duy trì cuộc đối thoại thường xuyên với bệnh nhân, họ sẽ khám phá ra ở những bệnh nhân thalassemia này những kỹ năng vượt hơn hẳn những bệnh nhân thalassemia khác khi phải đối mặt với những thách thức lớn trong cuộc sống như sự sống/chết, tình yêu/sự cô đơn, các cơ hội/sự hạn chế.

---

## Tổ chức giao tiếp cho một tiến trình bình thường hóa

---

Môi trường và phương pháp thảo luận là yếu tố quan trọng trong suốt tiến trình của bệnh, có tính bắt buộc tại các thời điểm quan trọng theo và kinh nghiệm của bệnh nhân và cha mẹ: Ngay lúc bắt đầu và trong giai đoạn đầu tiên, việc giao tiếp được thực hiện với cha mẹ, nhưng bao gồm cả bệnh nhi luôn càng sớm càng tốt. Ngay từ lúc mới 3-5 tuổi, bệnh nhi bắt đầu đặt những câu hỏi quan trọng về thời gian chăm sóc và khả năng chữa trị. Những điều này nên được giải quyết một cách tế nhị và trung thực. Các cuộc nói chuyện riêng với bệnh nhi và với cha mẹ của trẻ được khuyến cáo ở giai đoạn gần tuổi thiếu niên, ở tuổi trưởng thành cuộc nói chuyện riêng với từng bệnh nhân là rất cần thiết.

---

## Giao tiếp về chẩn đoán

---

Để minh họa, tập trung giao tiếp về chẩn đoán rất hữu ích vì nó là điểm khởi đầu tự nhiên của toàn bộ quá trình diễn tiến của bệnh và có thể để lại dấu ấn lâu dài mỗi quan hệ điều trị (tích cực hoặc tiêu cực).

Trong sự cố gắng để thiết lập một tiến trình lý tưởng, các điểm sau đây cần được chú ý:

- Chọn địa điểm và thời gian trong một không gian mang lại được tính lạc quan, hy vọng, không làm cho bệnh nhân cảm thấy ức chế hoặc bị hiểu lầm.
- Chẩn đoán nên được thảo luận với cùng cả cha và mẹ, nên dành thời gian để lắng nghe mối quan tâm của họ và để trả lời thỏa đáng các câu hỏi, những lo lắng và những mối quan tâm đó.
- Thông tin phải được đầy đủ, chân thành và lặp lại thường xuyên khi cần thiết. Mức nghiêm trọng của cảm xúc tiêu cực có thể quá lớn đến mức cha mẹ trẻ có thể hoang mang dù thông tin đầy đủ đã được trao đổi nhiều hơn một lần.
- Trong những tháng tiếp theo sau chẩn đoán, các cuộc thảo luận phải được nhắc lại, trong cùng một điều kiện hoàn cảnh và tốt nhất là cùng một bác sĩ để duy trì tính liên tục.

Ở bất kỳ giai đoạn quan trọng nào trong quá trình chẩn đoán cũng cần chú ý đến những vấn đề trên nhằm nâng đỡ tốt hơn cho bệnh nhân/cha mẹ trước những thông tin đau buồn.

---

## Ảnh hưởng tâm lý của thiếu máu và truyền máu

---

Thiếu máu nặng dẫn đến bệnh nhân cảm thấy yếu đuối và dễ tổn thương. Duy trì một mức hemoglobin đầy đủ thông qua liệu pháp truyền máu tối ưu (xem Chương 2: Điều Trị Truyền Máu trong  $\beta$ -Thalassemia Thể Nặng) giúp loại bỏ các triệu chứng và giảm sự lo lắng của bệnh nhân về cái chết. Tuy nhiên, các triệu chứng có thể tái diễn khi mức hemoglobin giảm trong khoảng

thời gian không truyền máu. Điều này cho bệnh nhân một kinh nghiệm về sự mất ổn định và nghi ngờ về khả năng thể chất của họ. Hơn nữa, do nguy cơ nhiễm bệnh qua đường truyền máu, sự sợ hãi bị nhiễm bệnh hiện diện mỗi ngày có thể gia tăng vì những nguyên nhân thực tế (nguy cơ lây truyền cao) hoặc do tình trạng cảm xúc của bệnh nhân. Điều này sẽ gây tâm lý mất ổn định đối với điều trị.

Trong mọi trường hợp, sự cần thiết phải truyền máu định kỳ chứng tỏ năng lượng sống nhận từ những người khác, hàm ý sự phụ thuộc về mặt thể chất và ảnh hưởng về mặt tinh thần, sẽ làm hạn chế phát triển cá nhân. Ngoài ra, liệu pháp truyền máu cũng không phải phương pháp chữa khỏi bệnh; nó chỉ đơn thuần cung cấp một “miếng vá” hàng tháng cho thiếu máu, tạo ra cuộc sống và tình trạng khỏe mạnh nhưng (ngay cả khi an toàn không bị lây nhiễm) cũng gây ứ sắt, đòi hỏi phải điều trị thêm suốt đời.

Sự kết hợp những thuận lợi và bất lợi của việc truyền máu tồn tại song song trong những phản ứng tâm lý của bệnh nhân đối với việc điều trị.

*Những bệnh nhân được truyền máu thường xuyên có thể trải nghiệm những cảm xúc tích cực, chẳng hạn như lòng biết ơn đối với cuộc sống được tiếp nhận, và những cảm xúc tiêu cực như lo sợ và giận dữ lúc thể chất bị “tàn phá”.*

---

## Khía cạnh tâm lý trong liệu pháp thải sắt

---

Nhân viên điều trị nên làm quen những khía cạnh cảm xúc trong thải sắt, vì sự tuân thủ chế độ điều trị quyết định trong vấn đề tiên lượng (xem [Bảng 1](#)).

Những khía cạnh tâm lý	Thải sắt dưới da	Thải sắt đường uống
Thái độ gây gổ	+	-
Cảm giác bị vạ nhiều lần	+	+
Hình ảnh cơ thể bị tổn thương	+	-
Bị nhắc nhở hàng ngày	+	+
Cảm giác trở thành một người khác	++	+
Không thể kiểm tra	+	+
Luôn luôn phải tuân thủ	+	+

Bảng 1

Nói chung, thải sắt là một liệu pháp đòi hỏi hỗ trợ tâm lý, bởi vì:

- Thải sắt không chữa khỏi bệnh mà là xử lý biến chứng chính của điều trị cơ bản (truyền máu), giống như tình trạng “đã vạ rồi còn vạ nữa”.
- Giống như truyền máu, đó là một lời nhắc nhở về bệnh tật của một người, và thậm chí là bị nhắc nhở hàng ngày.
- Thải sắt tốt nhất bắt đầu trong những năm đầu đời.
- Bệnh nhân không thể kiểm tra hiệu quả của thuốc một cách nhanh chóng và trực tiếp. Vì vậy, việc tuân thủ điều trị là do sự tin tưởng; nghĩa là, nó phản ánh chất lượng của mối quan hệ giữa bác sĩ điều trị - bệnh nhân và niềm tin vào lợi ích lâu dài.

### Thải sắt dưới da

Thải sắt dưới da là phương pháp điều trị ít xâm lấn, bệnh nhân hoặc người nhà có thể tự thực hiện được. Kim xuyên dưới da tạo ra hình ảnh cơ thể bị tổn thương. Bệnh nhân có thể cảm thấy “cơ thể đầy lỗ như là một cái rây”.

Sự hạn chế về thời gian và vận động do phải mang bơm tiêm khiến bệnh nhân cảm giác như trở thành một người khác và bị giới hạn.

Cha mẹ bệnh nhân có thể:

- Chưa vượt qua cú sốc của chẩn đoán. Họ cảm thấy có lỗi khi thấy con họ bị đau do truyền thuốc.
- Sử dụng liệu pháp thải sắt như một phương tiện kiểm soát khi đưa trẻ đến tuổi thiếu niên.

Bệnh nhân có thể:

- Có thái độ từ chối hoàn toàn, cảm giác “bị tra tấn” thay vì được chữa bệnh.
- Tìm cơ hội hoặc bất kỳ lý do gì để từ chối một ngày truyền thuốc.
- Chọn cùng một vị trí tiêm để cố gắng giảm hình ảnh cơ thể bị tổn thương.

Bác sĩ có thể:

- Thương lượng với bệnh nhân về việc sử dụng desferrioxamine, chú ý các lý do tâm lý hơn là vấn đề ứ sắt.

- Ngầm khuyến khích những bệnh nhân không tuân thủ tham gia điều trị, tránh diễn tiến tình trạng tâm lý tiêu cực.

Trong khi mục đích của tất cả thái độ và hành động nêu trên là nhằm giúp bệnh nhân giảm bớt những khó chịu và cảm thấy thoải mái hơn, thì hiệu quả lâu dài của những thái độ này lại gây nguy hại về mặt thể chất và cảm xúc của bệnh nhân.

### Thải sắt bằng đường uống

Trên thực tế thải sắt bằng đường uống đơn giản hơn nhiều so với thải sắt bằng deferoxamine. Đối với một số bệnh nhân (vài chuyên gia y tế), chuyển đổi sang thải sắt bằng đường uống có lẽ là “giải pháp cho mọi vấn đề”. Tuy nhiên, trong thực tế, thải sắt bằng đường uống chỉ giúp làm giảm tổn thương da và loại bỏ hình ảnh cơ thể bị tổn thương. Bệnh nhân thải sắt bằng đường uống vẫn còn phải mỗi ngày đối mặt với cảm giác trở thành một người khác và vẫn thiếu phương tiện để đánh giá nhanh chóng tức thời hiệu quả của việc điều trị và do đó vẫn khó khăn để duy trì việc tuân thủ đầy đủ chế độ điều trị.

### Khuyến nghị:

- Xác định và giải quyết các vấn đề thực tế của thải sắt tối ưu (xem Chương 3: Ú Sắt).
- Tránh phán xét, khiển trách hoặc đe dọa bệnh nhân.
- Chú ý khía cạnh tâm lý của bệnh, vì đánh giá thấp điều này sẽ làm suy giảm hiệu quả của mối quan hệ bệnh nhân và nhân viên y tế, làm tăng nguy cơ thất bại điều trị.
- Khuyến khích hỗ trợ thay vì bắt buộc hay kê toa ra lệnh.
- Khuyến khích cha mẹ tập cho con thói quen tự quản lý thuốc càng sớm càng tốt. Nhiều bệnh nhân thalassemia có

thể bắt đầu kiểm soát chế độ thuốc của họ từ 6 tuổi. Việc tự quản lý sớm sẽ giúp hạn chế tình trạng quá bảo bọc và kích thích sự tự chủ ở các bệnh nhi. Nó cũng giúp cho cha mẹ bớt gánh nặng và cuối cùng là cải thiện chất lượng cuộc sống của cả gia đình.

- Khuyến khích bệnh nhân cảm thấy mình được khen thưởng khi đạt được các mục tiêu điều trị.
- Hãy nhớ rằng việc tuân thủ tốt lâu dài làm cho bệnh nhân có khả năng tự lập và là một yếu tố tích cực quan trọng trong việc duy trì cảm xúc tốt đẹp.

## Ảnh hưởng tâm lý của các biến chứng

Nhiều biến chứng có thể xảy ra trong thời niên thiếu hoặc đến tuổi trưởng thành. Những hệ quả tâm lý nằm ở mức độ chứ không phải là khởi đầu của các biến chứng. Nhìn chung, các biến chứng không có biểu hiện lâm sàng không cần phải điều trị bằng thuốc và không ảnh hưởng nặng nề đến chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên, khi một biến chứng nghiêm trọng như bệnh tim hoặc tiểu đường xuất hiện, bệnh nhân cần phải trải qua một thời kỳ điều chỉnh tâm lý. Ở bệnh nhân có sự kết hợp đồng thời những hy vọng, sự nhiệt tình và mong muốn điển hình của tuổi trẻ với một tình trạng cơ thể bị tổn thương và đặc điểm chăm sóc y tế điển hình của tuổi già. Trong tình trạng như thế, bệnh nhân không được hỗ trợ đầy đủ có thể cảm thấy “tiêu tan hy vọng”, sẽ từ bỏ chế độ điều trị tiếp tục.

**Bảng 2** phác thảo tác động của biến chứng thường gặp nhất (ở giai đoạn trung bình/nặng) trên sự cân bằng cảm xúc của bệnh nhân.



Biến chứng	Gánh nặng điều trị	Ảnh hưởng cuộc sống hàng ngày	Cảm giác bị phân biệt	Tính độc lập	Cảm giác bị tổn thương	Lo lắng sợ chết
Giảm khả năng sinh dục	++	++	+++	+	++	-
Suy giáp	++	-	+	-	++	-
Suy cận giáp	+++	++	+	+	++	-
Loãng xương	+++	++	++	+	++	-
Tiểu đường	-/+++	+++	+++	+++	++	+
Bệnh tim		+++	+++	++	+++	+++
Viêm gan		++	++	+	+++	+

Bảng 2

Khác trước đây, những tiến bộ gần đây trong liệu pháp thải sắt đã mang đến những kết quả ngoạn mục cho bệnh nhân, giúp bệnh nhân khỏi suy tim cấp đe dọa tính mạng, và cải thiện chất lượng cuộc sống nói chung. Các nhân viên điều trị cố gắng duy trì hỗ trợ tích cực cho bệnh nhân về mặt tinh thần, giúp bệnh nhân cảm nhận được sự hy vọng. Ngay cả trong trường hợp rất nặng vẫn cần sự hỗ trợ bằng cách chia sẻ và chiến đấu cùng nhau để tìm cách chấp nhận những hạn chế mới xuất hiện cho một tình huống đã định.

## Những thách thức đối với bệnh nhân trưởng thành

Nếu bệnh còn được bù trừ hoàn toàn thì tình trạng thể chất cho phép các bệnh nhân thalassemia có cuộc sống trưởng thành mà không có bất kỳ hạn chế nào. Tuy nhiên, ngay cả trong điều kiện lý tưởng, ở mức độ tâm lý, người lớn bệnh thalassemia gặp khó khăn hơn những người đồng lứa trong việc đối phó với các nhiệm vụ của cuộc sống

trưởng thành, đặc biệt là tính độc lập và trách nhiệm. Bắt đầu một công việc mới hoặc một mối quan hệ tình cảm quan trọng có thể làm bệnh nhân cảm thấy không đủ khả năng và dễ đổ vỡ. Đôi khi khủng hoảng cảm xúc xảy ra và cần được hỗ trợ tâm lý.

Nhân viên điều trị nên đồng hành cùng bệnh nhân trên đường đời của họ, chú ý tính mỏng manh, tính nhạy cảm và những nguồn hỗ trợ. Các lỗi lầm phổ biến nhất của các chuyên gia y tế là họ đã bảo vệ quá mức hoặc không quan tâm. Mặt khác, việc chăm sóc đặc biệt nên tránh can thiệp vào cuộc sống riêng tư của bệnh nhân.

## Tóm tắt những mục tiêu hỗ trợ về tâm lý

Trong phạm vi chăm sóc tâm lý cho bệnh nhân, các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên tập trung vào:

- Cung cấp thông tin giúp bệnh nhân hiểu biết về bệnh
- Hỗ trợ bệnh nhân và cha mẹ trò chuyện và bày tỏ cảm xúc về bệnh

- Hỗ trợ bệnh nhân chấp nhận bệnh tật và ý thức chăm sóc bản thân
- Duy trì những hy vọng có thực
- Tạo điều kiện cho một cuộc sống “bình thường” và khuyến khích lòng tự trọng
- Hỗ trợ sự phát triển đầy đủ một cuộc sống trưởng thành

Đưa các mục tiêu này vào thực tiễn đòi hỏi chuyên gia y tế phải:

- Có tư tưởng cởi mở về các khía cạnh tâm lý của những bệnh di truyền và cách điều trị.
- Được huấn luyện về sự phát triển tâm lý bình thường từ thời thơ ấu đến tuổi trưởng thành.
- Nhạy cảm với các vấn đề đặc biệt của bệnh di truyền mạn tính
- Có thể đồng hành và hỗ trợ các bệnh nhân trong suốt đường đời của họ.

Rõ ràng thật khó có thể để các chuyên gia chăm sóc sức khỏe thực hiện tất cả những hỗ trợ trên nếu như hệ thống tổ chức y tế của họ không cung cấp cho họ cơ hội làm việc với bệnh nhân trên cơ sở lâu dài. Sự “luân chuyển” của các chuyên gia giàu kinh nghiệm sang nhiều khoa phòng khác nhau có thể làm ảnh hưởng nghiêm trọng tâm lý lành mạnh, sự điều trị và tiên lượng của bệnh nhân. Vì vậy, hỗ trợ tâm lý thích hợp không chỉ đòi hỏi các bác sĩ có khả năng và tận tụy mà còn bao hàm một cơ cấu tổ chức cho phép thực hiện thành công các chăm sóc tối ưu và toàn diện.

---

## Lối sống

---

*Nếu bệnh được quan tâm điều trị đầy đủ, một người bị thalassemia thể nặng có thể hưởng một cuộc sống gần bình thường và vẫn trải qua được kinh nghiệm phát triển về thể chất và cảm xúc từ giai đoạn trẻ thơ đến trưởng thành, kể cả làm cha mẹ.*

Các nhân viên điều trị nếu có thể giúp cho bệnh nhân thalassemia trải qua sự phát triển như trên bằng cách làm giảm càng nhiều càng tốt các trở ngại mà căn bệnh này gây ra cho cuộc sống cá nhân và xã hội của bệnh nhân. Trường hợp không thể nhận được điều trị đầy đủ với liệu pháp truyền máu thích hợp, nên lưu ý các trở ngại của cuộc sống bình thường bằng phương cách tiếp cận điều trị thực tế và tích cực, dựa trên tham vấn và khuyến khích bệnh nhân, đồng thời nhắc nhở về tính hạn chế của thời gian và chương trình điều trị.

Từ một quan điểm thực tế, nhân viên điều trị nên:

- Quản lý điều trị và theo dõi lịch trình để hạn chế bất kỳ tác động không cần thiết lên hoạt động bình thường hàng ngày.
- Nhận biết những khía cạnh tâm lý đặc biệt về chăm sóc sức khỏe cho tình trạng mạn tính này (xem Chương 15: Hỗ Trợ Tâm Lý trong Thalassemia)

---

## Bảo mật và công khai

---

*Bệnh nhân nên có quyền quyết định, khi nào và nói với ai về căn bệnh này.*

Quyền này nên được xem xét trước những quan điểm khác (như của cha mẹ bệnh nhân, họ hàng, trường học, bệnh viện và các cơ quan nhà nước).

Nhân viên nên:

- Đảm bảo tính bảo mật của bệnh nhân và dữ liệu trong mọi trường hợp, cố gắng để phù hợp với địa phương, pháp luật và các quy tắc quốc tế về quyền riêng tư, nếu không chống lại quyền lợi của bệnh nhân
- Trợ giúp các bậc phụ huynh nhận thức sớm các vấn đề liên quan đến bệnh trong cuộc sống của bệnh nhân (ví dụ như hướng dẫn cha mẹ cùng với trẻ từ 6 tuổi trở lên quyết định cách thức báo về bệnh thalassemia cho nhà trường biết)
- Hỗ trợ bệnh nhân để xây dựng một cá thể thực tế và quân bình giữa chuyện bộc lộ về bệnh và bảo mật bệnh

---

## Tại trường học

---

Nếu nồng độ hemoglobin của bệnh nhân được duy trì gần với giá trị được đề nghị trong sách này thì bệnh nhân sẽ không bị ảnh hưởng đến thành tích học tập. Trường hợp mức hemoglobin cho phép giảm quá thấp, bệnh nhân có thể gặp khó khăn trong trường học. Tuy nhiên, ở mỗi cá nhân mức độ này có nhiều biến đổi. Mặc dù việc truyền máu và lịch theo dõi nhiều lần đòi hỏi nghỉ học một số buổi nhưng không đến mức ảnh hưởng xấu đến kết quả học tập của bệnh nhân.

---

## Tại nhà

---

Những bệnh nhân đã cắt lách cần được cảnh báo về nguy cơ bị cắn do vật nuôi trong nhà vì gia tăng nguy cơ nhiễm trùng huyết. Có thể yêu cầu phòng ngừa ở một số vùng do nguy cơ lây nhiễm đặc thù (xem

ví dụ về Pythiosis ở Thái Lan trong Chương về Nhiễm Trùng). Bệnh nhân viêm gan virus thể hoạt động hoặc nhiễm virus khác nên có biện pháp phòng ngừa để giảm thiểu hoặc ngăn chặn nguy cơ lây nhiễm cho gia đình.

---

## Việc làm

---

*Nói chung, điều quan trọng về phía các bệnh nhân là phải có một thái độ tích cực đối với khả năng làm việc của họ.*

Trong các bệnh mạn tính, sự bảo bọc quá mức là một vấn đề thường gặp cho tất cả mọi người liên quan (cha mẹ, nhân viên điều trị, hiệp hội bệnh nhân và chính bệnh nhân). Điều này có thể hữu ích một phần khi khả năng điều trị khan hiếm và tình trạng thể chất của bệnh nhân kém. Tuy nhiên, bệnh nhân được điều trị tốt thường không gặp khó khăn trong làm công việc thường ngày.

Tùy thuộc vào quốc gia, thalassemia có thể được công nhận như một bệnh gây ra một mức độ khuyết tật nhất định và hậu quả là được hưởng một số việc làm cùng với quyền lợi đặc thù. Theo quan điểm thực tiễn, những điều này có thể giúp gia đình và bệnh nhân; nhưng cần chú ý không nên để những quyền lợi này ảnh hưởng tới những cá nhân tích cực có thái độ mong muốn được xem là người bình thường, lòng tự trọng, và khả năng muốn làm việc (xem Chương 15: Hỗ Trợ Tâm Lý trong Thalassemia).

Triệu chứng bệnh tim và loãng xương có thể gây khó khăn cho bệnh nhân trong việc thực hiện công việc về thể chất và nên cần được tư vấn cụ thể về các hoạt động có nguy cơ.

---

## Tình dục và đời sống sinh sản

---

*Sự khác biệt về diện mạo (đặc điểm khuôn mặt, chiều cao, và màu sắc da) có thể ảnh hưởng đến sự tự tin và hòa nhập vào đời sống xã hội. Ở lứa tuổi vị thành niên, sự thiếu hoặc chậm trễ dậy thì được bệnh nhân xem như dấu hiệu đáng xấu hổ. Kịp thời điều trị tối ưu thiếu năng tuyến sinh dục sẽ giới hạn các hậu quả này. Cũng cần lưu ý đến người lành mang bệnh nhiễm virus, đến hành vi tình dục an toàn.*

Tình trạng sức khỏe của bệnh nhân thalassemia được cải thiện toàn bộ, đặc biệt ở những nước công nghiệp hóa thu nhập cao, có nghĩa là hiện nay có thể để họ có con một cách tự nhiên hoặc bằng cách can thiệp y học. Thái độ của bệnh nhân đối với vai trò trở thành làm cha mẹ có thể thay đổi từ những cảm xúc bất cần của sự thiếu hụt về tâm sinh lý đến sự tính toán không đầy đủ về các nguy cơ và khó khăn có liên quan. Nhân viên điều trị nên giúp bệnh nhân và bạn đời của họ đạt được một trạng thái cân bằng. Quyết định thụ thai bằng can thiệp y học có thể gặp khó khăn. Sự kỳ vọng của bệnh nhân và người bạn đời, những nguy cơ khi có thai và tiên lượng lâu dài của bệnh nhân cần phải được xem xét một cách cẩn thận. Tham vấn toàn diện một cách tế nhị và thấu đáo để bộc lộ đầy đủ những vấn đề này là cần thiết.

## Chăm sóc sức khỏe thường quy

### Chủng ngừa

*Không có lý do gì để những bệnh nhân thalassemia từ bỏ hoặc trì hoãn các chủng ngừa cơ bản theo lịch hướng dẫn chung.*

Những vaccine bổ sung đối với bệnh nhân thalassemia đã được thảo luận ở chương nhiễm trùng.

### Chăm sóc răng

Những bệnh chưa truyền máu, truyền máu không đủ hoặc bắt đầu truyền máu ở giai đoạn muộn của bệnh có thể có vài bất thường của vùng xương mặt liên quan đến sự phát triển tủy xương. Điều này có thể ảnh hưởng sự phát triển của răng và gây nên răng mọc so le. Chăm sóc chỉnh hình răng có thể thành công trong cải thiện chức năng nhai và/hoặc chỉnh sửa lại răng mọc không đẹp. Kế hoạch chỉnh hình răng phải quan tâm về những đặc điểm riêng biệt của bệnh xương trong thalassemia để phòng ngừa răng không vững hoặc hư mất răng. Mức độ loãng xương của xương hàm trên cần cho hướng dẫn kế hoạch điều trị.

### Du lịch

Du lịch làm gia tăng mức độ nguy cơ nếu bệnh nhân không thể nhận được điều trị chuyên khoa ở địa phương. Nếu một bệnh nhân đi du lịch tới một quốc gia xa xôi, điều quan trọng là có đầy đủ bảo hiểm du lịch, để nếu biến chứng nghiêm trọng xảy ra, họ sẽ được chuyên chở về nhà ngay lập tức với bất kỳ trợ giúp y tế cần thiết. Nếu bệnh nhân lên kế hoạch đi du lịch, các nhân viên điều trị nên cung cấp thông tin càng nhiều càng tốt về bệnh viện gần nhất với các

dịch vụ và kinh nghiệm trong việc quản lý thalassemia. Cũng giống như bất kỳ người du lịch, nên tham vấn chi tiết về nguy cơ nhiễm trùng ở nước sẽ đến, và nên tiêm vaccine kèm với biện pháp phòng ngừa thích hợp. Cần chú ý đặc biệt đối với sự lưu hành của bệnh sốt rét (xem dưới đây).

### Truyền máu

Lý tưởng là bệnh nhân luôn được truyền máu ở cùng một nơi. Nên phối hợp kế hoạch du lịch với lịch truyền máu để tránh trường hợp phải truyền máu ở một nơi khác, nhất là khi ở nơi đó máu truyền có nguy cơ lây nhiễm bệnh cao.

### Thải sắt

Các kỳ nghỉ và du lịch nên được tổ chức sao cho không gây cản trở lịch thải sắt thường xuyên và nhân viên điều trị không nên nuông chiều thái độ “đáng thương” của bệnh nhân. Tuy nhiên, yêu cầu tuân thủ với sự điều chỉnh của lịch thải sắt nhằm giảm tới thiểu sự gián đoạn điều trị cũng cần phải được xét đến những khía cạnh thực tế (ví dụ một bệnh nhân thiếu niên lập kế hoạch kỳ nghỉ cắm trại đầu tiên với các bạn), và khía cạnh quan hệ (như giữ bí mật hay kể về bệnh).

### Cắt lách

Bệnh nhân đã cắt lách đi du lịch nên mang theo thuốc kháng sinh, để bảo đảm có thuốc ngay trong trường hợp bị sốt, nhiễm trùng hay động vật cắn. Nhân viên điều trị nên ngăn cản bệnh nhân đi du lịch ở những vùng có nguy cơ sốt rét vì bệnh có thể nặng hơn ở những người đã cắt lách.

## Dinh dưỡng

### Tổng quát

*Những bệnh nhân thalassemia không đòi hỏi chế độ ăn đặc biệt, trừ khi*

**họ có những quy định đặc biệt.** Nói chung, cho toa về chế độ ăn uống hạn chế thì dễ dàng, nhưng rất khó để duy trì được trong thời gian dài. Trong thalassemia, bệnh nhân đã có lịch trình điều trị dày đặc, sẽ có phản tác dụng nếu thêm hơn nữa những kiêng khem mà không rõ lợi ích.

Trong quá trình tăng trưởng, khuyến cáo cung cấp một lượng năng lượng bình thường với lượng chất béo và đường bình thường. Trong giai đoạn thiếu niên và trưởng thành, một chế độ ăn ít carbohydrate tinh luyện (đường, nước giải khát, đồ ăn nhẹ) có lợi cho việc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự xuất hiện của hiện tượng bất dung nạp glucose hoặc bệnh tiểu đường.

Không có bằng chứng rõ ràng về chế độ ăn uống có lợi trong việc ngăn ngừa hoặc quản lý bệnh gan, trừ khi ở giai đoạn muộn.

## Sắt

Tăng hấp thu sắt từ đường ruột là đặc trưng của thalassemia. Số lượng sắt hấp thu phụ thuộc vào mức độ tạo hồng cầu, mức hemoglobin và các yếu tố độc lập khác. Uống một ly trà đậm với bữa ăn làm giảm hấp thu chất sắt từ thực phẩm, đặc biệt là ở thalassemia thể trung gian (de Alarcon, 1979). Tuy nhiên, không có bằng chứng cho thấy chế độ ăn nghèo chất sắt là hữu ích trong thalassemia thể nặng. Chỉ những thực phẩm rất giàu sắt cần phải tránh (như gan và một số “thức uống sức khỏe” hay cocktail giàu vitamin). Bệnh nhân thalassemia không bao giờ được bổ sung chất sắt. Nhiều thực phẩm em bé, ngũ cốc ăn sáng và các chế phẩm đa sinh tố có chứa thêm chất sắt cùng với vitamin bổ sung khác. Vì vậy bệnh nhân nên thực hiện thói quen đọc nhãn thuốc cẩn thận, tìm kiếm chuyên gia tư vấn nếu cần thiết.

## Calcium

**Nhiều yếu tố thúc đẩy sự thiếu hụt calcium ở bệnh nhân thalassemia. Một thực đơn hàng ngày chứa đựng đầy đủ calcium (như sữa, phó mát, các sản phẩm từ bơ sữa) luôn được khuyến cáo.**

Tuy nhiên, bệnh sỏi thận gặp ở vài người lớn bị thalassemia thể nặng và không nên cho bổ sung calcium trừ khi có chỉ định rõ ràng, thay vào đó một thực đơn chứa hàm lượng thấp oxalat.

Vitamin D cũng cần để ổn định cân bằng calcium, đặc biệt nếu có suy tuyến cận giáp. Trong trường hợp bệnh gan, nên dùng chế phẩm vitamin D hoạt hóa. Tuy nhiên, nếu dùng bổ sung vitamin D nên theo dõi cẩn thận để ngăn ngừa độc tính.

Những bệnh nhân thalassemia không nên uống thêm calcium hoặc vitamin D ngoại trừ theo sự kê toa của bác sĩ.

## Acid folic

Những bệnh nhân thalassemia vẫn chưa truyền máu hoặc đang chế độ truyền máu ở mức thấp có tăng tiêu thụ acid folic và có thể tiến triển thiếu một lượng acid folic tương đối. Có thể bổ sung (1 mg/day) nếu điều này xảy ra. Những bệnh nhân trong chế độ truyền máu thường xuyên, hiếm khi xảy ra tình trạng này và thường không cần nhu cầu bổ sung.

## Vitamin C

Ứ sắt làm cho vitamin C được oxy hóa với một tốc độ gia tăng dẫn đến thiếu hụt vitamin C trong một số bệnh nhân. Vitamin C có thể làm “sắt thải được” sẵn sàng trong cơ thể, do đó tăng tính hiệu quả của thải

sắt với desferrioxamine. Tuy nhiên, hiện tại không có bằng chứng hỗ trợ về sử dụng vitamin C bổ sung ở những bệnh nhân thải sắt với deferiprone, deferasirox hoặc điều trị kết hợp. Thật vậy, uống vitamin C có thể làm tăng hấp thu sắt từ đường ruột, tăng lượng sắt không ổn định và độc tính. Vì vậy, bổ sung vitamin C chỉ nên xem xét cho các bệnh nhân đang thải sắt với desferrioxamine (xem Chương về Ứ Sắt).

Nên tránh một số loại thuốc, chẳng hạn như aspirin và thuốc chữa đau họng, cũng như một số “thực phẩm sức khỏe” có chứa vitamin C. Khuyến khích chế độ ăn nhiều trái cây tươi gồm các loại trái cây họ cam quýt và rau quả.

## Vitamin E

Nhu cầu Vitamin E cao trong thalassemia. Các nhân viên điều trị nên khuyến khích một lượng dầu thực vật thường xuyên như là một phần của chế độ ăn uống cân bằng. Tuy nhiên, hiệu quả và an toàn về bổ sung vitamin E trong thalassemia thể nặng chưa được chính thức đánh giá và hiện nay không thể đưa ra các khuyến nghị sử dụng.

## Kẽm

Thiếu kẽm có thể xảy ra trong thời gian thải sắt, tùy thuộc vào chế phẩm thuốc thải sắt, liều lượng và thời gian thải. Bổ sung kẽm đòi hỏi phải giám sát chặt chẽ.

## Chất lạm dụng

### Rượu

***Bệnh nhân thalassemia nên khuyến không uống rượu***, vì nó có thể tạo điều kiện cho sự hủy hoại quá trình oxy hóa sắt và làm trầm trọng thêm tác động của HBV và HCV trên mô gan. Trường hợp hiện diện cả ba yếu tố, xác suất của việc phát triển xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan gia

tăng đáng kể. Uống quá nhiều rượu cũng dẫn đến sự tạo xương giảm và là một yếu tố nguy cơ loãng xương. Ngoài ra, đồ uống có cồn có thể có tương tác bất ngờ với thuốc.

### Hút thuốc lá

Hút thuốc lá có thể ảnh hưởng trực tiếp đến tái cấu trúc xương và liên quan đến loãng xương cũng như có hại đến sức khỏe tổng quát.

### Lạm dụng ma túy

Ở nhiều nước, việc lạm dụng ma túy phổ biến ở thanh thiếu niên và người lớn. Đối với một người có bệnh mạn tính, lạm dụng ma túy có thể là một mối đe dọa nghiêm trọng đối với tình trạng bệnh sẵn có, làm xáo trộn sự cân bằng của các yếu tố ảnh hưởng đến sức khỏe thể chất và tinh thần. Các nhân viên điều trị nên nhằm mục đích giúp bệnh nhân ổn định tình trạng bệnh, đương đầu với những thách thức mà họ có thể sẽ phải đối mặt. Với những thiếu niên, một mối nguy hiểm chính đó là lạm dụng ma túy được xem như một cách thức để bù thường gặp giữa những người đồng cảnh ngộ hoặc để “cho phù hợp”. Đối với những người trẻ bệnh thalassemia, cảm giác của sự phụ thuộc, sự phân biệt và sự lo lắng có thể đẩy bệnh nhân đi tìm kiếm “sự bình thường” thông qua thói quen lạm dụng.

***Một cuộc thảo luận rõ ràng các vấn đề này có thể giúp bệnh nhân đạt được sự hiểu biết sâu sắc các mối nguy hiểm liên quan.***

## Các hoạt động giải trí

### Hoạt động thể chất

Nói chung, hoạt động thể chất luôn luôn phải được khuyến khích ở các bệnh nhân bệnh mạn tính. Bệnh nhân thalassemia nên

có một chất lượng cuộc sống và phạm vi kinh nghiệm sống càng giống nhiều như những người khác càng tốt. Không có lý do để ngăn cản bệnh nhân tham gia các hoạt động thể chất trong giới hạn những gì họ có khả năng và thích thực hiện, trừ khi có một tình trạng sức khỏe thứ phát rõ ràng.

Những tình trạng đòi hỏi sự quan tâm đặc biệt bao gồm:

- **Lách to:** lách càng lớn, các nhân viên điều trị càng phải nghiêm khắc hơn trong việc đề nghị tránh những môn thể thao và các hoạt động thể chất có nguy cơ chấn thương bụng.
- **Bệnh tim:** Hoạt động thể chất vừa phải thì có lợi, nếu phù hợp với tình trạng lâm sàng và điều trị.
- **Loãng xương hay đau lưng** ở người lớn có thể giới hạn hoạt động thể chất. Loãng xương gây tăng nguy cơ gãy xương vì thế nên tránh những môn thể thao va chạm nếu loãng xương xuất hiện.

### **Lái xe**

Không cần thiết có sự chú ý đặc biệt. Ở một số nước, bệnh nhân tiểu đường cần được có những kiểm tra đặc biệt và những qui định hạn chế.



# Cách Tổ Chức và Hoạch Định Chương Trình của Trung Tâm Thalassemia

# 17

## Tầm quan trọng của đơn vị chuyên về thalassemia

Tổ chức một đơn vị về thalassemia sẽ rất hữu ích về mặt chức năng và kinh tế khi có số lượng nhiều bệnh nhân. Việc cố gắng giải quyết những bệnh nhân thalassemia ở các đơn vị đa chức năng (chẳng hạn như các trung tâm nhi khoa, ung bướu-huyết học hay các trung tâm truyền máu) không có các phương tiện chuyên biệt thì thường có tác dụng ngược vì hầu hết các trang thiết bị được dùng cho những hoạt động chính của đơn vị (bệnh nhân cấp cứu, ung bướu và truyền máu, ...)

Trong một đơn vị chuyên về thalassemia, một bác sĩ điều trị được huấn luyện chuyên biệt về thalassemia sẽ giám sát toàn bộ mọi khía cạnh điều trị, tham khảo ý kiến của các chuyên gia khi cần thiết. Đội ngũ nhân viên thường bao gồm:

- Điều dưỡng chuyên khoa
- Bác sĩ tim mạch
- Bác sĩ nội tiết
- Bác sĩ về đái tháo đường
- Bác sĩ về nội tiết sinh sản
- Bác sĩ phụ khoa hay nam khoa
- Bác sĩ tâm lý/tâm thần học
- Người làm công tác xã hội
- Bác sĩ về bệnh lý gan
- Chuyên gia về ghép tạng

Đơn vị này là một nơi chuyên biệt nhưng không nên tách rời với các đội ngũ y khoa khác. Các nhân viên đều mong muốn có được nghề nghiệp với những cơ hội thăng tiến và có mối liên hệ thường xuyên với những ngành y khoa khác; nếu không thì các bác sĩ và điều dưỡng sẽ sợ bị giảm kỹ năng nghề nghiệp và không có cơ hội thăng tiến. Kết quả là họ có thể không

mong muốn làm việc trong đơn vị này nữa. Điều quan trọng là cần hạn chế thực hiện luân phiên nhân viên nhằm đảm bảo tính liên tục của công việc chăm sóc. Nhân viên phải bao gồm một điều dưỡng được trả lương hay một người điều dưỡng lâm sàng giám sát nhân viên cấp dưới.

Các đơn vị thalassemia nên hoạt động theo hình thức cho bệnh nhân ngoại trú: trang bị dụng cụ để truyền máu vào buổi chiều, tối hay qua đêm sẽ mang lại nhiều thuận tiện cho cuộc sống hàng ngày của bệnh nhân.

### Chăm sóc trẻ em và người lớn

Việc chọn lựa giữa môi trường y khoa dành cho người lớn hay trẻ em cũng rất quan trọng. Đối với các trung tâm nhi khoa, chủ yếu là thalassemia thể nặng thì nên cần có đội ngũ nhiều kinh nghiệm hơn và gắn liền với việc dự phòng những bệnh lý di truyền. Khi cơ hội điều trị được cải thiện thì nhiều bệnh nhân có thể sống đến giai đoạn trưởng thành (Hình 1) và kèm theo đó là gia tăng những yếu tố nguy cơ và biến chứng. Điều này đòi hỏi cần phải có một hình thức tiếp cận chuyên sâu như trong lĩnh vực nội khoa người lớn.

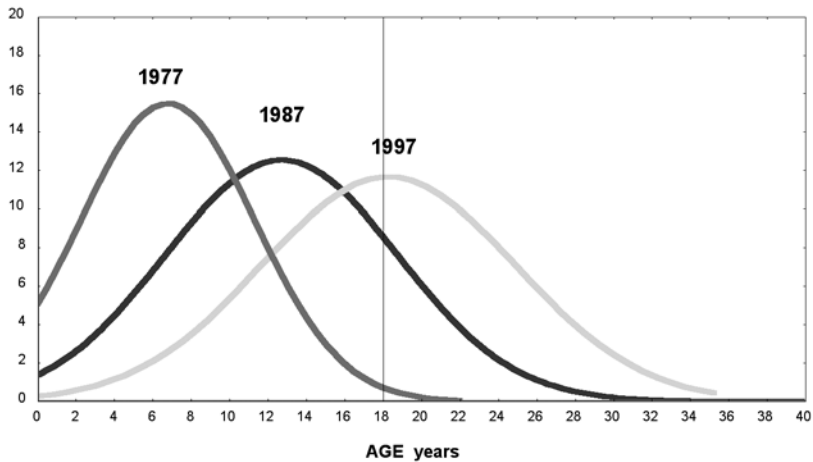
Việc chăm sóc mỗi bệnh nhân chuyển tiếp từ trẻ em sang giai đoạn trưởng thành cần phải chính xác và nhịp nhàng:

- Chuyển giao toàn bộ những hồ sơ bệnh án của bệnh nhân
- Cùng thảo luận những vấn đề lâm sàng trong quá khứ và hiện tại
- Lý tưởng là bác sĩ lâm sàng sẽ tiếp tục chăm sóc người bệnh từ lúc còn nhỏ đến khi trưởng thành.

## Lập chương trình điều trị

Lý tưởng là trị liệu bằng truyền máu được tiến hành theo qui trình được đề ra trong Chương 2: Truyền Máu ở Các Bệnh Nhân

**THAY ĐỔI CỦA ĐƯỜNG CONG PHÂN BỐ THEO TUỔI  
Ở 253 BỆNH NHÂN THALASSEMIA ĐƯỢC THEO DÕI Ở TORINO**



Hình 1: Thay đổi phân bố tuổi ở các bệnh nhân thalassemia.

$\beta$ -Thalassemia Thể Nặng. Ngày tiến hành truyền máu nên được thực hiện càng hiệu quả càng tốt – lý tưởng là tiến hành trị liệu và các xét nghiệm y khoa cần thiết cho bệnh nhân chỉ trong một lần đến bệnh viện. Điều này bao gồm:

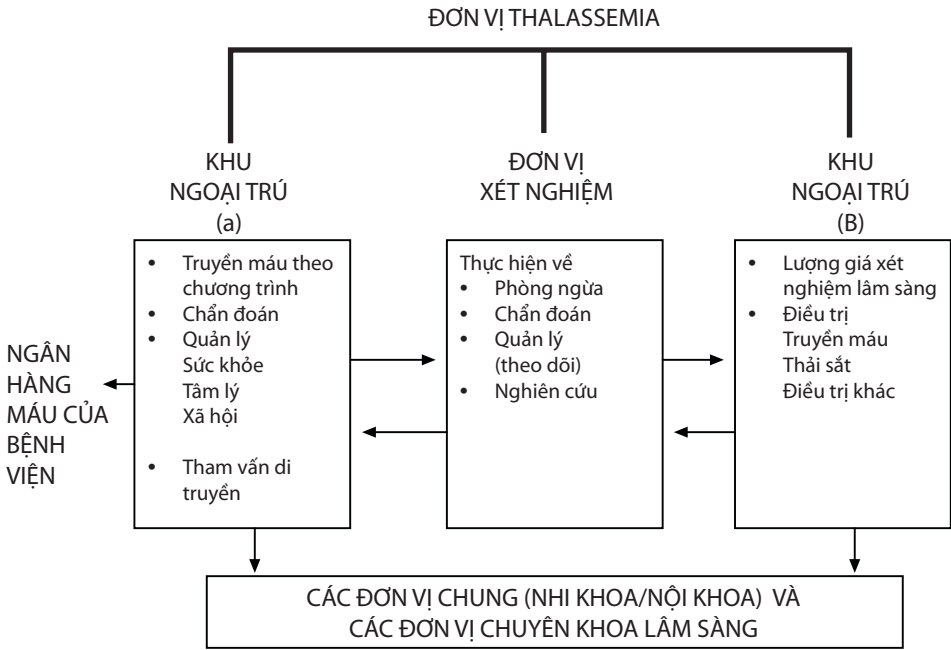
- Khám lâm sàng
- Lâm sàng và cận lâm sàng được bác sĩ điều trị chỉ định dựa trên các hướng dẫn cơ bản và nhu cầu của từng cá nhân người bệnh.
- Thảo luận lâm sàng hồ sơ bệnh án
- Trò chuyện riêng với bệnh nhân nhằm đề ra các mục tiêu, nhắc lại những thông tin quan trọng và lắng nghe họ nói (xem Chương 15: Hỗ Trợ Tâm Lý trong Thalassemia).
- Lý tưởng là bệnh nhân sẽ rời bệnh viện sau mỗi đợt truyền máu với những tài liệu được cập nhật

Nhiều chương trình lưu trữ dữ liệu của bệnh nhân thalassemia đã được thiết lập. Một số chúng đã được vi tính hóa và có thể phân phối đến các trung tâm theo yêu cầu (trang web của Liên đoàn thalassemia quốc tế TIF: [www.thalassemia.org.cy](http://www.thalassemia.org.cy)).

## Mối tương tác của đơn vị trung tâm thalassemia với các khoa phòng khác trong bệnh viện

Đơn vị này cần phải kết nối mật thiết với:

- Ngân hàng máu
- Phòng xét nghiệm tổng quát
- Nếu có thể, một đơn vị xét nghiệm chuyên biệt tiến hành mọi qui trình cần



Hình 2: Ví dụ về mối tương tác có tổ chức giữa đơn vị thalassemia với các khoa phòng khác trong bệnh viện.

thiết ứng dụng trong chẩn đoán, theo dõi và điều trị bệnh nhân thalassemia

- Những khoa lâm sàng về nhi khoa, nội khoa, ung bướu/huyết học rất quan trọng đối với thalassemia (xem phần các chuyên gia).

Ngân hàng máu hoạt động tốt là điều quan trọng hàng đầu trong công tác quản lý thalassemia. Chức năng của nó không chỉ là tìm ra nhiều nguồn máu cần thiết cho việc điều trị thalassemia mà còn đảm bảo được chất lượng máu tốt cho bệnh nhân nhằm giảm thiểu đến mức tối đa những nguy cơ liên quan đến truyền máu (ví dụ như bất đồng nhóm máu và nhiễm trùng). Bác sĩ của đơn vị thalassemia phải làm cho nhân viên mình cảm nhận được nhu cầu của các bệnh nhân truyền máu mạn tính.

Bác sĩ giám sát nên lên kế hoạch họp bàn đều đặn với các nhân viên nhằm mục đích:

- Cập nhật cho nhân viên những khía cạnh mới về thalassemia và những phương pháp điều trị.
- Thảo luận và giải quyết những lĩnh vực tổ chức trong các hoạt động của đơn vị.
- Động viên nhân viên làm việc, cầu tiến, nhằm ngăn họ rút lui khỏi công việc.

## Tổ chức đơn vị thalassemia

Tổ chức một đơn vị thalassemia theo hình thức này sẽ giúp việc điều trị tốt hơn, trong khi vẫn đảm bảo mức độ thuận tiện, dễ

chịu cho người bệnh cùng với gia đình ở mức tuyệt đối nhất. Điều quan trọng là người bệnh thalassemia cảm thấy đơn vị này là nơi của riêng họ, và rằng nhân viên y tế quan tâm đến quyền lợi của người bệnh hàng đầu. Quản lý lâu dài bao gồm cả việc hợp tác gia đình và bệnh nhân với đội ngũ của đơn vị thalassemia được tổ chức chu đáo nhằm đảm bảo việc điều trị được liên tục, phù hợp và cuộc sống dài lâu, hữu ích dành cho người bệnh.

Đơn vị Thalassemia sẽ có thể là trung tâm chuyên về quản lý những bệnh lý mạn tính. Chẳng hạn như nó sẽ đóng vai trò cung cấp kiến thức về các điều lệ như trên với mục tiêu cải thiện chất lượng sống và sự sống còn của bệnh nhân. Ngoài ra, trung tâm sẽ cung cấp, hỗ trợ cho các bác sĩ địa phương điều trị các bệnh nhân không thể tiếp cận với các trung tâm chuyên khoa vì họ ở quá xa.

Hội đồng Châu Âu đã đề ra những tiêu chuẩn cho các trung tâm chuyên khoa như trên (Rare Disease Task Force Criteria), có thể sử dụng chúng như là tiêu chuẩn cho công tác tổ chức và vận hành một trung tâm chuyên khoa như:

- Có khả năng chẩn đoán chuyên khoa
- Quản lý lâm sàng thành thạo
- Sử dụng những biện pháp đo lường kết quả và kiểm soát chất lượng bao gồm tỉ lệ sống còn và các biến chứng, đo lường chất lượng cuộc sống và các phương pháp khác lượng giá quyền lợi của người bệnh.
- Hoạt động đầy đủ - điều đó có nghĩa là có ít bệnh nhân để có đủ nhân viên có kinh nghiệm chăm sóc
- Nhân viên có trình độ chuyên môn cao và nhiều kinh nghiệm
- Giám sát dịch tễ học, bao gồm cả những bệnh nhân đăng ký.
- Hợp tác với các trung tâm quốc gia và quốc tế
- Liên hệ chặt chẽ với các hiệp hội của bệnh nhân.

Trong một hệ thống như vậy, người bệnh được hỗ trợ đầy đủ cho việc tự quản lý cá nhân và được góp ý đến quyết định ảnh hưởng đến việc điều trị của bản thân – chính việc này sẽ giúp người bệnh gắn kết với kế hoạch điều trị lâu dài.

# Xử Trí Các Tình Huống Phức Tạp trong Thalassemia

# 18

## I - Tăng nhu cầu truyền máu

- A- Cường giáp
- B- Kháng thể bất thường
- C- Tự kháng thể
- D- Nhiễm virus khuẩn HPV-B19

## II - Sốt

- A- Nhiễm trùng
- B- Yersina
- C- Klebsiella
- D- Phản ứng muộn sau truyền máu

## III - Đau lưng

- A- Loãng xương và gãy xương vi thể
- B- Thoát vị vào đĩa đệm
- C- Thoái hóa sụn tăng trưởng (end plate degeneration)
- D- Thoát vị của đĩa đệm

## VI - Đau bụng chưa rõ nguyên nhân

- A- Sỏi túi mật
- B- Viêm tụy
- C- Huyết khối tĩnh mạch cửa
- D- Sỏi thận
- E- Căng bao gan
- F- Yersina

## V - Đau ngực

- A- Viêm màng ngoài tim và viêm cơ tim
- B- Gãy xương sườn (tình trạng tủy xương dẫn rỗng)
- C- Thuyên tắc phổi

## VI - Khó thở

- A- Loạn nhịp tim
- B- Phản ứng muộn sau truyền máu
- C- Suy tim
- D- Tăng áp động mạch phổi

## VII - Vàng da tăng dần

- B- Gilberts
- C- Tăng tán huyết
- D- Phản ứng thuốc
- E- Suy gan

## VIII - Vọp bẻ

- B- Giảm calci máu
- C- Suy tuyến cận giáp

---

## Xử trí các vấn đề phức tạp trong thalassemia

---

Thalassemia là một bệnh lý cần có nhiều đòi hỏi khắc khe. Bệnh nhân phải chấp nhận cuộc sống của mình gắn liền với truyền máu và thải sắt cùng với những tác dụng phụ kèm theo của chúng. Ngoài ra thalassemia cũng đặt ra nhiều thách thức cho các nhà điều trị - họ thường phải đấu tranh để giải quyết những phàn nàn của bệnh nhân bên cạnh việc chẩn đoán các vấn đề khác trong bệnh lý này. Trong chương này sẽ đề cập đến các vấn đề đó bao gồm tăng nhu cầu truyền máu, sốt, đau lưng, đau bụng, đau ngực, khó thở, vàng da tăng dần và vọp bẻ.

## I. Tăng nhu cầu truyền máu

Phương pháp điều trị được khuyến cáo cho các bệnh nhân thalassemia thể nặng là truyền máu định kỳ, mỗi 2-5 tuần, nhằm duy trì nồng độ hemoglobin trước khi truyền máu khoảng 9-10,5 g/dl. Chế độ truyền máu như vậy giúp sự phát triển bình thường của cơ thể, cho phép người bệnh tham gia vào các hoạt động thể chất bình thường, hạn chế hoạt động của tủy xương và giảm thiểu đến mức tối đa sự tích tụ sắt trong cơ thể. Trong khi khoảng cách ngắn giữa các lần truyền máu sẽ làm giảm nhu

cầu truyền máu thì cũng cần phải cân nhắc đến vài yếu tố ảnh hưởng đến sự lựa chọn thời gian giữa các lần truyền máu như lịch làm việc và học hành của người bệnh. Những nguyên nhân làm tăng tiêu thụ máu gồm cường lách, sự xuất hiện kháng thể bất thường mới, nhiễm trùng và những thay đổi lượng dung tích hồng cầu trong các đơn vị máu truyền vào người bệnh.

## I-A. Cường lách

Trong suốt quá trình chăm sóc bệnh nhân thalassemia cần phải theo dõi kích thước của lách trên lâm sàng và siêu âm. Bác sĩ nên thận trọng với tình trạng cường lách vì nó thể hiện tình trạng ứ trệ máu, bắt giữ và phá hủy hồng cầu.

Cần cân nhắc chỉ định cắt lách khi lượng máu truyền hàng năm gấp 1,5 lần lượng máu truyền ở những bệnh nhân đã được cắt lách, nếu như những bệnh nhân này có cùng chế độ truyền máu và không có nguyên nhân gì gây tăng lượng tiêu thụ máu. (Những nguyên nhân làm tăng tiêu thụ máu gồm xuất hiện kháng thể bất thường mới, nhiễm trùng và sự thay đổi lượng dung tích hồng cầu trong các đơn vị máu truyền).

Lách to sẽ đi kèm với các triệu chứng như đau 1/4 bụng trên trái, cảm giác mau no hoặc khi khối lách to đó có thể bị vỡ.

## I-B. Kháng thể bất thường

Sự phát triển của một hay nhiều kháng thể chuyên biệt đối với hồng cầu (alloimmunisation) là một biến chứng thường gặp của việc truyền máu lâu dài. Do đó, điều quan trọng là phải theo dõi sát sự phát sinh của các loại kháng thể mới này ở người bệnh và loại bỏ những mẫu máu người cho có các kháng nguyên tương ứng.

Phổ biến nhất là kháng thể bất thường kháng-E, anti-C và anti- Kell. Tuy nhiên có khoảng 5-10% người bệnh có kháng thể bất thường chống lại các kháng nguyên hiếm của hồng cầu hay có kháng thể nóng hoặc lạnh không chuyên biệt và không xác định được.

Tán huyết miễn dịch là một biến chứng nghiêm trọng của việc điều trị bằng truyền máu, thường kết hợp với phản ứng kháng thể bất thường tiềm ẩn. Ngay cả những hồng cầu từ các túi máu được xem là phù hợp thì thời gian sống của chúng ngắn hơn so với bình thường và nồng độ hemoglobin cũng có thể giảm thấp hơn nhiều so với mức trước truyền máu thông thường. Quá trình phá hủy hồng cầu xảy ra ở cả hồng cầu người cho và người nhận. Steroids, các thuốc ức chế miễn dịch, immunoglobulin truyền tĩnh mạch được dùng trên lâm sàng để kiểm soát tình trạng trên mặc dù hiệu quả của chúng rất ít. Tán huyết miễn dịch cũng thường xảy ra ở các bệnh nhân bắt đầu truyền máu khi đã lớn.

## I-C. Các tự kháng thể

Tán huyết tự miễn (AIHA) là một tập hợp các rối loạn đặc trưng bởi sự hiện diện của các tự kháng thể gắn kết với hồng cầu của người bệnh, dẫn đến việc phá hủy sớm hồng cầu. Đặc điểm riêng của loại kháng thể này, nhiệt độ kết hợp tối ưu của chúng và có gắn thêm bổ thể hay không – các yếu tố cấu thành này sẽ ảnh hưởng đến biểu hiện lâm sàng của bệnh. Tuy nhiên, trong tất cả các trường hợp AIHA thì các tự kháng thể này dẫn đến tình trạng đời sống hồng cầu bị rút ngắn trở lại (nghĩa là tán huyết) và khi mức độ tán huyết vượt quá khả năng tủy xương sản xuất các tế bào mới thay thế hồng cầu bị phá hủy thì sẽ xuất hiện các triệu chứng, dấu hiệu của tình trạng thiếu máu.

## I-D. Nhiễm HPV-B19

Đối với các bệnh nhân đã có đời sống hồng cầu bị rút ngắn (15-20 ngày) và nồng độ hemoglobin thấp do những bệnh lý về máu như hồng cầu hình cầu, thiếu máu hồng cầu hình liềm, thiếu máu tán huyết miễn dịch và thalassemia thì khi bị nhiễm Parvovirus B19 có thể gây bất sản hồng cầu cấp tính, đe dọa đến tính mạng, thường được biết đến với tên gọi “cơn suy tủy thoáng qua” (transient aplastic crisis). Tình trạng ngưng sản xuất hồng cầu kéo dài trong vòng 5-7 ngày và về mặt huyết học thì nó sẽ làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu máu tán huyết mạn tính. Cần phải chú ý đến những nguy cơ bất sản này cùng với những vấn đề lâm sàng khác như viêm cơ tim – có thể xảy ra khi bị nhiễm virus.

## II. Sốt

Sốt là tình trạng tăng thân nhiệt vượt quá sự thay đổi bình thường trong ngày. Nhiều chẩn đoán phân biệt cần đặt ra bao gồm tình trạng nhiễm vi khuẩn, virus, nấm cùng với rất nhiều các hội chứng và bệnh lý thực thể gây ra sốt.

### II-A. Nhiễm trùng do vi khuẩn

Đối với các bệnh nhân thalassemia thì nguyên nhân có thể bao gồm nhiễm Klebsiella và Yersinia hoặc các chủng vi khuẩn gây bệnh khác và phản ứng muộn sau truyền máu. Tình trạng quá tải sắt và nhiễm trùng là các nguyên nhân gây tử vong thường gặp. Chính vì vậy, bằng kinh nghiệm lâm sàng đòi hỏi người bác sĩ phải đánh giá, kiểm tra toàn diện và điều trị nhanh chóng tích cực khi bệnh nhân bị sốt và nhiễm trùng, ngay cả khi bệnh nhân đó không bị cắt lách. Người ta khuyến cáo nên ngừng thải sắt khi nguyên nhân gây sốt chưa được tìm ra.

### II-B. Yersinia

Không giống như các loài vi khuẩn khác, Yersinia enterocolitica không tự tạo ra phức hợp có ái tính gắn kết với sắt và vì thế chúng sống mạnh mẽ trong môi trường giàu sắt như ở các bệnh nhân thalassemia không được thải sắt và chúng sử dụng DFO ở các bệnh nhân thải sắt thành phức hợp giúp chúng hấp thu sắt và tồn tại. Nhiễm Yersinia phần lớn là do ăn các thực phẩm bị nhiễm, thịt, sữa hay nước nhiễm bẩn mặc dù loài vi khuẩn này sống cộng sinh ở những người khỏe mạnh. Ngoài ra nó có thể lây truyền qua đường máu.

Sốt là biểu hiện thường gặp, ngoài ra còn có triệu chứng đau bụng, tiêu chảy hay nôn ói. Đôi khi có các biểu hiện ngoài đường tiêu hóa như đau khớp và nổi mẩn da. Các biến chứng có thể xảy ra là áp xe vùng bụng (hở chậu phải), viêm thận hay áp xe lách.

Thông thường sau khi chứng minh có tình trạng nhiễm trùng thì kháng sinh được dùng trong 2 tuần sau đó. Không tiến hành thải sắt cho bệnh nhân cho đến khi không còn triệu chứng bệnh trên 1 tuần. Người ta ghi nhận có một số trường hợp tái phát bệnh khi bắt đầu tiến hành lại việc thải sắt. Nếu tình huống này xảy ra thì cần dùng kháng sinh đường uống lâu hơn để loại trừ hết nguồn bệnh. Có thể tiến hành lại việc thải sắt khi không còn tình trạng nhiễm trùng.

### II-C. Klebsiella

Đây là một trong nhiều loại vi khuẩn có liên quan đến tình trạng quá tải chất sắt nên cần phải nghĩ đến nó như là một tác nhân gây bệnh tiềm ẩn. Trong môi trường thí nghiệm, các chủng Klebsiella tăng độc lực khi có sự hiện diện của quá nhiều sắt dư

thừa. Ở các bệnh nhân thalassemia, nhiễm Klebsiella có thể gây tử vong.

Dù rằng có bằng chứng cho thấy hệ miễn dịch của bệnh nhân bị thay đổi trong những hội chứng thalassemia nhưng chỉ có rất ít thông tin có giá trị về hiệu quả hay chức năng của các đại thực bào đơn nhân đối với các vi sinh vật cũng như sự ảnh hưởng của tình trạng quá tải sắt và liệu pháp thải sắt lên hoạt động và khả năng sinh bệnh của chúng.

## II-D. Phản ứng muộn sau truyền máu

Phản ứng muộn sau truyền máu xảy ra từ 5-10 ngày sau khi tiến hành truyền máu, có đặc điểm là thiếu máu, mệt mỏi vàng da. Những phản ứng này có thể do một loại kháng thể bất thường chưa được phát hiện vào lúc truyền máu hoặc là cơ thể hình thành một loại kháng thể mới. Cần lấy một mẫu máu như vậy gửi đến ngân hàng máu để tìm kháng thể mới và để thực hiện phản ứng thuận nghịch lại với những mẫu máu vừa truyền.

## III. Đau lưng

Những triệu chứng ở lưng là nguyên nhân phổ biến nhất gây tàn tật cho bệnh nhân và chiếm tỉ lệ lớn trong số các trường hợp đến khám bác sĩ. Các nguyên nhân có thể là dị dạng bẩm sinh cột sống (thoái hóa đốt sống, bệnh trượt đốt sống), chấn thương bong gân và căng cơ, bệnh lý đĩa đệm thắt lưng và những nguyên nhân thực thể như loãng xương.

Những bệnh nhân thalassemia có thể trải qua vô số những biến chứng ở xương. Các chẩn đoán phân biệt cần nghĩ đến là loãng xương, gãy xương vi thể, thoát vị đĩa đệm và thoái hóa sụn tăng trưởng (end plate degeneration).

## III-A. Loãng xương

Tần suất bị loãng xương ở vùng cột sống và hông đều cao ở cả bệnh nhân thalassemia nam và nữ. Độ nặng của loãng xương tăng dần theo tuổi. Ngay cả ở những bệnh nhân trẻ tuổi thì mật độ xương cũng giảm khá nhiều so với nhóm chứng cùng độ tuổi.

## III-B, III-C, III-D.

## Gãy xương vi thể, thoát vị đĩa đệm và thoái hóa sụn tăng trưởng

Các bệnh nhân thalassemia có những bất thường về khung xương rất nhiều, thường dẫn đến những thay đổi đáng kể trong cấu trúc xương vùng mặt và thân người cùng với việc chậm trưởng thành xương. Khung xương thay đổi là do sự xâm nhập và dẫn rộng ra của tủy xương, chúng mở rộng những khoang tủy, làm mỏng đi lớp vỏ xương và gây nên loãng xương.

Xương sọ và xương mặt bị dị dạng rất nhiều. Sự dẫn rộng của tủy xương làm rộng các khoang tủy của xương sọ và tạo nên hình ảnh "cài răng lược" trên phim X-quang sọ. Ngoài ra còn xuất hiện ụ trán, các xoang được làm rộng chậm và sự phát triển quá mức của xương hàm. Kết quả là những chiếc răng cửa ở hàm trên bị lộn xộn và lồi củ xương hàm nhô ra nhiều tạo nên tình trạng lệch khớp nhai và hình ảnh đặc trưng của khuôn mặt. Xương sườn và xương chi giống như hình chiếc hộp và cuối cùng thì chúng sẽ lồi ra do sự nở rộng của tủy xương. Tình trạng đóng sớm giữa các đầu xương sẽ làm cho xương chi ngắn lại, đặc biệt là xương cánh tay. Một điểm khác cũng cần quan tâm là lớp vỏ xương bị mỏng đi do sự nở rộng



của tủy xương sẽ dẫn đến gãy xương bệnh lý. Đã có một số báo cáo cho thấy ở các trẻ thalassemia có tình trạng gãy xương cột sống chèn ép, thường kèm theo tình trạng chèn ép dây thần kinh cột sống và khiếm khuyết về thần kinh. Gãy xương chèn ép và sự nở rộng hai bên cột sống của những khối xương bên ngoài tủy thường gặp ở những bệnh nhân trong độ tuổi 20-30.

## IV. Đau bụng không giải thích được

Diễn giải đúng tình trạng đau bụng là một thách thức trong thalasaemia. Danh sách những nguyên nhân bao gồm các cơn đau xuất phát từ bụng (màng bụng, tắc nghẽn cơ học, mạch máu và thành bụng), cơn đau từ những nơi ngoài ổ bụng (ngực, cột sống, cơ quan sinh dục ngoài), nguyên nhân chuyển hóa (tăng ure máu, porphyrin máu) và các nguyên nhân thần kinh.

Trong số các lời phàn nàn của bệnh nhân thalassemia thì đau bụng chưa rõ nguyên nhân cần có nhiều chẩn đoán phân biệt bao gồm sỏi mật, viêm tụy, huyết khối tĩnh mạch cửa, căng bao gan và sỏi thận.

### IV-A. Sỏi túi mật

Đặc điểm nổi bật ở các trẻ bị tán huyết mạn tính là sự phát sinh bệnh lý sỏi bilirubin ở túi mật và nhiễm trùng đường mật. Điều này đặc biệt đúng ở các trẻ bị  $\beta$ -thalassemia, 2/3 số trẻ này sẽ bị sỏi bilirubin có calci hóa khi được 15 tuổi. May mắn là các đợt viêm túi mật hay nhiễm trùng đường mật thật sự thì thường hiếm xảy ra. Do đó khi không có triệu chứng thì ít khi có chỉ định cắt túi mật.

### IV-B. Viêm tụy

Viêm tụy cấp là tình trạng nhiễm trùng ở tuyến tụy, có đặc điểm là đau bụng và tăng nồng độ các men tụy trong máu. Có khá nhiều bệnh lý gây nên tình trạng này với các mức độ khác nhau. Tuy nhiên, sinh lý bệnh của tình trạng này vẫn chưa được biết đầy đủ.

Ở người, mặc dù có khá nhiều tình huống có thể dẫn đến viêm tụy cấp nhưng chỉ có một phần nhỏ các bệnh nhân với những yếu tố ảnh hưởng đó phát triển thành bệnh – 3% đến 7% bị sỏi túi mật, 10% có nghiện rượu và một số ít bệnh nhân bị tăng calci máu.

Đối với những bệnh nhân thalassemia, viêm tụy cấp do khá nhiều yếu tố gây nên. Trước hết là nhu cầu truyền máu ngày càng tăng, dẫn đến tình trạng các hồng cầu thay thế ngày càng tăng và vì thế là yếu tố hình thành nên sỏi túi mật.

### IV-C. Huyết khối tĩnh mạch cửa

Thuyên tắc do huyết khối tĩnh mạch (VTE) ngày càng được ghi nhận nhiều ở trẻ em như là một biến chứng của những chiến lược điều trị cải tiến đối với các bệnh lý gây tử vong nhiều trước đây. Quá trình bệnh học cơ bản của VTE là tam chứng Virchow (ứ trệ tuần hoàn, tổn thương nội mô và tình trạng tăng đông).

Các catheter tĩnh mạch trung ương (CVCs) – làm thành một lớp bề mặt lạ trong lòng mạch – phá hủy thành mạch và ngăn cản dòng chảy của máu tuần hoàn. Đây chính là nguyên nhân của 60% các trường hợp thuyên tắc do huyết khối tĩnh mạch ở trẻ em. Đối với các bệnh nhân thalassemia khác thì

catheter tĩnh mạch trung ương chỉ được đưa vào cơ thể khi cần truyền máu thường xuyên. Huyết khối của hệ tĩnh mạch gan thường xảy ra bên trong hệ thống tĩnh mạch cửa. Những trẻ lớn hơn có thể hình thành huyết khối tĩnh mạch cửa (PVT) thứ phát sau khi ghép gan, nhiễm trùng, cắt lách, bệnh hồng cầu hình liềm hay có sự hiện diện của kháng thể antiphospholipid. Huyết khối tĩnh mạch cửa có thể biểu hiện cấp tính với các triệu chứng như cơn đau bụng cấp, đặc biệt là ở lứa tuổi thiếu niên hoặc là không có triệu chứng trong thời gian dài cho đến khi xuất hiện các triệu chứng của tình trạng tắc nghẽn mạch máu mạn tính (tăng áp cửa) (như lách to hay xuất huyết tiêu hóa thứ phát sau dẫn tĩnh mạch thực quản). Ngoài ra, những mảnh vỡ phóng thích ra từ các hồng cầu gây tắc nghẽn trong lòng mạch có thể tích tụ lại và bít tắc tĩnh mạch cửa, đặc biệt là sau cắt lách.

#### **IV-D. Sỏi thận**

Ở bệnh nhân thalassemia, thận thường lớn, do tình trạng tạo máu ngoài tủy xương. Ngoài ra có thể là do các ống thận bị dẫn – điều này còn chưa được biết rõ. Nước tiểu thường có màu sậm do tình trạng tăng nồng độ của sắc tố mật; một lượng lớn urate, acid uric và oxalate cũng thấy có trong nước tiểu.

#### **IV-E. Căng bao gan**

Gan to thường gặp sớm ở các bệnh nhân thalassemia, do sự tăng phá hủy hồng cầu cũng như tình trạng tạo máu trong gan. Gan to thường gặp ở những trẻ thalassemia hơn là ở các trẻ bị thiếu máu tán huyết mạn tính. Từ khoảng sau 10 tuổi, độ lớn của gan sẽ không thay đổi và cũng không nhỏ lại sau truyền máu, đó là sự phát triển của xơ gan

thứ phát sau tình trạng ứ đọng sắt. Ngay cả khi không có truyền máu thì tốc độ biến đổi sắt gia tăng làm tăng hấp thu sắt từ đường tiêu hóa, dẫn đến tình trạng quá tải sắt mạn tính. Trong gan, đầu tiên sắt được lọc ở tế bào Kuffer và được các đại thực bào tiêu thụ, cuối cùng gây xơ hóa và bệnh gan giai đoạn cuối. Tình trạng này tương tự như trong bệnh nhiễm sắc tố sắt vô căn.

#### **V. Đau ngực**

Cảm giác khó chịu ở ngực là một trong những thách thức hay gặp nhất đối với các bác sĩ điều trị bệnh lý thalassemia. Các chẩn đoán phân biệt bao gồm những tình trạng ảnh hưởng đến các cơ quan từ lồng ngực đến ổ bụng, với những tiên lượng khác nhau từ lành tính đến nặng, đe dọa tính mạng. Nếu không nhận ra những tình trạng nghiêm trọng tiềm tàng như thiếu máu cơ tim cấp, bóc tách động mạch chủ, tràn khí màng phổi hay thuyên tắc phổi thì có thể dẫn đến một số biến chứng nặng, kể cả tử vong. Trong bệnh lý thalassemia, chẩn đoán phân biệt cần bao gồm cả bệnh lý viêm màng ngoài tim và viêm cơ tim, các nguyên nhân ngoài tủy và thuyên tắc phổi.

#### **V-A. Viêm màng ngoài tim và viêm cơ tim**

Các triệu chứng về tim mạch và tử vong sớm do nguyên nhân ở tim hiện vẫn là những vấn đề chính trong thalassemia. Những biến chứng ở tim là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu và là một trong những nguyên nhân gây bệnh chính. Nếu không được thải sắt hiệu quả thì nhiều bệnh nhân sẽ có biểu hiện tổn thương cơ tim do ứ đọng sắt dẫn đến suy tim, rối loạn nhịp tim, đột tử hay chết dần dần do suy tim sung huyết tiến triển.

Đánh giá thường xuyên tình trạng tim mạch có thể phát hiện giai đoạn sớm của bệnh tim giúp có những can thiệp sớm.

Đặc điểm của tổn thương tim là do ứ đọng sắt trong sợi cơ tim, liên quan đến các mảnh vỡ của sợi cơ và thể tích ti thể bị sụt giảm tính trên mỗi tế bào cơ. Theo kinh điển, người ta cho rằng có ít sự tương quan giữa lượng sắt có trong cơ tim, tình trạng sợi hóa và tổn thương chức năng của tim. Sự phân bố sắt trong tim không đồng đều. Người ta cũng cho rằng viêm cơ tim do virus là tác nhân góp phần vào sự phá hủy cơ tim cấp tính.

## V-B. Gãy xương sườn (sự nở rộng ngoài tủy)

Tạo máu ngoài tủy là một cơ chế bù trừ trong đó hoạt động của tủy xương tăng lên để bù đắp cho tình trạng thiếu máu mạn của bệnh lý thalassemia thể trung gian, dẫn đến sự hình thành các khối mô tạo máu. Chúng ảnh hưởng đầu tiên lên lách, gan và hạch bạch huyết. Những khối này có thể quan sát được khi chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI). Chúng có thể gây nên những vấn đề về thần kinh như chèn ép thần kinh cột sống và liệt hai chân cũng như những khối trong lồng ngực. Tạo máu ngoài tủy có thể kiểm soát được bằng phương pháp xạ trị vì các mô tạo máu rất nhạy với tia xạ cũng như bằng liệu pháp truyền máu và hydroxyurea.

## V-C. Thuyên tắc phổi

Những bệnh nhân bị thalassemia thể trung gian tăng nguy cơ thuyên tắc phổi hơn so với những người cùng độ tuổi và cùng giới tính, và với những bệnh nhân thalassaemia thể nặng, đặc biệt là sau khi cắt lách. Ở các bệnh nhân thalassemia thể trung gian,

thuyên tắc phổi xảy ra là một phần trong bức tranh huyết khối bệnh lý. Các số liệu cho thấy huyết khối xảy ra chủ yếu ở hệ thống tĩnh mạch bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) (40%), huyết khối tĩnh mạch cửa (19%), đột quỵ (9%), thuyên tắc phổi (12%) và các nơi khác (20%). Ngoài ra các bệnh nhân đã cắt lách có nguy cơ bị huyết khối cao hơn so với các bệnh nhân không bị cắt lách. Có nhiều nguyên nhân lý giải cho tình trạng này bao gồm hoạt động tiền đông của các hồng cầu bị phá hủy lưu thông trong máu vì người ta cho rằng phần còn lại của các hồng cầu mang phosphatidyl-serine tích điện âm thông qua hiện tượng "flip-flop" và kết quả là bắt đầu hình thành huyết khối.

Huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi do huyết khối và tắc động mạch tái phát thường gặp ở các bệnh nhân thalassemia thể trung gian, hầu hết chúng xảy ra mà không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào khác. Điều quan trọng là nhận biết các biến chứng này vì thuyên tắc do huyết khối đóng vai trò quan trọng trong suy tim.

## VI. Khó thở

Triệu chứng quan trọng của các bệnh lý ảnh hưởng đến hệ hô hấp – tim mạch là khó thở. Khó thở được định nghĩa là cảm giác khó chịu bất thường khi hít thở. Chẩn đoán phân biệt cần phải bao gồm những tình trạng chung như tắc nghẽn đường hô hấp, bệnh lý nhu mô phổi lan tỏa, bệnh lý tắc nghẽn mạch máu phổi, những bệnh lý thành ngực hay cơ hô hấp và bệnh tim mạch. Cần tiến hành chẩn đoán phân biệt tỉ mỉ, đầy đủ để có được chẩn đoán chính xác. Tuy nhiên, rối loạn nhịp tim, suy tim, tăng áp phổi và phản ứng muộn sau truyền máu là những nguyên nhân có thể gây khó thở ở các bệnh nhân thalassemia.

## VI-A. Loạn nhịp tim

Bệnh tim do tình trạng quá tải sắt thường xảy ra không có triệu chứng. Tuy nhiên khi có triệu chứng thì biểu hiện bao gồm đánh trống ngực, ngất, hụt hơi, đau thượng vị, giảm khả năng gắng sức và phù ngoại biên. Sự phát triển của các triệu chứng suy tim cho thấy tình trạng bệnh đang diễn tiến nặng kèm theo tiên lượng xấu.

Khi tâm thất phi đại thường xảy ra loạn nhịp tim. Các loạn nhịp có khuynh hướng xuất phát từ tâm nhĩ nhưng nhịp nhanh thất cũng thường gặp. Đột tử thường do loạn nhịp tim và thường là loạn nhịp thất hơn là loạn nhịp nhĩ.

Khi quyết định điều trị loạn nhịp tim ở bệnh nhân thalassemia cần phải được cân nhắc cẩn thận, phải luôn ghi nhớ rằng độc tố của sắt là nguyên nhân chính của tình trạng biến chứng này. Điều trị thải sắt tích cực có thể làm giảm loạn nhịp tim. Trong phần lớn các trường hợp, loạn nhịp tim là nhịp trên thất mặc dù nhịp nhanh thất thường xảy ra ở các bệnh nhân nặng. Sự phát triển của loạn nhịp tim có thể liên quan đến tình trạng chức năng tâm thất bị tổn hại và tình trạng trên có thể cải thiện khi chú ý đến chức năng tâm thất. Loạn nhịp tim cần phải được đánh giá cẩn thận. Đối với hầu hết các trường hợp loạn nhịp trên thất thì ổn định tình thần bệnh nhân thường là đủ, trong khi đó các bệnh nhân bị loạn nhịp thất thì cần phải cảnh báo họ tình trạng bệnh nặng tiềm ẩn.

## VI-B. Phản ứng muộn sau truyền máu

Những phản ứng tán huyết muộn sau truyền máu là do một loại đáp ứng kháng thể nhớ xảy ra sau khi tiếp xúc trở lại với kháng nguyên

hồng cầu lạ trước đó đã có do truyền máu, ghép tạng hay mang thai. Kháng thể này thường thuộc hệ Kidd hay Rh, không thể phát hiện được bằng phản ứng trước truyền máu nhưng chúng sẽ tăng dần chuẩn độ ở các lần truyền máu sau. Những phản ứng muộn này thường gặp sau truyền máu 2-10 ngày. Tán huyết thường ở ngoại mạch, từ từ và ít trầm trọng hơn so với các trường hợp phản ứng cấp tính nhưng tình trạng tán huyết nhanh cũng có thể xảy ra. Haematocrite giảm, sốt nhẹ, tăng lượng bilirubin không kết hợp trong máu và hồng cầu hình cầu trên phết máu là các biểu hiện được ghi nhận. Chẩn đoán thường được phát hiện tại ngân hàng máu khi cần chỉ định truyền máu tiếp cho lần sau, xét nghiệm kháng thể trực tiếp và tầm soát các kháng thể âm tính trước đây bây giờ có thể dương tính.

## VI-C. Suy tim

Đặc điểm của tổn thương tim là do ứ đọng sắt trong sợi cơ tim, liên quan đến các mảnh vỡ của sợi cơ và thể tích ti thể bị sụt giảm tính trên mỗi tế bào cơ. Theo kinh điển, người ta cho rằng có ít sự tương quan giữa lượng sắt có trong cơ tim, tình trạng sợi hóa và tổn thương chức năng của tim. Sự phân bố sắt trong tim không đồng đều. Người ta cũng cho rằng viêm cơ tim do virus là tác nhân góp phần vào sự phá hủy cơ tim cấp tính.

Đặc điểm quan trọng để nhận biết rối loạn chức năng tim do tình trạng quá tải sắt là nếu được phát hiện sớm với trị liệu thải sắt thích hợp thì khả năng của người bệnh sẽ phục hồi hoàn toàn. Điều này không được chấp nhận rộng rãi bởi các bác sĩ lâm sàng và các chuyên gia tim mạch không quen với việc xử trí các bệnh nhân thalassemia. Cần phải nhấn mạnh một điều rằng có thể phải hỗ trợ tuần hoàn cho các bệnh nhân này trong vài tuần để giúp suy tim phục hồi.

## VI-D. Tăng áp động mạch phổi

Tăng áp động mạch phổi thường gặp ở các bệnh nhân thalassemia thể trung gian (59%) và được cho là nguyên nhân chính gây nên tình trạng suy tim sung huyết ở các bệnh nhân này. Cơ chế của tăng áp động mạch phổi ở các bệnh nhân thalassemia thể trung gian vẫn còn chưa rõ mặc dù các bằng chứng cho thấy có đáp ứng sinh lý cục bộ tại mạng lưới mạch máu phổi, điều này không phụ thuộc đến tình trạng thuyên tắc huyết khối từ huyết khối tĩnh mạch sâu. Một số cơ chế được đưa ra bao gồm rối loạn chức năng nội mạch kèm theo gia tăng tình trạng viêm nhiễm và chết theo chương trình, giảm nitric oxide và các sản phẩm tổng hợp từ nitric oxide, ứ đọng sắt trong phổi và huyết khối tại chỗ. Vài nghiên cứu về siêu âm tim đã xác nhận rằng phân suất tống máu của tim ít bị ảnh hưởng ở bệnh nhân thalassemia thể trung gian. Tuy nhiên, các bệnh nhân thalassemia thể trung gian thường có tình trạng tăng cung lượng tim và kích thước thành tâm thất trái tương ứng với tình trạng quá tải về thể tích do pha loãng thứ phát sau thiếu máu mạn.

Vì thiếu máu và quá tải sắt thường không phổ biến ở các bệnh nhân thalassemia thể nặng được truyền máu tốt và thải sắt nên các biểu hiện trên là điểm chính trong sinh lý bệnh của tăng áp động mạch phổi. Do đó, truyền máu định kỳ và thải sắt được chỉ định ở các bệnh nhân thalassemia thể trung gian - những người được chọn lọc kỹ dựa vào chỉ số phát hiện sớm tăng áp động mạch phổi. Sildenafil được dùng để điều trị thành công tăng áp động mạch phổi mặc dù dữ liệu trên qui mô lớn đối với bệnh nhân thalassemia thể trung gian còn thiếu.

## VII. Vàng da nặng dần

Vàng da hay còn gọi là hoàng đản là tình trạng các mô bị đổi sang màu hơi vàng do ứ đọng bilirubin. Ứ đọng bilirubin ở các mô xảy ra khi có tình trạng tăng bilirubin trong máu và là dấu hiệu của bệnh lý gan hay ít gặp hơn là tình trạng tán huyết. Trong số các bệnh lý có gây vàng da thì bác sĩ lâm sàng sẽ suy diễn theo hướng sau: tăng bilirubin không kết hợp trong máu, tán huyết, Crigler-Najar típ II, hội chứng Gilbert, tăng bilirubin kết hợp trong máu, bệnh lý tế bào gan, bệnh lý đường mật và thuốc. Những bệnh lý ác tính cũng không nên bỏ qua như ung thư tụy, túi mật, u bóng Vater hay carcinoma đường mật.

Ở các bệnh nhân thalassemia, vàng da ngày càng nhiều cũng là một biểu hiện lâm sàng. Do đó, những thảo luận sau đây sẽ đưa ra các chẩn đoán phân biệt về vàng da tăng dần ở các bệnh nhân thalassemia.

### VII-A. Hội chứng Gilbert

Bệnh lý di truyền hay gặp nhất về quá trình glucuronine hóa bilirubin là hội chứng Gilbert – còn được gọi là “rối loạn chức năng tại gan” và “vàng da không do tán huyết có tính chất gia đình”. Mặc dù nhiều người có tình trạng bệnh này riêng lẻ nhưng các nhà nghiên cứu đã biết rằng bệnh này xuất hiện ở những người trong cùng gia đình.

Hội chứng Gilbert thường được chẩn đoán ở những thanh niên có biểu hiện tăng bilirubin trong máu ở mức độ nhẹ, chủ yếu là bilirubin không kết hợp. Hiếm khi bệnh được chẩn đoán trước tuổi dậy thì khi mà thay đổi của nồng độ các steroid giới tính ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa

bilirubin, dẫn đến tình trạng tăng nồng độ bilirubin trong huyết tương. Bệnh lý này thường được chẩn đoán ở nam giới hơn, có thể là do lượng bilirubin sản xuất hàng ngày ở nam tương đối cao.

Khám lâm sàng thường không ghi nhận gì ngoại trừ tình trạng vàng da. Tuy nhiên, những tình huống bệnh lý làm tăng quá mức lượng bilirubin trong máu sẽ làm cho bác sĩ lâm sàng chú ý và tìm những dấu hiệu lâm sàng tương ứng. Những bệnh nhân thalassemia bị hội chứng Gilbert di truyền này thì tăng nguy cơ bị tán huyết và kết quả là sẽ có biểu hiện vàng da trên lâm sàng cùng với tăng bilirubin.

## VII-B. Gia tăng tình trạng tán huyết

Những bệnh nhân thalassemia dễ bị tán huyết – do tại hồng cầu hay ngoài hồng cầu (có sự phân biệt trên là do các nguyên nhân khiếm khuyết tại hồng cầu đều là do di truyền). Tổn thương màng hồng cầu do sự sản xuất quá nhiều các gen của chuỗi  $\alpha$ -hay  $\beta$ -globin là một ví dụ về khiếm khuyết tại hồng cầu gây nên tình trạng tán huyết. Ngược lại, các nguyên nhân ngoài hồng cầu gây tán huyết thường là do mắc phải dẫn đến tình trạng phá hủy ngày càng nhiều các hồng cầu bình thường. Ví dụ như các kháng thể chống lại trực tiếp các thành phần trên màng hồng cầu như trong thiếu máu tán huyết tự miễn, thiếu máu tán huyết do alloimmune, phản ứng truyền máu (tán huyết) muộn và một số trường hợp thiếu máu tán huyết do thuốc. Cường lách bao gồm tình trạng ứ trệ tuần hoàn, bắt giữ và phá hủy hồng cầu tại lách to cũng là một phần trong nhóm tán huyết mà nguyên nhân ngoài hồng cầu.

## VII-C. Phản ứng thuốc

Rất nhiều thuốc được cho là nguyên nhân gây tán huyết do oxi hóa. Mặc dù bất kỳ khiếm khuyết nào trong cơ chế bảo vệ chống oxi hóa, như thiếu G6PD, đều có khả năng làm tăng độ nhạy của cơ thể với tình trạng tán huyết, những thuốc được đề cập dưới đây có thể gây nên tình trạng tán huyết do oxi hóa ngay cả ở những người bình thường và thường xuất hiện trong vòng vài giờ đến vài ngày sau khi bắt đầu tiếp xúc với các chất trên.

Amyl nitrite và butyl nitrite, chủ yếu dùng qua đường hít để tăng khoái cảm tình dục. Nitrite kết hợp với hemoglobin, sản xuất ra methemoglobin với lượng nhiều có thể dẫn đến hôn mê. Methemoglobin và tán huyết thường gặp rõ hơn ở những bệnh nhân thiếu G6PD. Có thể nghi ngờ sự xuất hiện của tình trạng tán huyết nếu như trộn xanh methylen không làm đổi nhanh màu sô-cô-la của máu thành màu bình thường.

## VII-D. Suy gan

Nhiễm viêm gan virus B, C ít gặp ở các bệnh nhân thalassemia thể trung gian hơn là các bệnh nhân thalassemia thể nặng vì các bệnh nhân thalassemia thể trung gian ít phải truyền máu hơn. Bất thường men gan (như tăng alanine và aspartate aminotransferase) thường gặp ở các bệnh nhân thalassemia thể trung gian, đó là do tình trạng ứ sắt làm hủy tế bào gan. Khi tiến hành thải sắt cho các bệnh nhân này thì nồng độ các men gan sẽ trở về bình thường.

## VIII. Vọp bẻ

Rối loạn điện giải như hạ calci máu, thiếu hụt các hormon và các vấn đề về cơ thần kinh, mạch máu cũng có thể dẫn đến vọp bẻ.

1/3 bệnh nhân thalassemia thể nặng bị vọp bẻ, mềm và yếu cơ. Chẩn đoán phân biệt gồm có hạ calci máu và suy tuyến cận giáp.

### **VIII-A. Hạ calci máu**

Có khá nhiều nguyên nhân làm suy tuyến cận giáp được xác định ở trẻ em gồm phẫu thuật tuyến giáp và ứ sắt trong tuyến cận giáp – hậu quả của tình trạng truyền máu thường xuyên (như trong các bệnh nhân thalassemia thể nặng).

### **VIII-B. Suy tuyến cận giáp**

Trong hai thập kỷ qua, nhiều trường hợp suy tuyến cận giáp ở các bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia thể nặng đã được ghi nhận. Người ta cho rằng suy tuyến cận giáp chủ yếu là hậu quả của tình trạng ứ sắt trong tuyến cận giáp. Ở hầu hết các bệnh nhân, sự khởi phát suy tuyến cận giáp được bắt đầu hay theo sau các biến chứng về tim mạch và/hoặc nội tiết. Hiện vẫn chưa có bằng chứng về mối liên hệ cụ thể giữa suy tuyến cận giáp và nồng độ ferritin trong máu. Người ta đề nghị rằng có thể là do sự nhạy cảm của từng cá nhân đối với độc tính của sắt hoặc là tình trạng tổn thương sớm tuyến cận giáp trước khi thải sắt. Ngoài ra, việc chưa có trường hợp nào suy tuyến cận giáp mới được chẩn đoán kể từ khi liệu trình thải sắt mới được đề xuất cho thấy thải sắt giúp ngăn phát triển suy tuyến cận giáp.



# TÀI LIỆU THAM KHẢO

## A

- Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest* 1995;107(1):50-3.
- Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 2001;97:3411-6.
- Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 2005;127:1523-30.
- Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertension in beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:342-9.
- Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in thalassemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica* 2007;92:658-65.
- Aessopos A, Farmakis D, Taktikou H, Loukopoulos D. Doppler-determined peak systolic tricuspid pressure gradient in persons with normal pulmonary function and tricuspid regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:645-9.
- Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion* 2007;47:792-800.
- Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, Katsantoni A, Hatziliami A, Youssef J, Karagiorga M. Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassaemia: outcome for mothers and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 180(2 Pt 1):360-5
- Agarwal, M.B., Gupte, S.S., Viswanathan, C., Vasandani, D., Ramanathan, J., Desai, N., Puniyani, R.R. & Chhablani, A.T. Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassaemia: Indian trial. *Br J Haematol*, 1992, 82, 460-466.
- Al-Refaie, F.N., Wonke, B., Hoffbrand, A.V., Wickens, D.G., Nortey, P. & Kontoghiorghes, G.J. Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1,2- dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in thalassemia major [see comments]. *Blood*, 1992, 80, 593-599.
- American Association of Blood Banks Technical Manual, 15th Edition, Brecher M, Editor, 2005, Bethesda, MD.
- Anderson LJ, Westwood MA, Prescott E, Walker JM, Pennell DJ, Wonke B. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. *Acta Haematol.* 2006;115(1-2):106-8
- Anderson LJ, Westwood MA, Holden S et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2\* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol.* 2004;127(3):348-55
- Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous



desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*,2002,17;360(9332):516-20

Anderson LJ, Holden S, Davis B et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171-9

Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, Tonucci P, Rapa S, et al. 2000. Long-term survival of ex-thalassaemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;. 25: 401-4

Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A et al. Effects of iron overload and HCV positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassaemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100:17-21

Angelucci E, Lucarelli G. Bone marrow Transplantation for Thalassaemia. In *Disorders of Hemoglobin – Genetics, pathophysiology, and clinical managements*. Edited by Martin H Steinberg, Bernard G. Forget, Douglas RHiggs and Ronald L. Nagel. Cap 39, pages 1052-1072.2001 Cambridge University Press

Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major. *N Engl J Med*. 2000, 3;343(5):327-31

Angelucci, E., Giovagnoni, A., Valeri, G., Paci, E., Ripalti, M., Muretto, P., McLaren, C., Brittenham, G.M. & Lucarelli, G. Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron. *Blood*, 1997, 90, 4736-4742.

Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, Galimberti M, Giardini C, Gaziev D, Polchi P. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassaemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassaemia Patients. *Blood* 1997; 90: 994-8

Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol*. 1995;89:757-61

Antoniou M and Grosveld F. Genetic approaches to therapy for the haemoglobinopathies. In: *Blood Cell Biochemistry, Volume 8: Hematopoiesis and Gene Therapy*, Fairbairn and Testa (eds). Kluwer, New York. 219-242, 1999

Ansari S, Kivan AA, Tabaroki A. Pregnancy in patients treated for beta thalassaemia major in two centres (Ali Asghar Children's Hospital and Thalassaemia Clinic): outcome for mothers and newborn infants. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23:33-7

Arden, G.B., Wonke, B., Kennedy, C. & Huehns, E.R. Ocular changes in patients undergoing long term desferrioxamine treatment. *B J Ophthal.*, 1984, 68, 873-877.

Aydinok Y, Evans P, Terzi A, Cetiner N, Porter JB. Randomised Prospective Evaluation of Iron Balance, Chelation Efficiency, Urine Excretion and NTBI Progression with Deferiprone (DFP) or Deferoxamine (DFO) Monotherapy or with Combined DFP Plus DFO. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*,2005, 106: Abstract 2698

## B

- Bank A, Dorazio R and Leboulch P. A phase I/II clinical trial of b-globin gene therapy for b- thalassaemia. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1054:308-316
- Berdoukas VA, Kwan YL, Sansotta ML. A study on the value of red cell exchange transfusion in transfusion dependent anaemias. *Clin Lab Haematol*, 1986, 8(3): 209-20
- Blake, D.R., Winyard, P., Lunec, J., Williams, A., Good, P.A., Crewes, S.J., Gutteridge, J.M.C., Rowley, D., Halliwell, B., Cornish, A. & Hider, R.C. (1985) Cerebral and ocular toxicity induced by desferrioxamine. *Quarterly Journal of Medicine*, 56, 345-355.
- Boone KE, Watters DA. The incidence of malaria after splenectomy in Papua New Guinea. *Br Med J.* 1995;311(7015):1273
- Boosalis MS, Bandyopadhyay R, Bresnick EH, et al. Short-chain fatty acid derivatives stimulate cell proliferation and induce STAT-5 activation. *Blood.* 2001;97:3259-3267
- Borgna-Pignatti, C., Cappellini, M.D., De Stefano, P. et al. Cardiac morbidity and mortality in Desferrioxamine or Deferiprone-treated patients with thalassaemia major. *Blood* (2006), 107(9): 3733-3737.
- Borgna-Pignatti C. Thalassaemia. A few new tiles in a large mosaic. *Haematologica.* 2006, 91(9):1159-61. Review
- Borgna-Pignatti C, Rigon F, Merlo L et al. Thalassaemia minor, the Gilbert mutation, and the risk of gallstones. *Haematologica.* 2003;88:1106-1109
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De SP et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89(10):1187-93.
- Bosquet, J., Navarro, M., Robert, G., Aye, P. & Michel, F.B. (1983) Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactoid reaction. *Lancet*, 2, 859-860.
- Bourantas K, Economou G, Georgiou J. Administration of high doses of recombinant human erythropoietin to patients with beta-thalassaemia intermedia: a preliminary trial. *Eur J Haematol.* 1997; 58:22-25
- Brecker M, ed *Technical Manual*, 14TH ed Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 162
- Brecker M, ed *Technical Manual*, 14TH ed Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2003: 183
- Brittenham G M, Griffith PM, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassaemia major. *New Eng J Med.* 1994;331(9):567-73
- Brittenham, G.M., Cohen, A.R., McLaren, C.E., Martin, M.B., Griffith, P.M., Nienhuis, A.W., Young, N.S., Allen, C.J., Farrell, D.E. & Harris, J.W. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassaemia major. *Am J Hematol*, 1993, 42(1), 81-85.
- Bronspiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassaemia major. *N Engl J Med*, 1990, 323 (11): 713-9

Buchholz DH, AuBuchon JP, Snyder EL, Kandler R, Edberg S, Piscitelli V, Pickard C, Napychank P. "Removal of *Yersinia enterocolitica* from AS-1 red cells." *Transfusion*. 1992;32:667-72

Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med*, 1971, 51(2): 209-21

Butwick A, Findley I, Wonke B. Management of pregnancy in a patient with beta thalassaemia major. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14:351-4

## C

Camaschella C, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia. *Haematologica*. 1995;80:58-68

Cao A, Jung M, Stamatoyannopoulos G. Hydroxamic acid derivatives induce  $\alpha$  globin gene expression in vivo [abstract]. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;34:80

Cappellini, M.D., Cohen, A., Piga, A., Bejaoui, M., Perrotta, S., Agaoglu, L., Aydinok, Y., Kattamis, A., Kilinc, Y., Porter, J., Capra, M., Galanello, R., Fattoum, S., Drelichman, G., Magnano, C., Verissimo, M., Athanassiou-Metaxa, M., Giardina, P., Kourakli-Symeonidis, A., Janka-Schaub, G., Coates, T., Vermynen, C., Olivieri, N., Thuret, I., Opitz, H., Ressayre-Djaffer, C., Marks, P. & Alberti, D. (2006) A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*, 107, 3455-3462.

Cappellini MD. Overcoming the challenge of patient compliance with iron chelation therapy. *Semin Hematol*. 2005;42:S19-S21

Cappellini MD, Cerino M, Marelli S, Fiorelli G. Thalassaemia intermedia: clinical aspects and management. *Haematologica*. 2001;86(Suppl 1):194-196

Cappellini MD, Graziadei G, and Ciceri L, et al. Oral isobutyramide therapy in patients with thalassaemia intermedia: Results of a phase II open study. *Blood Cells Mol Dis*. 2000;26:105-111

Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomised patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2000;111:467-473

Carmina E, Di Fede G, Napoli N, et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassaemia major. *Calcif Tissue Int*. 2004;74:68-71

Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MD. Intrathoracic masses due to extramedullary haematopoiesis. *Am J Med Sci*. 2004;328:299-303

Cabantchik, Z.I., Breuer, W., Zanninelli, G. & Cianciulli, P. (2005) LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol*, 18, 277-287.

Cazzola M, Borgna-Pignatti C, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassaemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*. 1997;37(2):135-40

Cazzola M, DeStefano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, Barella S, Cao A, Galanello R. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major.

Br J Haem. 1995;89:473-8

Ceci, A., Baiardi, P., Catapano, M., Felisi, M., Cianciulli, P. et al. Risk factors for death in patients with b-thalassaemia major: results of a case-control study. *Haematologica* (2006), 91(10): 1420-1.

Ceci, A., Baiardi, P., Felisi, M., Cappellini, M.D., Carnelli, V., De Sanctis, V., Galanello, R., Maggio, A., Masera, G., Piga, A., Schettini, F., Stefano, I. & Tricta, F. (2002) The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol*, 118, 330-336.

Centis F, Tabellini L, Lucarelli G, et al. The importance of erythroid expansion in determining the extent of apoptosis in erythroid precursors in patients with beta-thalassaemia major. *Blood*. 2000;96:3624-3629.

Chan YL, Pang LM, Chik KW, Cheng JC, Li CK. Patterns of bone diseases in transfusion-dependent homozygous thalassaemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced bone dysplasia. *Pediatr Radiol*. 2002;32:492-497

Chatterjee R, GM, Helal MA. Hypogonadism is a key contributor to the severity of osteoporosis in thalassaemic patients. 10th International Federation Conference (TIF) October 18-21, 2001

Chatterjee R, Katz M. Reversible hypogonadotrophic hypogonadism in sexually infantile male thalassaemic patients with transfusional iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Jul;53(1):33-42

Chehal A, Aoun E, Koussa S et al. Hypertransfusion: a successful method of

treatment in thalassaemia intermedia patients with spinal cord compression secondary to extramedullary haematopoiesis. *Spine*. 2003;28:E245-E249

Chiodo, A.A., Alberti, P.W., Sher, G.D., Francombe, W.H. & Tyler, B. Desferrioxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent population. *J Otolaryngol*, 1997, 26, 116-122.

Choudhry, V.P., Pati, H.P., Saxena, A. & Malaviya, A.N. Deferiprone, efficacy and safety. *Indian J Pediatr*, 2004, 71, 213-216.

Chung BH, Ha SY, Chan GC, Chiang A, Lee TL, Ho HK, Lee CY, Luk CW and Lau YL. Klebsiella infection in patients with thalassaemia. *Clin. Infect. Dis*. 2003; 36 (5): 575-579.

Cohen, A., Masera, G., Zoumbos, N., Uysal, Z., Boulet, D., Watman, N., Loggetto, S., Opitz, H., Gathmann, I. & Alberti, D. Effect of iron intake on control of body iron in patients with thalassaemia major treated with deferasisox. *Blood*, 2005, 106, Abstract 622.

Cohen, AR., Galanello, R., Piga, A., De Sanctis, V. & Tricta, F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood*, 2003, 102, 1583-1587.

Cohen, A.R., Galanello, R., Piga, A., Dipalma, A., Vullo, C. & Tricta, F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol*, 2000, 108, 305-312.

Cohen A, Markenson AL, Schwarz E. "Transfusion requirements and splenectomy in thalassaemia major." *Journal of Paediatrics* 1980;97:100-2

Cohen AR, Mizanin J, Schwarz E. Rapid removal of excessive iron with daily, high dose, intravenous chelation therapy. *J*

Pediatr, 1989, 115(1): 151-5

Collins AF, Pearson HA, Giardina P, McDonagh KT, Brusilow SW, Dover GJ. Oral sodium phenylbutyrate therapy in homozygous beta thalassaemia: a clinical trial. *Blood*. 1995;85:39-43

Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991;325:675-80

Constantoulakis P, Knitter G, Stamatoyannopoulos G. On the induction of foetal haemoglobin by butyrates: in vivo and in vitro studies with sodium butyrate and comparison of combination treatments with 5-AzaC and AraC. *Blood*. 1989;74:1963-1971

## D

Daar, S., Taher, A., Pathare, A., Krahn, U., Gathmann, I., Nick, H. & Hadler, D. (2005) Plasma LPI in Thalassaemia Patients before and after Treatment with Deferasirox (Exjade®, ICL670). *Blood*, 106, Abstract 2697.

Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, Michalas SK. Pregnancy and homozygous beta thalassaemia major. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:1028-32

Davies, S.C., Marcus, R.E., Hungerford, J.L., Miller, H.M., Arden, G.B. & Huehns, E.R. (1983) Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine. *Lancet*, 2, 181-184.

Davis, B.A., O'Sullivan, C., Jarritt, P.H. & Porter, J.B. (2004) Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassaemia

major. *Blood*, 104, 263-269.

Davis, B.A. & Porter, J.B. (2002) Results of long term iron chelation treatment with deferoxamine. *Adv Exp Med Biol*, 509, 91-125.

Davis, B.A. & Porter, J.B. (2000) Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassaemia. *Blood*, 95, 1229-1236.

Deech R. Legal and ethical responsibilities of gamete banks. *Hum Reprod*. 1998;May;13 Suppl 2:80-3;discussion 84-9. Review

Deugnier Y. Human hepatic iron overload syndromes. *Bull Acad Natl Med*, 2005, 189(8):1665-7

De Virgillis, S., Congia, M., Frau, F., Argioli, F., Diana, G., Cucca, F., Varsi, A., Sanna, G., Podda, G. & Fodde, M. Desferrioxamine-induced growth retardation in patients with thalassaemia major. *Journal of Pediatrics*, 1988, 113:661-669.

Del Vecchio, G.C., Schettini, F., Piacente, L., De Santis, A., Giordano, P. & De Mattia, D. Effects of deferiprone on immune status and cytokine pattern in thalassaemia major. *Acta Haematol*, 2002, 108(3):144-149.

Dettelbach HR, Aviado DM. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its haemorrhagic effect for the treatment of intermittent claudication. *J Clin Pharmacol*. 1985;25:8-26

Dini G, Miano M, Morreale G, Lanino E. Transplantation of bone marrow from unrelated donors in Italy: activity and results. *Ann Ist Super Sanita* 1999, 35(1):7-11

Dixit A, Chatterjee TC, Mishra P et al. Hydroxyurea in thalassaemia intermedia - a promising therapy. *Ann Hematol.* 2005;84:441-446

Dunbar C, Travis W, Kan YW, Nienhuis AW. 5- Azacytidine treatment in a beta (0)-thalassemic patient unable to be transfused due to multiple allo-antibodies. *Br J Haematol.* 1989;72:467-468

## E

Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassaemia. *Blood.* 2002;99:36-43

Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, T. Grades of hypothyroidism. *BMJ* 1973; 1:657-662

## F

Fathallah H and Atweh GF. Induction of foetal haemoglobin in the treatment of sickle cell disease. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program.* 2006; 58-62

Fiorelli G, Fargion S, Piperno A et al. Iron metabolism in thalassaemia intermedia. *Haematologica.* 1990;75(Suppl. 5):89-95

Fischer, R., Longo, F., Nielsen, P., Engelhardt, R., Hider, R.C. & Piga, A. (2003) Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry. *Br J Haematol*, 121, 938-948.

Freeman, A.P., Giles, R.W., Berdoukas, V.A., Walsh, W.F., Choy, D. & Murray, P.C. (1983)

Early left ventricular dysfunction and chelation therapy in thalassaemia major. *Ann Intern Med*, 99, 450-454.

Friedman DF, Jawad AF, Martin MB, Horiuchi K, Mitchell CF, Cohen AR: Erythrocytapheresis to reduce iron loading in thalassaemia. *Blood.* 102:121a, 2003.

Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, et al. Hydroxyurea increases HbF levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta thalassaemia/HbE disease. *Blood.* 1996;87:887-892

## G

Gabutti, V. & Piga, A. (1996) Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol*, 95, 26-36.

Galanello, R., Kattamis, A., Piga, A., Fischer, R., Leoni, G., Ladis, V., Voi, V., Lund, U. & Tricta, F. (2006a) A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassaemia. *Haematologica*, 91, 1241-1243.

Galanello, R., Piga, A., Forni, G.L., Bertrand, Y., Foschini, M.L., Bordone, E., Leoni, G., Lavagetto, A., Zappu, A., Longo, F., Maseruka, H., Hewson, N., Sechaud, R., Belleli, R. & Alberti, D. (2006b) Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassaemia major. *Haematologica*, 91, 1343-1351.

Galanello, R., Piga, A., Alberti, D., Rouan, M.C., Bigler, H. & Sechaud, R. (2003) Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent

patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol*, 43, 565-572.

Galanello R, Piras S, Barella S et al. Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol*. 2001;115:926-928

Gambari R and Fibach E. Medicinal chemistry of foetal haemoglobin inducers for treatment of b-thalassaemia. *Curr Med Chem*.2007;14:199-212

Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med*.1996;334:815-20

Gimmon Z, Wexler WR, Rachmilewitz EA. Juvenile leg ulceration in beta-thalassaemia major and intermedia. *Plast Reconstr Surg*.1982;69:320-325

Global Report on Birth Defects, March of Dimes, 24 – 25 (2006)

Gomber, S., Saxena, R. & Madan, N. (2004) Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassaemic children. *Indian Pediatr*, 41, 21-27.

## H

Ha, S.Y., Chik, K.W., Ling, S.C., Lee, A.C., Luk, C.W., Lam, C.W., Ng, I.O. & Chan, G.C. (2006) A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin*, 30, 263-274.

Han XD, Lin C, Chang J, Sadelain M, Kan YW.

Fetal gene therapy of alfa-thalassaemia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:9007-9011

Haemoglobin E-beta-thalassemia. *Thalassemia International Federation*, chapter 12, 2002. Hershko, C. & Rachmilewitz, E. (1979) Mechanism of desferrioxamine induced iron excretion in thalassaemia. *Brit. J. Haematol*, 42, 125-132.

Hoffbrand, A.V., F, A.L.-R., Davis, B., Siritanakatkul, N., Jackson, B.F., Cochrane, J., Prescott, E. & Wonke, B. (1998) Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood*, 91, 295-300.

Hui L, Leung MP, Ha SY, Chau AK, Cheung YF. Early detection of left ventricular dysfunction in patients with beta-thalassaemia major by dobutamine stress echocardiography. *Heart*. 2003;89:669-70

## I

Inati A, Taher A, Ghorra S, Koussa S, Taha M, Aoun E, Sharara AI. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2005;130:644-6

## J

Jensen, P.D., Jensen, F.T., Christensen, T., Nielsen, J.L. & Ellegaard, J. (2003) Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*, 101, 91-96.

## K

von Kalle C, Baum C and Williams DA. Lenti in red: progress in gene therapy for human haemoglobinopathies. *J Clin Invest.* 2004;114:889-891

Karimi M, Darzi H, Yavarian M. Hematologic and clinical responses of thalassaemia intermedia patients to hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran. *J Pediatr Hematol. Oncol.* 2005;27:380-385

Kattamis, A., Ladis, V., Berdousi, H., Kelekis, N.L., Alexopoulou, E., Papatotiriou, I., Drakaki, K., Kaloumenou, I., Galani, A. & Kattamis, C. (2006) Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferioxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis*, 36, 21-25.

Krajaejun T, Sathapatayavongs B, Prachartam R, Nitiyanant P, Leelachaikul P, Wanachiwanawin W et al. Clinical and epidemiological analyses of human pythiosis in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2006;43(5):569-576

## L

Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, Soderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomised individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med.* 2004;255(6):664-673

Lasco A, Morabito N, Gaudio A, et al. Osteoporosis and beta-thalassaemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:338-344

Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Buemi M, Wasniewska M, Frisina N. Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in young adults with beta-thalassaemia major. *Osteoporos Int.* 2001;12:570-575

Lavelle D, Vaitkus K, Hankewych M, Singh M, DeSimone J. Effect of 5-aza-2'-deoxycytidine (Dacogen) on covalent histone modifications of chromatin associated with the epsilon-, gamma-, and beta-globin promoters in *Papio anubis*. *Exp Hematol*, 2006, 34(3):339-47

Leandros E et al. Hand-assisted laparoscopic surgery with a Pfannenstiel incision in beta-thalassaemia patients: initial experience. *World J Surg.* 2006;30:1216-20

Lefrere JJ, Maniez-Montreuil M, Morel P, Defer C, Laperche S. Safety of blood products and B19 parvovirus. *Transfus Clin Biol.* 2006;13(4):235-241

Leung CF, Lao TT, Chang AM. Effect of folate supplement on pregnant women with beta-thalassaemia minor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1989;33:209-13

Levings PP and Bungert J. The human b-globin locus control region. *Eur J Biochem.* 2002;269:1589-1599

Ley TJ, DeSimone J, Anagou NP, et al. 5-Azacytidine selectively increases g-globin synthesis in a patient with beta-thalassaemia. *N Eng J Med.* 1982;307:1469-1475

Li CK, Chan PK, Ling SC, Ha SY. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2002;117:755-8

Lowrey CH, Nienhuis AW. Brief report:



treatment with azacitidine of patients with end-state  $\beta$ -thalassaemia. *N Engl J Med*. 1993;329:945

Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Politi P, Durazzi SM, Muretto P, Albertini F. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*. 1990; 322:417-21.

Lucarelli G. Edt. et al. Proceedings of the Third International Symposium on Bone Marrow Transplantation in Thalassaemia, Pesaro, 1996. *Bone Marrow Transplantation*, 1997;19 (Supl.2)

## M

Maggio, A., D'Amico, G., Morabito, A., Capra, M., Ciaccio, C., Cianciulli, P., Di Gregorio, F., Garozzo, G., Malizia, R., Magnano, C., Mangiagli, A., Quarta, G., Rizzo, M., D'Ascola, D.G., Rizzo, A. & Midiri, M. (2002) Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*, 28, 196-208.

Mahachoklertwattana P. Zoledronic acid for the treatment of thalassaemia-induced osteonecrosis. *Haematologica*. 2006 Sep;91(9):1155A

Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisriro R, Choubtum L, Sriprapradang A, Rajatanavin R. Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with beta-thalassaemia disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:273-279

Mankidy, R, Faller, DV, Mabaera R, Lowrey C, Boosalis M, White G, Castaneda SC, and Perrine SP. Dissociation of an HDAC-3/ NCoR repressor complex is associated with high-

level induction of the gamma-globin gene promoter by potent SCFAD. *Blood*.2006;108:3179-3186

March of Dimes (2006). Global Report on Birth Defects

Marcus RE, Davies SC, Bantock HM, Underwood SR, Walton S, Huehns ER. Desferrioxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassemia major. *Lancet*, 1984;1(8373):392-3

Marzano A., Angelucci E, Andreone P et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Digest Liver Dis* 2007; doi:10.1016/j.dld.2006.12.017

May C, Rivella S, Callegari J, Heller G, Gaenslerk KML, Luzzatto L and Sadelain M. Therapeutic haemoglobin synthesis in  $\beta$ -thalassaemic mice expressing lentivirus-encoded human  $\beta$ -globin. *Nature*. 2000;406:82-86

Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordigoni P, Iori AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G. Trends of Haematopoietic Stem cell Transplantation in Children during the last 3 decades: a survey from the Paediatric Diseases Working Party of the European Blood and Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 89-99.

Michail-Merianou V, Pamphili-Panousopoulou L, Piperi-Lowes L, Pelegrinis E, Karaklis A. Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study of usual versus better-match transfusion programmes. *Vox Sanguinis*. 52:95-8, 1987.

Miccio A, Cesari R, Lotti F, Rossi C, Tiboni F, Sanvito F, Ponzoni M, Routledge S, Antoniou M and Ferrari G. Long-term correction of b- thalassaemia by transplantation of transduced hematopoietic stem cells. *Mol Ther.* 2006;13, Supplement 1: S30

Miller KB, Rosenwasser LJ, et al. Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactic reaction. *Lancet* 1981, (i): 1059

Miniero R, Rocha V, Saracco P, Locatelli F, Brichard B, Nagler A, Roberts I, Yaniv I, Beksac M, Bernaudin F, Gluckman E. Cord blood transplantation (CBT) in hemoglobinopathies. *Eurocord. Bone Marrow Transplant* 1998;22 Suppl 1:S78-9

de Montalembert M, Girot R, Revillon Y, Jan D, Adjrad L, Ardjoun FZ, Belhani M, Najean Y. Partial splenectomy in homozygous  $\alpha$ -thalassaemia. *Arch Dis Child.* 1990;65:304-7

Modell B. Total management of thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 1977;52(6):489-500

Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Atteritano M, Pizzoleo MA, Cincotta M, La Rosa M, Guarino R, Meo A, Frisina N. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassaemia-induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. *J Bone Miner Res.* 2004;19:722-7

Morell A, ZLB Central Laboratory Swiss Red Cross, Bern Switzerland, 2000. Pathogen inactivation of labile blood products.

Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M et al. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 2003;121:187-189

Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G.

Reversibility of Cirrhosis in Patients Cured ofThalassaemia by Bone Marrow Transplantation. *Ann Intern Med* 2002; 136:667-72.

## N

Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Koussa S, Inati A, Taher AT. Pregnancy in patients with beta-thalassaemia intermedia: outcome of mothers and newborns. *Am J Hematol.* 2006;81:499-502

National Evidence-Based Clinical Guidelines Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. February 2004. <http://www.rcog.org.uk>.

Nienhuis AW, Dunbar CE and Sorrentino BP. Genotoxicity of retroviral integration in hematopoietic cells. *Mol Ther.* 2006;13:1031-1049

Nisbet-Brown, E., Olivieri, N.F., Giardina, P.J., Grady, R.W., Neufeld, E.J., Sechard, R., Krebs-Brown, A.J., Anderson, J.R., Alberti, D., Sizer, K.C. & Nathan, D.G. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*, 2003, 361:1597-1602.

Nisli G, Kavakli K, Vergin C, Oztop S, Cetingul N. Recombinant human erythropoietin trial in thalassaemia intermedia. *J Trop Pediatr.*1996;42:330-334

## O

Olivieri NF. The beta-thalassaemias. *N Engl J Med.* 1999;341:99-109

Olivieri, N.F., Brittenham, G.M., McLaren, C.E., Templeton, D.M., Cameron, R.G., McClelland, R.A., Burt, A.D. & Fleming, K.A. Long-term

safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major [see comments]. *N Engl J Med*, 1998, 339:417-423.

Olivieri, N.F. & Brittenham, G.M. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*, 1997a, 89:739-761.

Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD, et al. Treatment of thalassaemia major with phenylbutyrate and hydroxyurea. *Lancet*. 1997;350:491-492

Olivieri, N.F., Brittenham, G.M., Matsui, D., Berkovitch, M., Blendis, L.M., Cameron, R.G., McClelland, R.A., Liu, P.P., Templeton, D.M. & Koren, G. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*, 1995, 332:918-922.

Olivieri, N.F., Nathan, D.G., MacMillan, J.H., Wayne, A.S., Liu, P.P., McGee, A., Martin, M., Koren, G. & Cohen, A.R. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331:574-578.

Olivieri, N.F., Koren, G., Harris, J., Khattak, S., Freedman, M.H., Templeton, D.M., Bailey, J.D. & Reilly, B.J. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *American Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 1992, 14: 48-56.

Olivieri, N.F., Koren, G., Hermann, C., Bentur, Y., Chung, D., Klein, J., St Louis, P., Freedman, M.H., McClelland, R.A. & Templeton, D.M. (1990) Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients. *Lancet*, 336, 1275-1279.

Olivieri, N.F., Buncie, J.R., Chew, E., Gallanti, T., Harrison, R.V., Keenan, N., Logan, W.,

Mitchell, D., Ricci, G., Skarf, B., Taylor, M. & Freeman, M.H. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferrioxamine infusions. *New England Journal of Medicine*, 1986, 314(14): 869-873.

Origa, R., Bina, P., Agus, A., Crobu, G., Defraia, E., Dessi, C., Leoni, G., Muroli, P.P. & Galanello, R. (2005) Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*, 90, 1309-1314

Origa R, Fiumana E et al. Osteoporosis in beta-thalassaemia: Clinical and genetic aspects. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1054:451-6

Orr D. Difficult intubation: a hazard in thalassaemia. A case report. *Br J Anaesth*. 1967;39:585-6

## P

Pace BS and Zein S. Understanding mechanisms of  $\alpha$ -globin gene regulation to develop strategies for pharmacological foetal haemoglobin induction. *Developmental Dynamiet al* 2006;235:1727-1737

Pedersen FK. Post-splenectomy infections in Danish children splenectomised 1969-1978. *Acta Ped Scand*. 1983;72:589-95

Pennell, D.J., Berdoukas, V., Karagiorga, M., Ladis, V., Piga, A., Aessopos, A., Gotsis, E.D., Tanner, M.A., Smith, G.C., Westwood, M.A., Wonke, B. & Galanello, R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 2006, 107:3738-3744.

- Pepe, A., Lombardi, M., Positano, V., Cracolici, E., Capra, M., et al. Evaluation of the efficacy of oral Deferiprone in beta-thalassaemia major by multislice multiecho T2\*. *Eur. J. Haematol.* (2006), 76(3): 183-92.
- Perera D, Pizzey A, Campbell A, Katz M, Porter J, Petrou M, Irvine DS, Chatterjee R. Sperm DNA damage in potentially fertile homozygous beta-thalassaemia patients with iron overload. *Hum Reprod.* 2002;17:1820-5
- Perrine SP, Castaneda SA, Boosalis MS, White GL, Jones BM and Bohacek R. Induction of foetal globin in beta-thalassaemia: Cellular obstacles and molecular progress. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1054:257-265
- Perrine SP. Haemoglobin F-new targets, new path. *Blood.* 2006;108:783-784
- Perrine SP. Foetal globin induction - Can it cure beta-thalassaemia? *Hematology, Am Soc Hem Education Programme*, December 2005
- Perrine SP, Ginder G, Faller DV, et al. A short-term trial of butyrate to stimulate foetal-globin-gene expression in the beta-globin disorders. *N Eng J Med.* 1993;328:129-131
- Persons DA and Tisdale JF. Gene therapy for the haemoglobin disorders. *Semin Hematol.* 2004;41:279-286
- Piga, A., Galanello, R., Forni, G.L., Cappellini, M.D., Origa, R., Zappu, A., Donato, G., Bordone, E., Lavagetto, A., Zanaboni, L., Sechaud, R., Hewson, N., Ford, J.M., Opitz, H. & Alberti, D. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassaemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica*, 2006, 91:873-880.
- Piga, A., Galggioti, C., Rogliacco, E., Tricta, F. Comparative effects of Deferiprone and Desferrioxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassaemia major: a retrospective analysis. *Haemtologica* (2003), 88(5): 489-496.
- Piga, A., Luzzatto, L., Capalbo, P., Gambotto, S., Tricta, F. & Gabutti, V. (1988) High dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassaemic patients. *European Journal Haematology*, 40, 380-381.
- Pippard, M., Johnson, D., Callender, S. & Finch, C. (1982) Ferrioxamine excretion in iron loaded man. *Blood*, 60, 288-294.
- Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet.* 1979;2:819-821
- Pootrakul P, Vongmsama V, Laongpanich P, Wasi P. Serum ferritin levels in thalassaemia and the effect of splenectomy. *Acta Haematologica*, 1981, 12:90-3
- Porter, J.B. (2005) Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Semin Hematol*, 42, S14-18.
- Porter JB, Tanner MA, Pennell DJ, Eleftheriou P. Improved Myocardial T2\* in Transfusion Dependent Anemias Receiving ICL670 (Deferasirox). *Blood*, 2005, 106:1003a, Abstract 3600.
- Porter, J.B., Abeyasinghe, R.D., Marshall, L., Hider, R.C. & Singh, S. Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with desferrioxamine therapy. *Blood*, 1996, 88:705-714.
- Porter, J.B. & Davis, B.A. Monitoring chelation

therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2002, 15:329-368.

Porter, J.B., Jaswon, M.S., Huehns, E.R., East, C.A. & Hazell, J.W. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*, 1989, 73:403-409.

Premawardhena et al. HaemoglobinE- $\beta$ -Thalassaemia: Progress Report from the International Study Group. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1054:33-39

Pringle KC, Spigos DG, Tan WS, Politis C, Pang EJ, Reyez HM et al. Partial splenic embolisation in the management of thalassaemia major. *J Pediatr Surg*. 1982;017(6):884-891

## R

Rachmilewitz EA, Aker M. The role of recombinant human erythropoietin in the treatment of thalassaemia. *Ann NY Acad Sci*.1998;850:129-138

Rahav G, Volach V, Shapiro M, Rund D, Rachmilewitz EA, Goldfarb A. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. *Br J Haematol*. 2006;133(6):667-674

RCOG clinical Green Top Guidelines. Management of HIV in Pregnancy (39) - April 2004. <http://www.rcog.org.uk>.

Rebulla P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *Lancet*. 1991;337:277-80

Reich S, Buhner C, Henze G, et al. Oral

isobutyramide reduces transfusion requirements in some patients with homozygous beta-thalassaemia. *Blood*. 2000;96:3357-3363

Report of a joint WHO/March of Dimes Meeting, 5 – 15, May 2006

Rivella S, May C, Chadburn A, Rivière I and Sadelain M (2003) A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human  $\beta$ -globin gene transfer. *Blood*. 2003;101:2932-2939

Roselli EA, Cesari R, Miccio A, Tiboni F, Corbella P, Rossi C, Biral E, Markt S, Antoniou M, Andreani M, Lucarelli G and Ferrari G. Gene Therapy for  $\beta$ -thalassaemia: Preclinical studies on human cells. *Mol Ther*. 2006;13, Supplement 1: S257

## S

Sabato AR, de Sanctis V, Atti G, Capra L, Bagni B, Vullo C. Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. *Arch Dis Child*, 1983;58(2):120-7

de Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C, on behalf of the Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of Endocrine Complications and Short Stature in Patients with Thalassaemia major: A Multicenter Study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Ped Endocrinol Rev* 2004; 2 (Suppl. 2):249-255

de Sanctis V, Urso L. Clinical experience with growth hormone treatment in patients with beta-thalassaemia major. *BioDrugs* 1999; 11:79-85

- de Sanctis V, Pintor C, et al., Multicentre study on endocrine complications in thalassaemia major. *Clinical Endocrinology*. 1995;42:581-6
- de Sanctis V, Atti G, Banin P, Orzincolo C, Cavallini AR, Patti D, Vullo C. Growth in thalassaemia major. *Acta Med Auxol* 1991;23:29-36
- Sadelain M. Recent advances in globin gene transfer for the treatment of  $\beta$ -thalassaemia and sickle cell anaemia. *Curr Opin Hematol*. 2006;13:142-148
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):2010. Review
- Saxon BR, Rees D, Olivieri NF. Regression of extramedullary haemopoiesis and augmentation of foetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in  $\beta$ -thalassaemia. *Br J Haematol*. 1998;101:416-419
- Sharara AI, Aoun E, Koussa S, Inati A, Taher A. Treatment of acute hepatitis C in a child with thalassaemia major using weight-based peginterferon  $\alpha$ -2b. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1221.
- Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD. Hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996;125:658-68.
- Silva M, Grillot D, Benito A, Richard C, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. *Blood*. 1996;88:1576-1582
- Singer DB. Postsplenectomy sepsis. *Perspect Pediatr Pathol*. 1973;1:285-311:285-311
- Singer ST, Sweeters N, Vichinsky E, Wagner AJ, Rachmilewitz EA. A dose-finding and safety study of darbepoetin alfa (erythropoiesis stimulating protein) for the treatment of anaemia in patients with thalassaemia intermedia [abstract]. *Blood*. 2003;102:268a
- Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassaemia patients of predominantly Asian descent. *Blood*. 96:3369-73, 2000.
- Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? *Am J Hematol*. 1999;60:24-6
- Skordis N, Christou S, Koliou M, Pavlides N, Angastiniotis M. Fertility in female patients with thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11 Suppl 3:935-43
- Spanos T, Ladis V, Palamidou F, Papassotiriou I, Banagi A, Premetis E, Kattamis C. The impact of neocyte transfusion in the management of thalassaemia. *Vox Sanguinis*. 70:217-23, 1996.
- Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. "Red cell alloantibodies in patients with thalassaemia." *Vox Sanguinis* 1990;58:50-5
- Spoulou VI, Tsoumas DL, Ladis V, Spentzou A, Theodoridou MC. Natural and vaccine-induced immunity against Haemophilus influenzae type b in patients with  $\beta$ -thalassaemia. *Vaccine*. 2006;24(16):3050-3053
- St Pierre, T.G., Clark, P.R., Chua-anusorn, W., Fleming, A.J., Jeffrey, G.P., Olynyk, J.K., Pootrakul, P., Robins, E. & Lindeman, R. (2005)

Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*, 105, 855-861.

Stamatoyannopoulos G (2005) Prospects for developing a molecular cure for thalassemia. *Hematology*, 10 Suppl 1:255-257

Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung*. 184:177-85, 2006.

## T

Taher A, Abou-Mourad Y, Abchee A et al. Pulmonary thromboembolism in beta-thalassaemia intermedia: are we aware of this complication? *Hemoglobin*. 2002;26:107-112

Taher A, Ismaeel H, Cappellini MD. Thalassaemia Intermedia: Revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37:12-20

Taher A, Ismaeel H, Mehio G, Bignamini D, et al. The incidence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost*. 2006;96:488-91

Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007 April 10;115(14):1876-84

Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine

chelation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):543-7

Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd Ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher, 1962  
Telfer, P.T., Prestcott, E., Holden, S., Walker, M., Hoffbrand, A.V. & Wonke, B. (2000) Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*, 110, 971-977.

Thalassemia International Federation (2002) Haemoglobin E-beta-thalassaemia. Chap. 12

Tondury, P., Zimmermann, A., Nielsen, P. & Hirt, A. (1998) Liver iron and fibrosis during long-term treatment with deferiprone in Swiss thalassaemic patients. *British Journal of Haematology*, 101, 413-415.

Tuck SM, Jensen CE, Wonke B, Yardumian A. Pregnancy management and outcomes in women with thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11 (3):923-8

## V

Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(4):226-233

Villeneuve, J.P., Bilodeau, M., Lepage, R., Cote, J. & Lefebvre, M. (1996) Variability in hepatic iron concentration measurement from needle- biopsy specimens. *Journal of Hepatology*, 25, 172-177.

Voskaridou E, Terpos E, Spina G, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol*. 2003;123:730-737

## W

Wainscoat JS, Thein SL, Weatherall DJ. Thalassaemia intermedia. *Blood Rev*. 1987;1:273-279

Walker JM. The heart in thalassaemia. *Eur Heart J*. 2002 January;23(2):102-5

Walter, P.B., Fung, E.B., Killilea, D.W., Jiang, Q., Hudes, M., Madden, J., Porter, J., Evans, P., Vichinsky, E. & Harmatz, P. (2006) Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with beta-thalassaemia or sickle cell disease. *Br J Haematol*, 135, 254-263.

Wang SC, Lin KH, Chern JP, Lu MY, Jou ST, Lin DT et al. Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassaemia major. *Clin Infect Dis*. 2003;37(7):984-988

Wanless, I.R., Sweeney, G., Dhillon, A.P., Guido, M., Piga, A., Galanello, R., Gamberini, M.R., Schwartz, E. & Cohen, A.R. (2002) Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassaemia. *Blood*, 100, 1566-1569.

Weatherall DJ. Thalassaemia intermedia: cellular and molecular aspects. *J Hematol*. 2001; 86 (Suppl 1):186-188

Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassaemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging*. 2007 June;25(6):1147-51 WHO/ March of Dimes, 2006 (Report of a joint meeting, 5-15 May)

Wolfe, L., Olivieri, N., Sallan, D., Colan, S., Rose, V., Propper, R., Freedman, M.H. & Nathan, D.G. (1985) Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassaemia major. *N Engl J Med*, 312, 1600-1603.

Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassaemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460-5.

Worwood, M., Cragg, S.J., Jacobs, A., McLaren, C., Ricketts, C. & Economidou, J. (1980) Binding of serum ferritin to concanavalin A: patients with homozygous beta thalassaemia and transfusional iron overload. *Br J Haematol*, 46, 409-416.

## Y

Yarali, N., Fisgin, T., Duru, F., Kara, A., Ecin, N., Fitoz, S. & Erden, I. (2006) Subcutaneous bolus injection of deferoxamine is an alternative method to subcutaneous continuous infusion. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28, 11-16.

## Z

Zurlo MG, De SP, Borgna-Pignatti C et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989 July 1;2(8653):27-30

Zeng YT, Huang SZ, Ren ZR, Lu ZH, Zeng FY, Schechter AN, Rodgers GP. Hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia intermedia: improvement in haematological parameters due to enhanced beta-globin synthesis. *Br J Haematol*, 1995;90(3):557-63



## WEBSITES

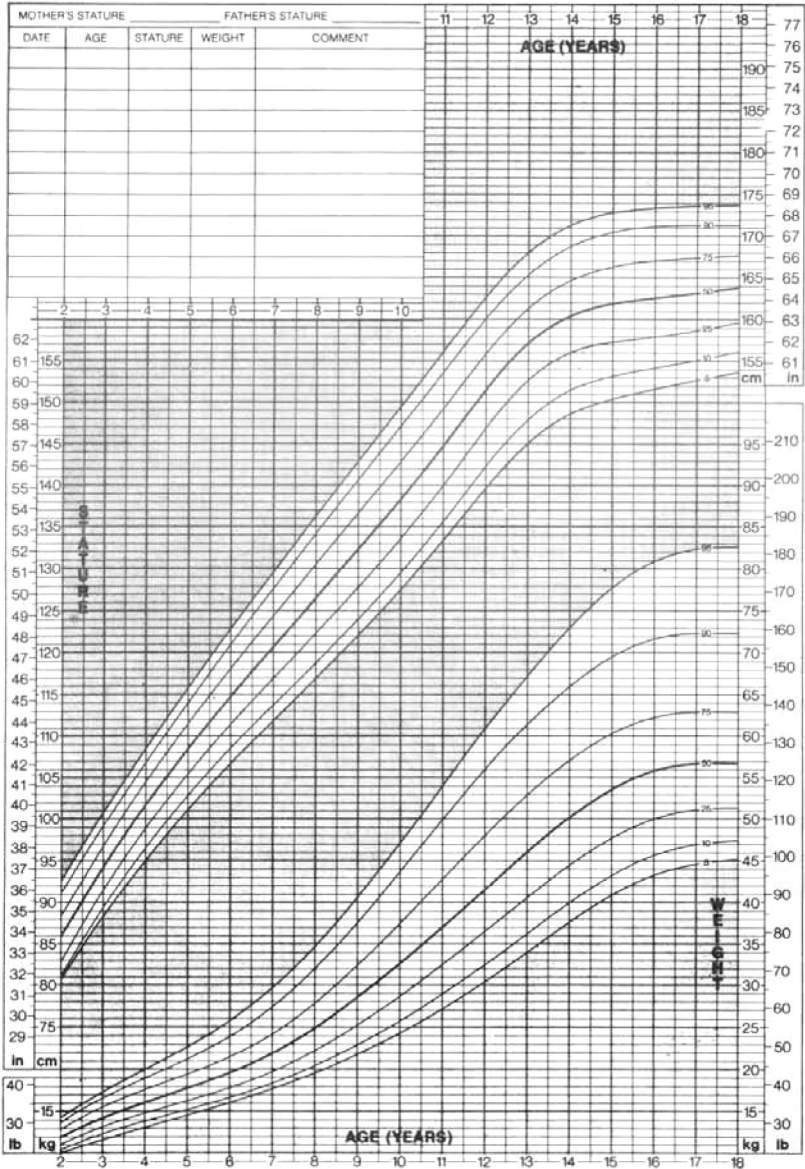
National Evidence-Based Clinical Guidelines  
Fertility: assessment and treatment for  
people with fertility problems\_. February  
2004. <http://www.rcog.org.uk>

RCOG Clinical Green Top Guidelines.  
Management of HIV in Pregnancy (39) -  
April 2004. <http://www.rcog.org.uk>

# BIỂU ĐỒ TĂNG TRƯỞNG

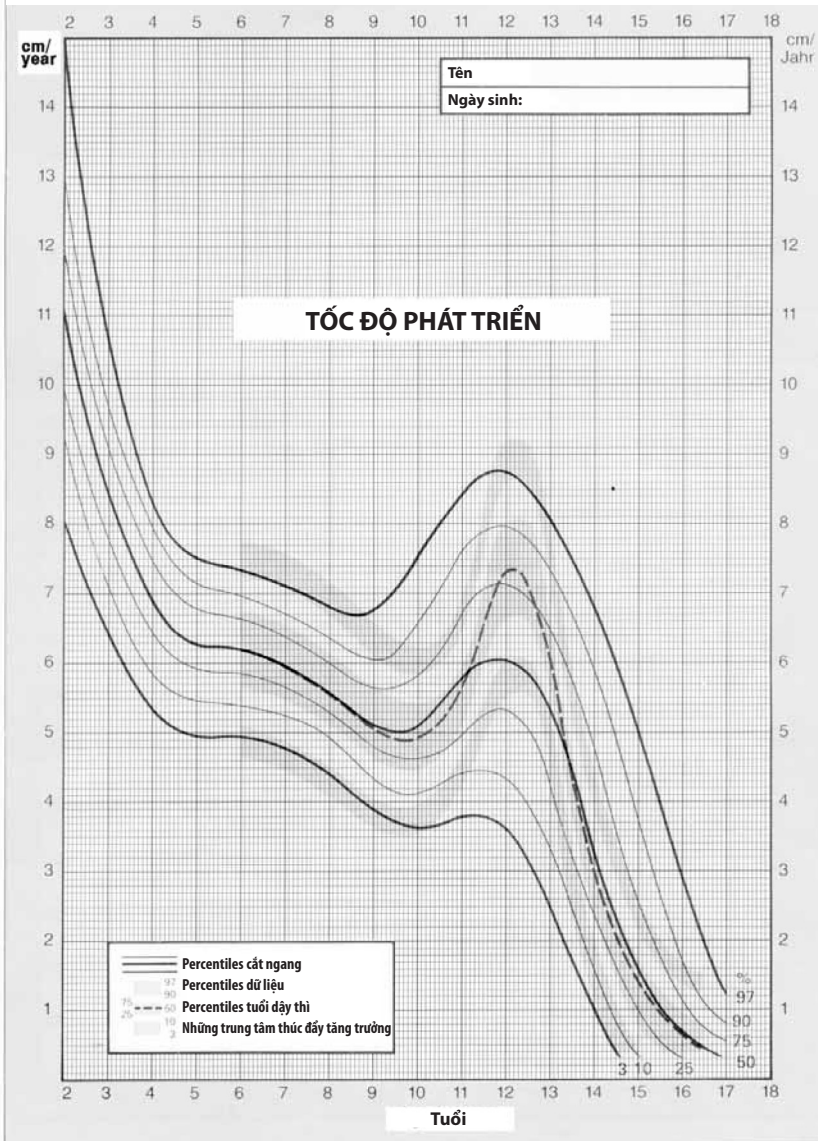
Trẻ gái: sơ đồ phát triển thể chất của trẻ từ 2 đến 18 tuổi theo NCHS Percentiles

NAME \_\_\_\_\_ RECORD # \_\_\_\_\_



\*Adapted from Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth. National Center for Health Statistics percentiles. AM J CLIN NUTR 32:607-625, 1979. Data from the National Center for Health Statistics (NCHS), Hyattsville, Maryland.

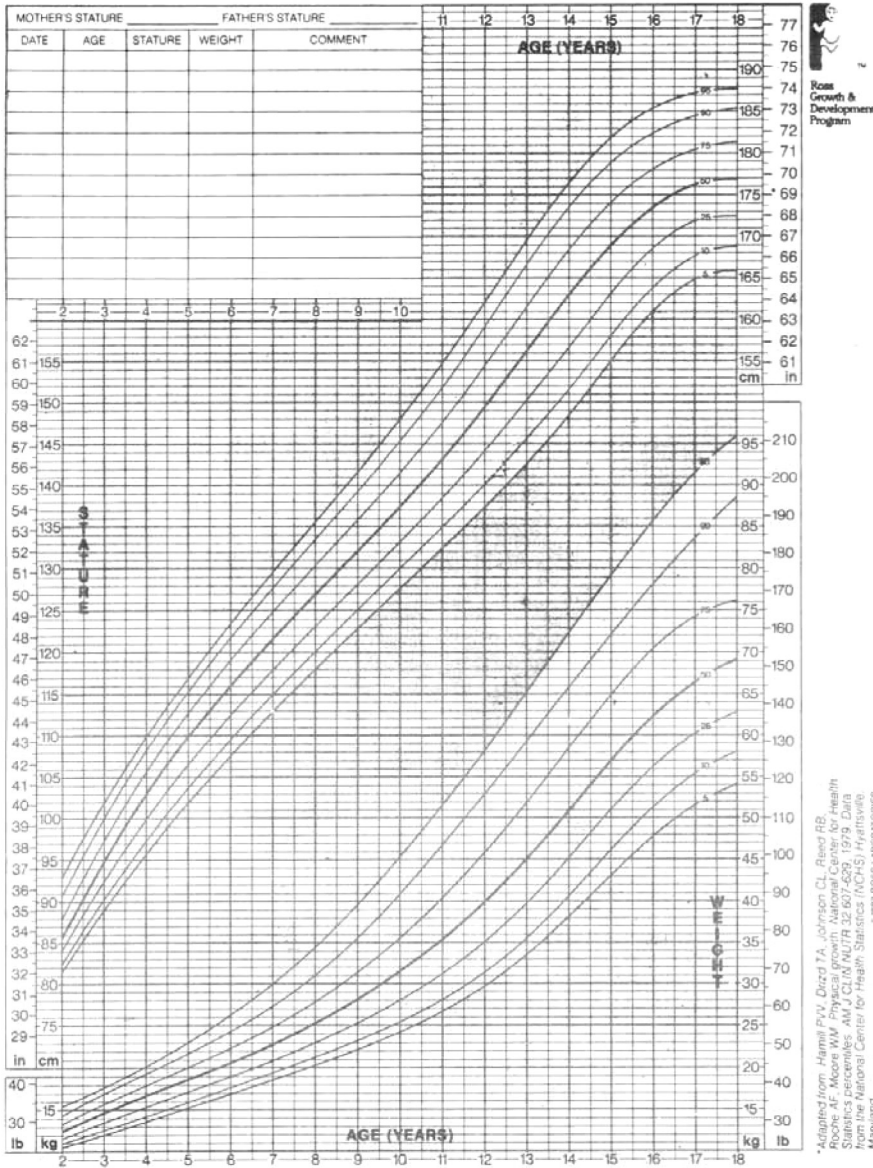
## Biểu đồ tốc độ phát triển của bé gái



Nghiên cứu phát triển theo chiều dọc của Zurich

Trẻ trai: sơ đồ phát triển  
thể chất của trẻ từ 2 đến 18  
tuổi theo NCHS Percentiles

NAME \_\_\_\_\_ RECORD # \_\_\_\_\_

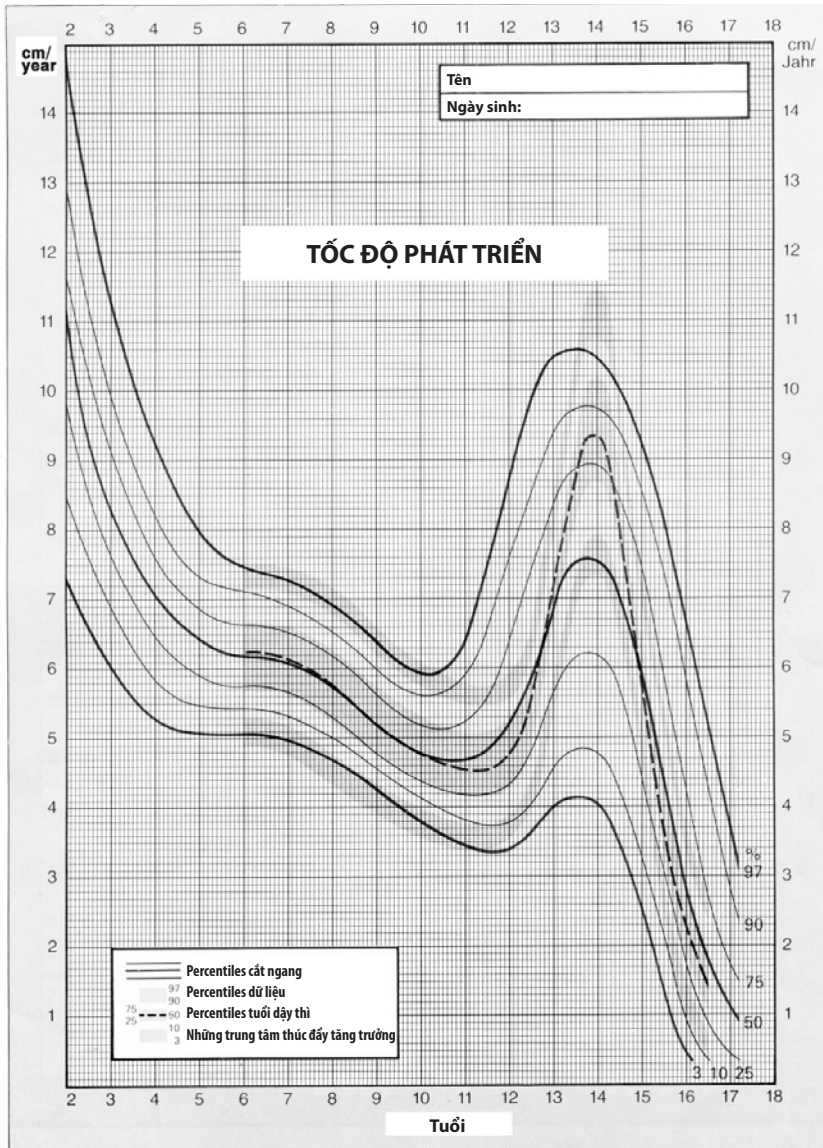


Ross  
Growth &  
Development  
Program

Adapted from: Hamill P.V., Dizard T.A., Johnson CL, Reed RB,  
Weaver RW, Wigglesworth RW, et al., "Health  
Statistics percentiles: AMJ, CUM (NCHS) 1979 Data",  
from the National Center for Health Statistics (NCHS), Hyattsville,  
Maryland, 1983. NCHS LABORATORIES



## Biểu đồ tốc độ phát triển của bé trai



Nghiên cứu phát triển theo chiều dọc của Zurich

# THUẬT NGỮ SỬ DỤNG

## THUẬT NGỮ SỬ DỤNG

TIẾNG VIỆT	TIẾNG ANH
Hemoglobin	Hemoglobin (Hb)
Gen ( đặc tính di truyền)	Gene
Hội đồng Châu Âu	The Council of Europe
Khuyến cáo	Recommendation
Phản ứng miễn dịch do kháng thể bất thường	Alloimmunization
Kháng thể bất thường	Alloantibodies
Tự kháng thể	Autoantibodies
Bệnh mảnh ghép chống ký chủ	Graft-versus-Host-Disease (GVHD)
Phản ứng sốt do không tan máu	Febrile non-haemolytic transfusion reaction
Tổn thương phổi cấp do truyền máu	Transfusion- Related Acute Lung Injury
Phản ứng tan máu cấp	Acute haemolytic reactions
Mang phân nửa đặc tính di truyền	Haploidentical
Người nhận mang tính cạnh tranh miễn dịch	Immunocompetent recipients
Bệnh lây nhiễm do truyền máu	Transfusion-transmitted infections
Thiếu hụt kháng thể IgA	IgA deficiency
Hồng cầu rửa	Washed red cells
Hồng cầu đông lạnh	Frozen (or cryopreserved) red cells
Hồng cầu được chiết tách từ một người cho máu	Red cells obtained by donor apheresis
Truyền hồng cầu trẻ hoặc non	Neocyte or young red cell transfusion
Dung dịch treo bổ sung	Additive suspension fluid,
Dung dịch bảo quản có chứa chất kháng đông	Anticoagulant-preservative solutions
Phản ứng chéo	Crossmatch test
Chứng nghiệm phù hợp	Compatibility tests
Phản ứng chậm sau truyền máu	Delayed transfusion reactions
Thiếu máu tan máu tự miễn	Autoimmune haemolytic anaemia
Ú sắt	Iron Load
Điều trị thải sắt	Iron Chelation
Xét nghiệm sắt không bền trong huyết tương	The labile plasma iron' assay (LPI assay).
Sắt không liên kết transferrin	Non-Transferrin-Bound Iron (NTBI)
Nồng độ sắt trong gan	Liver iron concentration (LIC)
Hình ảnh cộng hưởng từ	Magnetic resonance imaging (MRI)
Độ nhạy	Sensibility
Độ đặc hiệu	Specificity
Sự sống còn	Survial
Tác dụng phụ	Unwanted effects
Giải miễn cảm	Desensitisation
Điều trị tăng cường	Intensive therapy

<p>Sự tuân thủ (trong điều trị)  Mất bạch cầu hạt  Yếu tố kích thích tạo khúm bạch cầu hạt –đại thực bào  Thuốc kháng viêm không steroid</p> <p>Cơ quan thuốc Châu Âu  Kỹ thuật trợ giúp sinh sản  Chẩn đoán di truyền trước cấy ghép  Cơ quan quản lý phôi thai và thụ thai ở người</p> <p>Kỹ thuật tiêm tinh trùng vào trong bào tương  Thụ tinh trong ống nghiệm  Hội chứng giảm xương - loãng xương  Phương pháp bức xạ hấp thụ năng lượng kép  Đậm độ khoáng chất trong xương  Suy chức năng sinh dục  Suy sinh dục do giảm hoạt động tuyến yên –sinh dục</p> <p>Liệu pháp hormon thay thế  Cộng hưởng từ tim mạch  Khảo sát đồng vị phóng xạ  Thuốc ức chế men chuyển</p> <p>Xét nghiệm BNP  Nồng độ sắt trong gan  Ung thư tế bào biểu mô gan  Diễn tiến bệnh  Biểu hiện lâm sàng  Cơ chế sinh bệnh  Ký chủ, vật chủ  Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Mỹ</p> <p>Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu</p> <p>Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Á Thái Bình Dương.  Tế bào diệt tự nhiên  Chứng nhiễm sắc tố sắt  Virus khuẩn  Ghép tế bào gốc  Ghép tủy xương  Ghép tế bào gốc máu ngoại vi</p>	<p>Compliance  Agranulocytosis  Granular –macrophage colony-stimulating factor (GM CSF)  NonSteroidal AntilInflammatory Drugs : (NSAIDS )  European Medicine Agency ( EMEA)  Assisted Reproductive echniques (ART).  Pre-implantation Genetic Diagnosis(PGD)  Human Fertilisation and Embryology Authority( HFEA)  Intra-cytoplasmic sperm infection( ICSI)  In vitro fertilisation (IVF)  Osteopenia osteoporosis syndrome(OOS)  Dual Energy X Ray Absorptiometry (DEXA)  Bone mineral density (BMD)  Hypogonadism  Hypogonadotrophic hypogonadism (HH)</p> <p>Hormon replacement therapy  Cardiac magnetic resonance imaging (CMR)  Radioisotope studies  Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors).  Brain natriuretic peptide( BNP)  Hepatic Iron Concentration(HIC)  Hepatocellular carcinoma  Natural history  Clinical manifestations  Mechanism  Host  American Association for the study of Liver Disease (AASL).  European Association for the study of Liver Disease(EASL)  Asian Pacific Association for the study of Liver( APASL)  Natural killer cells  Hemochromatosis  Virus  Stem cell transplantation  Bone marrow transplantation  Peripheral blood stem cell transplantation</p>
---	---

<p>Ghép tế bào gốc máu cuống rốn  Dị ghép  Tự ghép  Ghép tủy từ người cho cùng huyết thống  Ghép tủy từ người cho không cùng huyết thống  Ghép đồng gen  Người cho là anh em ruột phù hợp HLA  Trong thực nghiệm  Trong thực tế, trong lâm sàng  Tăng áp động mạch phổi  Kiểu hình  Kiểu gen  Tắc mạch do huyết khối  Huyết khối  Khuyến cáo  Khả năng sống còn  Thời gian sống không bệnh  Vaccine  Hemoglobin  Chuỗi globin  Tồn tại hemoglobin bào thai  Erythropoietine</p>	<p>Cord blood transplantayion  Allogeneic transplantation  Autologous transplantation  Matched related donor transplantation  Matched unrelated donor transplatation  Syngeneic transplan  Matched sibling donor  In vitro (in a test tube)  In vivo (within the living body)  Pulmonary hypertension  Phenotype  Genotype  Thrombosis  Thrombus  Recommendation  Probability of survival  Disease-free survial (DFS)  Vaccine  Hemoglobin  Globin  Hereditary Persistence of Foetal Hemoglobin  EPOs</p>
<p>Chú thích; các từ việt anh trong sách dựa vào  1. Tự điển Y học Anh, Pháp, La tinh, Việt của Nhà xuất bản Y học _ Hà nội .Năm 1993  2. Thực hành Huyết Học và Truyền Máu-Của PGS Trần Văn Bé- Nhà xuất bản Y học. Năm 2003.  3. Dorland's Illutrated Medical Dictionary. Nhà xuất bản W-B.SAUNDERS COMPANY. 2000</p>	



## DANH MỤC ĐỐI CHIẾU CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG SÁCH

CHỮ VIẾT TẮT	Ý NGHĨA VIẾT TẮT ( tiếng Việt)
HLA	Human leukocyte antigen
GM CSF	Granular –macrophage colony-stimulating factor
NSAIDS.	NonSteroidal Anti Inflammatory Drugs
EMA	European Medicine Agency
IVF	In vitro fertilisation
HFEA	Human Fertilisation and Embryology Authority = HFEA
ICSI	Intra-cytoplasmic sperm infection
DEXA	Dual Energy X Ray Absorptiometry
BMD	Bone mineral density
HH	Hypogonadotrophic hypogonadism (HH)
HRT	Hormon replacement therapy
CMR	Cardiac magnetic resonance imaging
	Radioisotope studies
TI	Thalassemia intermedia
Hb	Hemoglobin ( hemoglobin)
Hct	Hematocrit (dung tích hồng cầu)
CMV	Cytomegalovirus
GVHD	Graft-versus-Host-Disease

# Bảng Tra Từ

## A

- Adefovir:** Adefovir, 101, 102, 103, 104, 105  
**Adult Haemoglobin (Hb A):** Hemoglobin người lớn (Hb A), 14  
**Alendronate:** Alendronate, 81  
**Assisted reproduction techniques:** Kỹ thuật trợ giúp sinh sản ART, 70  
**Arrhythmias:** Loạn nhịp tim, 84, 85, 88, 166  
**Alloimmunisation:** Phản ứng miễn dịch do kháng thể bất thường, 19, 21, 25, 29, 128, 160  
**Allergic transfusion reactions:** Phản ứng dị ứng do truyền máu, 22, 30  
**Acute haemolytic reactions:** Phản ứng tan máu cấp, 30  
**Autoimmune haemolytic anaemia:** Thiếu máu tan máu tự miễn, 30, 160  
**Arrested puberty:** Ngưng dậy thì, 60, 65  
**Amenorrhoea:** Vô kinh, 66  
**Acarbose:** Acarbose, 69  
**5 - Azacytidine:** 5 - Azacytidine, 136  
**Alcohol consumption:** Uống rượu, 86, 153  
**Aplastic crisis:** Cơ suy tủy cấp, 108, 161  
**Antioxidants:** Chất chống oxy hóa, 39  
**Agranulocytosis:** Mất bạch cầu hạt, 52, 54, 56, 59  
**Arthropathy:** Bệnh lý khớp, 52, 56, 59  
**Anticoagulants:** Chống đông, 49, 88, 117, 129, 126  
**ACE inhibitors:** Chất ức chế men chuyển, 87, 89  
**Amiodarone:** Amiodarone, 88  
**Abdominal pain:** Đau bụng, 58, 112, 114, 159, 163

## B

- Blood donation:** Hiến máu, 20, 32  
**Bone marrow expansion:** tủy xương nở rộng, 16, 79, 162  
**Back pain:** Đau lưng, 154, 162  
**Bisphosphonates:** Biphosphonate, 75, 81, 127  
**Butyrates:** Butyrates, 129, 137

- Bumetanide:** Bumetanide, 87  
**Beta blocking agents:** Thuốc ức chế beta, 84, 89

## C

- Chimerism:** Chimerism, 133  
**Cirrhosis:** Xơ gan, 93, 94, 99, 164  
**Chelaton:** Thải sắt, 33, 40, 85, 128, 144-146, 151, 161  
**Cardiac disease:** Bệnh lý tim mạch, 73, 76, 83, 164  
**Calcium:** calci, 69, 74, 81, 127, 152  
**Circulatory overload (transfusion):** Quá tải tuần hoàn do truyền máu, 31  
**Calcitriol:** calcitriol, 69  
**Cytotoxic agents:** Tác nhân gây độc tế bào, 136  
**Confidentiality:** Sự bảo mật, 149  
**Cytomegalovirus (CMV):** Cytomegalovirus (CMV), 111, 132  
**Chagas disease:** bệnh chagas, 115  
**Chemoprophylaxis:** Kháng sinh dự phòng, 119

## D

- Diabetes mellitus:** Bệnh đái tháo đường, 43, 68, 92, 147  
**Deferiprone:** Deferiprone, 50, 52, 54, 153  
**DNA:** DNA, 12  
**Delayed puberty:** dậy thì muộn, 65, 67  
**Desferioxamine DFO:** Desferioxamine DFO, 40, 65, 74, 108, 112  
**DEXA scan:** Phương pháp bức xạ hấp thụ năng lượng kép, 74, 79  
**Disc prolapse:** Thoát vị đĩa đệm, 80, 162  
**Diet:** Ăn kiêng, 82, 151-153  
**Deferasirox:** Deferasirox, 58, 60, 63  
**Delayed transfusion reactions:** Phản ứng chậm sau truyền máu, 30, 162, 166  
**Decitabine:** Decitabine, 136  
**Dental care:** Chăm sóc răng, 151  
**Drug abuse:** Lạm dụng thuốc gây nghiện, 153  
**Driving:** Lái xe, 154

**Dengue fever:** sốt Dengue, 114

**Digoxin:** Digoxin, 87

**Diuretics:** Lợi tiểu, 87

## E

**Entecavir:** Entecavir, 101, 105

**Extramedullary haemopoiesis:** Sự tạo máu ngoài tủy: 80, 123, 124, 165

**Echocardiography:** Siêu âm tim, 85

**Ejection fraction (LVEF):** Phân suất tống máu (LVEF), 38, 51, 73, 85

**Electrocardiogram (ECG):** Điện tâm đồ, 84

**Erythropoietin (EPO):** Erythropoietin (EPO), 129, 136

## F

**Ferritin:** Ferritin, 35, 41, 50, 57

**Fetal haemoglobin (Hb F):** Hemoglobin thai (HbF), 14, 136

**Fractures:** Gãy xương, 80, 81, 162

**Fertility:** Sự sinh sản, 70

**Folic acid:** acid folic, 74, 127, 152

**Filtration (Leukoreduction):** Phương pháp lọc (phương pháp làm giảm bạch cầu), 22, 29

**Frozen red cells:** Hồng cầu đông lạnh, 22

## G

**GVHD:** Bệnh mảnh ghép chống ký chủ, 31, 133

**Growth:** Sự tăng trưởng, 45, 64

**Growth velocity:** Tốc độ tăng trưởng, 64

**Glucose tolerance:** Dung nạp glucose, 68, 92

**Gene therapy:** Liệu pháp gen, 139

**Gallstones (cholelithiasis):** Sỏi mật, 117, 124, 163

**Gilbert's syndrome:** Hội chứng Gilbert's, 167

**GM CSF:** Yếu tố kích thích tạo khúm bạch cầu hạt - đại thực bào, 52

## H

**HLA:** HLA, 31, 133

**Hepatitis C (HCV):** viêm gan siêu vi C (HCV), 31, 74, 92-99, 126

**Hepatocellular carcinoma:** Ung thư biểu mô tế bào gan, 93, 99

**Hepatitis B (HBV):** viêm gan siêu B (HBV), 31, 74, 98-105

**HIV:** HIV, 31, 74, 109-111

**Hypersplenism:** Cường lách, 116, 160

**Hypothyroidism:** Suy giáp, 67, 97

**Heart failure:** Suy tim, 36, 83, 89, 126, 166

**Haemoglobin E (Hb E):** Hemoglobin E (Hb E), 18, 121, 131

**Haemoglobin Lepore:** Hemoglobin Lepore, 18

**Haemoglobin S (Hb S):** Hemoglobin S (Hb S), 18

**Haemoglobin H (Hb H):** Hemoglobin S (Hb H), 19

**Hb Constant Spring:** Hb constant Spring, 19

**Hb Bart's Hydrops Fetalis:** Phù nhau thai do Hb Bart's, 19

**Hypogonadic hypogonadism:** Suy sinh dục do giảm hoạt động tuyến yên sinh dục, 65, 67, 70, 79, 81, 127, 150

**Hormone replacement therapy (HRT):** Liệu pháp hormon thay thế (HRT), 74, 77, 81

**Hydroxyurea:** Hydroxyurea, 124, 125, 129, 136

**Hypoparathyroidism:** Suy tuyến cận giáp, 69, 169

**Hypocalcaemia:** Hạ Calci máu, 69, 169

**Heart function:** Chức năng tim, 38, 42, 51, 56, 58, 83

**Iron load (haemosiderosis):** Ứ sắt, 33-40, 107, 128

**Interferon (pegylated):** Interferon, 95, 97, 101

**Iron absorption:** Sự hấp thu sắt, 33, 152

**Insulin:** Insulin, 69  
**Insurance (travel):** Bảo hiểm (du lịch), 151  
**Immune function:** Chức năng hệ miễn dịch, 107, 116  
**Influenza virus vaccine:** Vaccine siêu vi cúm, 118  
**Indwelling intravenous lines:** Các đường truyền tĩnh mạch đặt lưu trong cơ thể, 48  
**Intensive chelation:** Điều trị tăng cường thải sắt, 48, 86, 165  
**Immunoprophylaxis:** Phòng bệnh bằng chủng ngừa, 118

## J

**Jaundice:** Vàng da, 167

## K

**Klebsiella:** Klebsiella, 113, 161

## L

**Liver fibrosis:** Sợi hóa gan, 36, 52, 92, 132  
**Liver failure:** Suy gan, 93, 168  
**Liver biopsy:** Sinh thiết gan, 37, 94, 117  
**Lamivudine:** Lamivudine, 101, 105  
**Lifestyle:** Lối sống, 149  
**Liver iron concentration (LIC):** Nồng độ sắt trong gan, 35, 42, 50, 57, 59, 92, 127  
**Labile plasma iron (LPI):** Sắt không bền trong huyết thanh, 39, 57  
**Leg cramps:** Chuột rút ở chân, 168  
**Leg ulcers:** Loét chân, 125, 128

## M

**Matched unrelated donors (MUD):** Người cho ghép không có quan hệ huyết thống (MUD), 133  
**MRI:** Hình ảnh cộng hưởng từ, 37, 80, 124, 92  
**MRI cardiac:** Hình ảnh cộng hưởng từ tim mạch, 38, 42, 51, 56, 85  
**Malaria:** Sốt rét, 115, 151  
**Myocarditis:** Viêm cơ tim, 38, 84, 164

## N

**Neutropenia:** Giảm bạch cầu đa nhân trung tính, 52, 95  
**Neocytes:** Hồng cầu non, 23  
**Nonhaemolytic febrile transfusion reactions:** Phản ứng sốt sau truyền máu không do tan máu, 29  
**Nephrolithiasis (kidney or renal stones):** Sỏi thận, 124, 152, 164  
**Non transferring bound iron (NTBI):** Sắt không kết hợp transferring, 39

## O

**Osteoporosis:** Loãng xương, 69, 74, 77, 79, 127, 154, 162  
**Ovulation:** Sự rụng trứng, 70, 71  
**Oxidative damage:** Sự tổn thương do oxy hóa, 39, 153

## P

**Puberty:** Dậy thì, 65-670  
**Pregnancy:** Thai kỳ, 47, 70-78, 127, 150  
**Pre pregnancy counselling:** Tham vấn trước thai kỳ, 70, 73  
**Preimplantation genetic diagnosis (PGD):** Chẩn đoán di truyền trước cấy ghép (PGD), 71  
**Pubertal staging:** Giai đoạn dậy thì, 66  
**Physical activity:** Hoạt động sinh lý, 153  
**Parvovirus B19:** Parvovirus B19, 108, 161  
**Palpitations:** Đánh trống ngực, 84, 166  
**Pericarditis:** Viêm màng ngoài tim, 164  
**Pancreatitis:** Viêm tụy, 163  
**Portal vein thrombosis:** Huyết khối tĩnh mạch cửa, 163  
**Pulmonary embolism:** Thuyên tắc phổi, 165  
**Pulmonary hypertension:** Tăng áp động mạch phổi, 90, 126, 166  
**Pseudoxanthomaelasticum:** Pseudoxanthomaelasticum, 127  
**Pamidronate:** Pamidronate, 81

## S

**Survival:** Sự sống còn, 43, 135

**SQUID:** SQUID, 37

**Spermatogenesis:** Sự sinh tinh trùng, 70, 72

**Splenectomy:** Cắt lách, 29, 107, 116, 124, 128, 160

**Short chain fatty acids:** Acid béo chuỗi ngắn, 137

**School:** Trường học, 149

**Smoking:** Hút thuốc lá, 153

**Splenomegaly:** Lách to, 124, 154

**Splenic embolisation:** Phương pháp gây tắc mạch lách, 117

## T

**Thrombocytopenia:** Giảm tiểu cầu, 52, 97, 116, 128

**Transfusion requirement:** Nhu cầu truyền máu, 23, 28, 29, 97, 116

**Transplantation (Stem cells):** Ghép tế bào gốc, 129, 132-135

**Transfusion related acute lung injury (TRALI):** Tổn thương phổi cấp do truyền máu (TRALI), 31

## V

**Vaccinations:** Chủng ngừa, 98, 99, 101, 118, 151

**Vitamin D:** Vitamin D, 69, 81, 152

**Vitamin C:** Vitamin C, 35, 41, 46, 54, 152

**Vitamin E:** Vitamin E, 153

**Vision:** Thị giác, 45, 53

## W

**Washed red cells:** Hồng cầu rửa, 22

**Work:** Việc làm, 150

## Y

**Yersinia enterocolitica:** Yersinia enterocolitica, 31, 44, 108, 111-113, 161

## Z

**Zolandronic acid:** Acid Zolandronic, 81

**Zinc deficiency:** Thiếu kẽm, 53, 64, 65, 153

# VỀ LIÊN ĐOÀN THALASSEMIA QUỐC TẾ

Liên Đoàn Thalassemia Quốc Tế (Thalassemia International Federation= TIF) được thành lập năm 1987 với nhiệm vụ là thúc đẩy sự thành lập các chương trình kiểm soát bệnh thalassemia cấp quốc gia để đạt được sự phòng bệnh có hiệu quả và biện pháp quản lý lâm sàng thích hợp, tại các quốc gia có bệnh trên thế giới. TIF, một liên đoàn bảo trợ, bao gồm hiệp hội thalassemia của 98 quốc gia từ 60 đất nước, đại diện cho hàng trăm ngàn bệnh nhân trên thế giới.

TIF đã có văn phòng liên lạc với Tổ Chức Y Tế Thế Giới (World Health Organization= WHO) từ 1996, và đã phát triển một mạng lưới mở rộng sự hợp tác với các chuyên gia khoa học và y khoa từ hơn 60 quốc gia trên thế giới, cùng với các bộ phận y tế quốc gia và quốc tế, các công ty dược phẩm và các tổ chức hướng dẫn về bệnh cho bệnh nhân.

Chương trình huấn luyện của TIF là một trong những hoạt động quan trọng và thành công nhất. Chương trình này bao gồm các tổ chức hội thảo, hội nghị, thảo luận chuyên đề, cấp địa phương, cấp quốc gia, và cấp quốc tế, và sự chuẩn bị, xuất bản, dịch thuật và phân phối miễn phí các tờ rơi, tạp chí và sách đến các chuyên gia y tế và bệnh nhân/cha mẹ trên 60 quốc gia.