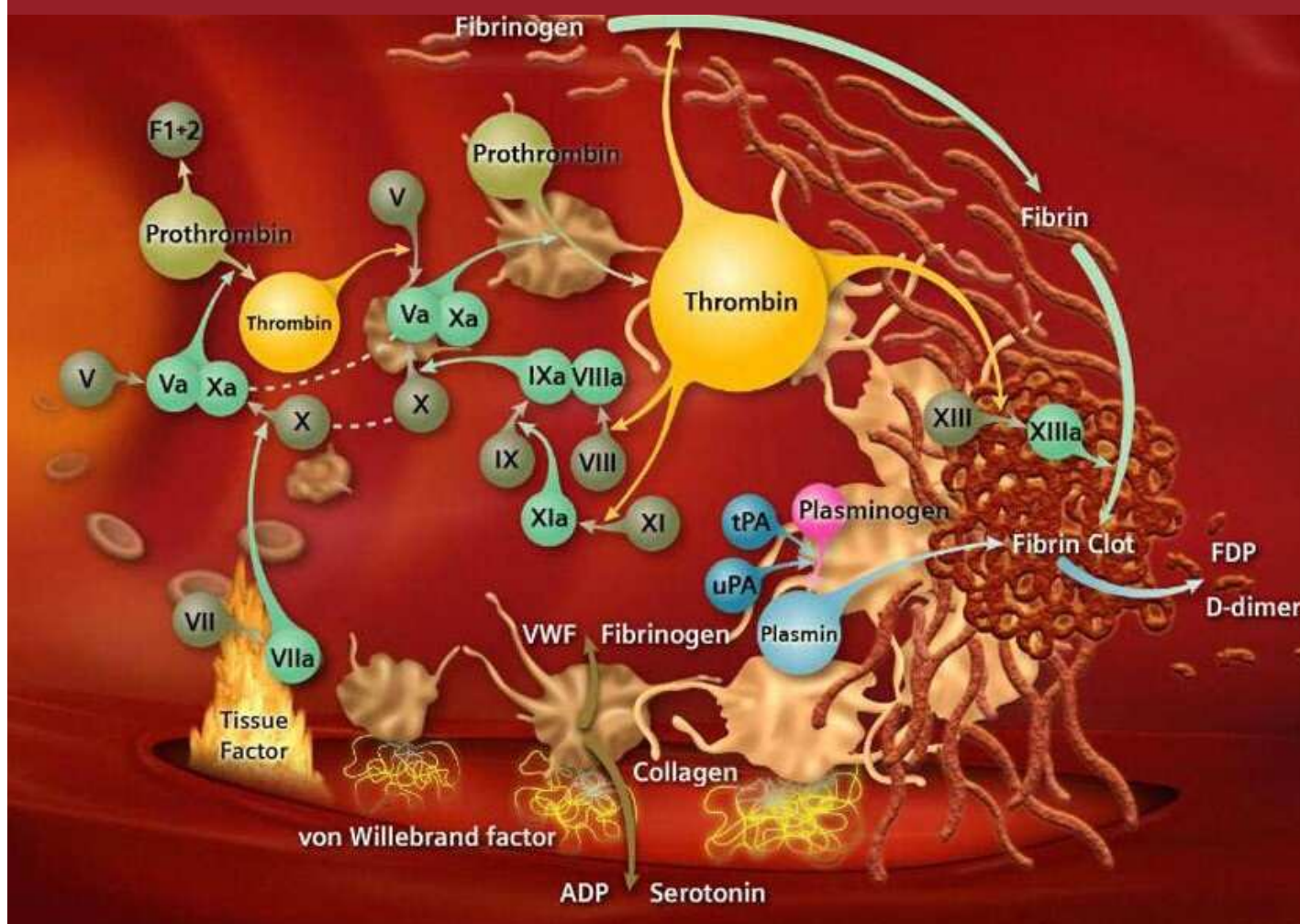


Phân tích Rối loạn Đông máu

CASE STUDIES



EMBOLUS
DAVID J PERRY, MD, PHD

BIÊN DỊCH
NGUYỄN THỊ DUYÊN

Lời tựa của người dịch

Nội dung ebook này được dịch từ nội dung của ứng dụng **Embolus** của Dr David J Perry, MD, PhD.

Dr Perry là một chuyên gia huyết học tại Đại học Cambridge, UK. Trước đó ông là một giảng viên cao cấp và là nhà tư vấn danh dự về lĩnh vực Đông cầm máu tại Bệnh viện miễn phí Hoàng Gia, Luân Đôn. Năm 2011, ông được trao giải thưởng Pilkington của Đại học Cambridge vì sự xuất sắc trong giảng dạy và năm 2014, ông được trao học bổng của Học viện đào tạo y khoa. Ông là người phát triển website *Practical-Haemostasis.com*, cung cấp các kiến thức đông cầm máu vô cùng hữu ích.

Ứng dụng **Embolus** gồm 70 ca lâm sàng về rối loạn đông máu được Dr David J Perry ghi lại trong quá trình làm việc, nhằm phục vụ mục đích đào tạo Đại học và sau đại học cho sinh viên và bác sĩ y khoa.

Là người theo dõi website *Practical-Haemostasis.com* từ lâu, các kiến thức do Dr Perry cung cấp trên website và ứng dụng **Embolus** đã giúp người dịch rất nhiều trong công việc của mình. Việc dịch 70 ca lâm sàng này sang tiếng Việt chỉ thể hiện sự yêu thích của người dịch với **Embolus**. Nó là một kỷ niệm hình thành trong thời gian giãn cách xã hội vì COVID-19, và sẽ được chia sẻ miễn phí tới tất cả các bạn quan tâm tới rối loạn đông cầm máu và muốn đọc bằng tiếng Việt.

Người dịch

Bác sĩ Nguyễn Thị Duyên

Nội dung

Lời tựa của người dịch

Các từ viết tắt

Phần 1: Đông máu cơ bản – 10 cases.....	1
Phần 2: Bất thường yếu tố đông máu – 10 cases.....	31
Phần 3: Phân tích Phả hệ di truyền - 10 cases.....	62
Phần 4: Bất thường chức năng tiểu cầu – 10 cases.....	94
Phần 5: Huyết khối – tắc mạch – 10 cases.....	125
Phần 6: Các ca lâm sàng tổng hợp – 20 cases.....	151

Các từ viết tắt

FBC	Full Blood Count
PT	Prothrombin Time
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time
TT	Thrombin Time
RT	Reptilase Time
ACT	Activated Clotting Time
FII	Factor II
FV	Factor V
F VII	Factor VII
FVIII	Factor VIII
FIX	Factor IX
FX	Factor X
FXI	Factor XI
FXII	Factor XII
Fib	Fibrinogen
VWF	Von Willebrand Factor
VWD	Von Willebrand Disease
VWF: Ag	Von Willebrand Factor Antigen
VWF: Act	Von Willebrand Factor Activity
VWF: CBA	Von Willebrand Factor Collagen Binding Assay
PL	Phospholipid
IU	International Unit
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation

GTT	Glanzmann's Thrombasthenia
WAS	Wiskott Aldrich Syndrome
DOAC	Direct Oral Anticoagulants
NOAC	New Oral Anticoagulants
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
DVT	Deep Venous Thrombosis
ROTEM	Rotation ThromboElastoMetry
TEG	Thrombo Elasto Graphy
DDAVP	Desmopressin
EACA	Epsilon Amino Caproic Acid
TA	Tranxamic Acid
PFA-100	Platelet Function Analyser – 100
BT	Bleeding Time
AT	Antithrombin
LMWH	Low-molecular-weight heparin
UFH	Unfractionated Heparin
ANA	Antinuclear Antibody
ENA	Extractable Nuclear Antigen Antibodies
APS	Antiphospholipid syndrome
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia
SCT	Silica Clotting Time
dRVVT	Dilute Russell Viper Venom Time
dRVVT + PL	Dilute Russell Viper Venom Time + Phospholipid
WBC	White Blood Cell
PLT	Platelet
LTA	Light Transmission Aggregometry

Hb	Hemoglobin
Hct	Hematocrit
MPV	Mean Platelet Volume
MCV	Mean Corpuscular Volume

Phần 1: Đông máu cơ bản

CASE 1

Bé gái 2 tuổi. Tiền sử phát triển bình thường, cha mẹ bé nhận thấy bé dễ bị bầm tím. Xét nghiệm công thức máu (FBC) bình thường, số lượng tiểu cầu bình thường.

Xét nghiệm đông máu cơ bản như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 – 14 s
APTT	105 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.7 g/L	1.5 – 4.0 g/L
Thrombin time	13 s	10 – 13 s

Câu hỏi 1: Bạn sẽ hỏi thêm bố mẹ bệnh nhân những thông tin gì?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm thêm xét nghiệm gì ở bệnh nhân này?

Bố mẹ bệnh nhân không có tiền sử bệnh rối loạn đông máu, tuy nhiên em trai mẹ bệnh nhân bị Hemophilia thể nặng (FVIII <0.01 IU/mL).

Bạn chỉ định xét nghiệm lại và khẳng định APTT kéo dài. Xét nghiệm Mixtest âm tính.

Câu hỏi 3: Các thông tin này gợi ý cho bạn điều gì?

Câu hỏi 4: Bạn sẽ chỉ định xét nghiệm yếu tố đông máu nào?

Bạn yêu cầu xét nghiệm FVIII, IX, XI. Nồng độ FIX và FXI bình thường, tuy nhiên FVIII <0.01 IU/mL. Các xét nghiệm vWF (vWF Antigen, vWF: Rco, vWF:CBA) đều bình thường.

Câu hỏi 5: Có thể có các chẩn đoán phân biệt nào?

Câu hỏi 6: Cơ chế nào giải thích cho tình huống này?

Câu hỏi 7: Bạn cần làm thêm xét nghiệm gì?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ hỏi thêm bố mẹ bệnh nhân những thông tin gì?

Bạn nên hỏi tiền sử gia đình, ví dụ các rối loạn chảy máu của các thành viên trong gia đình. Bạn cũng nên xây dựng một phả hệ gia đình, đồng thời bạn cũng nên kiểm tra lại các thông tin về quá trình phát triển của trẻ, có phù hợp với từng giai đoạn phát triển không?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm thêm xét nghiệm gì ở bệnh nhân này?

Bạn nên lặp lại xét nghiệm này để loại trừ các yếu tố tiền phân tích gây APTT kéo dài. APTT kéo dài trong khi PT và công thức máu bình thường gợi ý tình trạng thiếu yếu tố VIII, IX hoặc XI. Sự thiếu hụt yếu tố XII có thể làm APTT kéo dài, nhưng ít liên quan tới các biểu hiện chảy máu trên lâm sàng.

Cũng không phải là không hợp lý nếu bạn kiểm tra nồng độ yếu tố von Willebrand để loại trừ vWD.

Kháng thể kháng Lupus có thể làm APTT kéo dài, tuy nhiên, thông thường nó không gây biểu hiện chảy máu trên lâm sàng.

Hiếm gặp hơn là thiếu hụt FII (Prothrombin) mắc phải, tuy nhiên trường hợp này có vẻ không giống vì PT bình thường.

Câu hỏi 3: Các thông tin mới này gợi ý cho bạn điều gì?

Xét nghiệm lặp lại khẳng định APTT vẫn kéo dài. Mixtest cho kết quả âm tính. Như vậy có thể loại trừ chất ức chế yếu tố đông máu (chú ý là chất ức chế đông máu rất hiếm gặp ở lứa tuổi này), có vẻ như đây chính là trường hợp thiếu yếu tố đông máu bẩm sinh.

Câu hỏi 4: Bạn sẽ chỉ định xét nghiệm yếu tố đông máu nào?

APTT kéo dài nhưng PT bình thường. Thiếu yếu tố XII có thể gây kéo dài APTT nhưng không gây triệu chứng chảy máu trên lâm sàng, do vậy bạn nên chỉ định xét nghiệm yếu tố VIII, IX, XI và yếu tố vWF.

Bạn cũng nên chỉ định xét nghiệm karyotype để loại trừ các bất thường nhiễm sắc thể.

Kết quả xét nghiệm yếu tố bạn nhận được sau đó: Nồng độ FIX, FXI bình thường, tuy nhiên FVIII <1 IU/dL (<0.01 IU/mL). Xét nghiệm yếu tố vWF (vWF:Rco, vWF:CBA, vWF:Ag) đều bình thường.

Câu hỏi 5: Có thể có các chẩn đoán phân biệt nào?

FVIII giảm rõ rệt, do vậy có thể chẩn đoán đây là trường hợp Hemophilia A thể nặng hoặc bệnh vWD type 3 (bạn chú ý đây là một bé gái nhé). Tuy nhiên vWD type 3 có thể loại trừ do bệnh nhân có nồng độ yếu tố vWF bình thường.

Câu hỏi 6: Cơ chế nào giải thích cho tình huống này?

Hemophilia A thể nặng ở nữ rất hiếm gặp, tuy nhiên cũng có thể xảy ra do:

a/ Đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kết hợp đột biến: Tình huống này có vẻ không phù hợp bởi vì cha của em bé không bị Hemophilia A, mặc dù cũng có thể là bệnh nhân đã được di truyền đột biến gen F8 từ mẹ (nếu bà mẹ là người mang gen Hemophilia A) và đột biến thứ hai xảy ra trên nhiễm sắc thể X còn lại do đột biến trong tinh trùng người cha hoặc trong quá trình thụ thai.

b/ Dị hợp tử đột biến gen F8 và extreme Lyonisation: Vấn đề này đã được báo cáo trong một số trường hợp do đột biến gen Xist dẫn đến extreme Lyonisation và chỉ biểu hiện một gen F8 duy nhất. Nếu gen F8 trên nhiễm sắc thể X bị đột biến có thể dẫn tới Hemophilia A thể nặng.

c/ Bất thường nhiễm sắc thể như hội chứng Turner: không đúng vì kết quả karyotype nhiễm sắc thể bình thường.

d/ Hội chứng nhạy cảm Androgen: rất hiếm khi xảy ra.

Câu hỏi 7: Bạn cần làm thêm xét nghiệm gì?

Một cách logic là bạn nên chỉ định xét nghiệm đột biến gen F8 ở bệnh nhân và bố mẹ của bệnh nhân. Xét nghiệm di truyền của bệnh nhân phát hiện đột biến Intron 22 trên gen F8 và phân tích tiếp theo cho thấy một nhiễm sắc thể X bị bất hoạt chức năng. Người mẹ là người mang gen Hemophilia A. Gen F8 của bố bình thường.

Tóm tắt: Bé gái 2 tuổi có xét nghiệm APTT kéo dài, FVIII <0.01IU/mL, là bệnh nhân mang dị hợp tử đột biến Intron 22 gen F8. Do kết quả của hiện tượng skewed Lyonisation dẫn tới Hemophilia A thể nặng.

CASE 2

Bệnh nhân nam 45 tuổi được bác sĩ gia đình chuyển tới bệnh viện để chẩn đoán các bất thường đông máu. Bệnh nhân trước đó đã liên hệ với bác sĩ gia đình bởi vì 2 tuần gần đây ông thường xuyên bị bầm tím và chảy máu cam. Sức khoẻ của ông ta từ trước tới nay đều rất tốt, ngoại trừ gần đây ông bị nhiễm trùng ngực và được kê đơn sử dụng Amoxicillin.

Kết quả xét nghiệm công thức máu bình thường.

Xét nghiệm đông máu cơ bản có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	45 s	11 – 14 s
APTT	79 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.9 g/L	1.5 – 4.0 g/L
Thrombin time	13 s	10 – 13 s

Câu hỏi 1: Đây là bất thường gì và giải thích bất thường này như thế nào?

Bạn lặp lại xét nghiệm và khẳng định các bất thường trong xét nghiệm đông máu cơ bản. Xét nghiệm trộn huyết tương bệnh nhân với huyết tương bình thường (Mixtest) không làm PT và APTT trở về bình thường.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm thêm xét nghiệm gì?

Bạn yêu cầu FV, FX và FII. Xét nghiệm FX và FII bình thường nhưng nồng độ FV là 3 IU/dL (0.03 IU/mL).

Xét nghiệm sàng lọc kháng đông Lupus âm tính.

Câu hỏi 3: Bạn chẩn đoán là gì và tại sao?

Câu hỏi 4: Bạn có yêu cầu xét nghiệm gì thêm không?

Câu hỏi 1: Đây là bất thường gì và giải thích bất thường này như thế nào?

Cả xét nghiệm PT và APTT đều kéo dài nhưng Thrombin time và Fibrinogen bình thường.

Nguyên nhân có thể là:

a/ Có chất ức chế yếu tố đông máu mắc phải. Đây rõ ràng là một chất ức chế không bình thường vì gây kéo dài cả PT và APTT. Tiền sử của bệnh nhân gợi ý đây là bất thường chảy máu mắc phải chứ không phải bẩm sinh.

b/ Kháng đông Lupus và thiếu hụt FII mắc phải.

c/ Thiếu hụt vitamin K hoặc dùng thuốc đối kháng vitamin K như Warfarin.

d/ DOAC (hoặc NOAC) mặc dù không ức chế trực tiếp Thrombin bởi vì Thrombin Time (TT) bình thường.

e/ Bệnh đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC): có vẻ không phù hợp vì xét nghiệm công thức máu bình thường, Fibrinogen bình thường và TT không kéo dài.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm thêm xét nghiệm gì?

Bạn cần làm thêm FII, FV và FX. Đây là các yếu tố của con đường chung và thiếu hụt một trong các yếu tố này sẽ khiến PT và APTT kéo dài.

Sàng lọc kháng đông Lupus. Kháng đông Lupus có vẻ không nghĩ tới nhiều bởi vì nồng độ Phospholipid trong hầu hết các hoá chất xét nghiệm PT rất cao, vì vậy thông thường nó sẽ trung hoà hết kháng đông Lupus (nếu có) nên PT sẽ phải bình thường.

Xét nghiệm Mixtest cho thấy cả PT và APTT không trở về bình thường, do vậy có thể loại trừ thiếu vitamin K.

Câu hỏi 3: Bạn chẩn đoán là gì và tại sao?

Xét nghiệm FV là 0.3 IU/dL. Xét nghiệm PT và APTT trong xét nghiệm Mixtest không trở về bình thường, tình huống này có vẻ hợp lý với chẩn đoán có chất ức chế FV.

Câu hỏi 4: Bạn có yêu cầu xét nghiệm gì thêm không?

Bạn nên yêu cầu xét nghiệm Bethesda để định lượng nồng độ chất ức chế yếu tố V. Mặc dù xét nghiệm Bethesda kinh điển được phát triển để định lượng nồng độ chất ức chế yếu tố VIII, tuy nhiên ngày nay nó được sử dụng rộng rãi để định lượng nồng độ chất ức chế rất nhiều các yếu tố đông máu khác, cũng như theo dõi quá trình điều trị.

Chất ức chế FV hiếm gặp và thường được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng kháng sinh có chứa vòng β lactam. Chất ức chế thường biến mất sau khi ngừng sử dụng kháng sinh.

Các nguyên nhân khác có thể dẫn đến xuất hiện chất ức chế FV:

- a/ Bệnh tự miễn
- b/ Sử dụng các kháng sinh khác, ví dụ Streptomycin
- c/ Sử dụng chế phẩm FV bò có thể dẫn tới xuất hiện kháng thể kháng FV bò, sau đó phản ứng chéo với FV người được truyền vào.
- d/ Các bệnh ác tính.

Tóm tắt: Đây là trường hợp bệnh nhân có chất ức chế yếu tố V mắc phải thứ phát sau dùng Amoxicillin, một kháng sinh nhóm β lactam.

CASE 3

Một phụ nữ 23 tuổi tới khám bác sĩ gia đình vì rong kinh. Bác sĩ đã chỉ định các xét nghiệm công thức máu và đông máu cơ bản. Xét nghiệm công thức máu bình thường. Xét nghiệm đông máu cơ bản cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	34 s	11 – 14 s
APTT	82 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.6 g/L	1.5 – 4.0 g/L
Thrombin time	13 s	10 – 13 s

Câu hỏi 1: Bạn sẽ hỏi bệnh nhân thông tin gì để tìm hiểu bất thường này?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm thêm các xét nghiệm gì ở bệnh nhân này?

Người phụ nữ này là một người gốc Iran. Cha mẹ của cô là anh em họ gần (đời thứ 1).

Tiền sử gia đình đáng chú ý là bệnh nhân có một người anh trai chết cho xuất huyết não ngay sau sinh. Xét nghiệm PT và APTT trở về bình thường trong thử nghiệm trộn 50:50 huyết tương bệnh nhân với huyết tương bình thường (Mixtest).

Câu hỏi 3: Xét nghiệm yếu tố nào nên được thực hiện và tại sao?

Bạn yêu cầu xét nghiệm FII, V, X và FVIII. Kết quả FX là 17 IU/dL.

Câu hỏi 4: Bạn chẩn đoán là gì?

Câu hỏi 5: Có các xét nghiệm nào để định lượng yếu tố X?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ hỏi bệnh nhân thông tin gì để tìm hiểu bất thường này?

Điều quan trọng bạn cần hỏi là tiền sử kinh nguyệt và đặc biệt là vấn đề rong kinh chỉ trong thời gian gần đây hay đã có từ khi bắt đầu có kinh nguyệt. Rong kinh không có nghĩa là phải mất một lượng máu lớn. Các nghiên cứu ở Anh chỉ ra rằng đánh giá tình trạng rong kinh của cả bệnh nhân và bác sĩ rất chủ quan, và thường không tương xứng với lượng máu bị mất, do vậy nên sử dụng biểu đồ chảy máu để đánh giá tình trạng mất máu kinh nguyệt.

Tiền sử chảy máu (sử dụng ISTH BAT) có thể có giá trị.

Khi có các rối loạn chảy máu, việc xây dựng phả hệ gia đình là cần thiết.

Một tiền sử gia đình tỉ mỉ, đặc biệt chú trọng tới các mô hình di truyền và quan hệ huyết thống là quan trọng. Nhớ rằng, khi phân tích tiền sử gia đình luôn phải cân nhắc tình huống có thể không phải là quan hệ cha con ruột. Nguồn gốc dân tộc của bệnh nhân có thể có liên quan tới các bất thường di truyền lặn đặc trưng của một số dân tộc thiểu số.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm thêm các xét nghiệm gì ở bệnh nhân này?

Cần lặp lại xét nghiệm PT và APTT để khẳng định kết quả xét nghiệm là đúng. Xét nghiệm Mixtest, nếu âm tính có thể loại trừ chất ức chế đông máu. Cả PT và APTT đều kéo, gợi ý thiếu hụt yếu tố đông máu của con đường chung (FII,V,X) hoặc thiếu hụt nhiều yếu tố đông máu, ví dụ thiếu kết hợp FV và FVIII. Xét nghiệm Fibrinogen bình thường và xét nghiệm Thrombin time bình thường nên có thể loại trừ bệnh lý bất thường số lượng và chất lượng fibrinogen.

Cần nhắc sàng lọc kháng đông Lupus. Kháng đông Lupus dương tính kết hợp thiếu FII mắc phải có thể gây kéo dài cả PT và APTT.

Thiếu hụt vitamin K, dùng thuốc kháng vitamin K hoặc ngộ độc thuốc diệt chuột có thể ức chế vitamin K hoặc đột biến gen liên quan tới chuyển hoá vitamin K, ví dụ VKORCI, có thể gây nên các rối loạn đông máu như trên. Cũng rất hợp lý nếu bạn đánh giá chức năng gan của bệnh nhân.

Câu hỏi 3: Xét nghiệm yếu tố nào nên được thực hiện và tại sao?

Cả PT và APTT kéo dài, Mixtest nội sinh và ngoại sinh âm tính, do vậy cần:

- a/ Xét nghiệm yếu tố của con đường chung FII, FV, FX.
- b/ Xét nghiệm FVIII, để loại trừ loại thiếu hụt kết hợp cả FV và FVIII.
- c/ Xét nghiệm FIX- để loại trừ đột biến một trong các gen liên quan tới chuyển hoá vitamin K, ví dụ VKORCI. FII và FX là hai yếu tố phụ thuộc vitamin K trong khi FV không phụ thuộc vitamin K, do vậy xét nghiệm các yếu tố này cũng phần nào chỉ ra có bất thường liên quan tới vitamin K hay không?

Câu hỏi 4: Bạn chẩn đoán là gì?

Xét nghiệm FX \approx 17%. Bệnh nhân được chẩn đoán là thiếu yếu tố X nhẹ.

Câu hỏi 5: Có các xét nghiệm nào để định lượng yếu tố X?

Có 5 phương pháp định lượng yếu tố X hiện nay bao gồm:

- a/ Phương pháp dựa trên nền tảng PT
- b/ Phương pháp dựa trên nền tảng APTT
- c/ Xét nghiệm FX Chromogenic
- d/ Xét nghiệm Russell Viper Venom FX.
- e/ Xét nghiệm miễn dịch

Tóm tắt: Đây là trường hợp bệnh nhân nữ có cha mẹ là anh em họ gần, được chẩn đoán là thiếu FX thể nhẹ. Có thể là anh trai của bệnh nhân bị thiếu FX thể nặng (chết vì xuất huyết não sau sinh), là trường hợp đồng hợp tử đột biến gen F10.

CASE 4

Bệnh nhân nam 45 tuổi bị tắc tĩnh mạch sâu (DVT) phía trên đầu gối kéo dài tới tĩnh mạch chậu. Ông ta có tiền sử khoẻ mạnh và xét nghiệm công thức máu bình thường.

Dưới đây là kết quả xét nghiệm đông máu cơ bản trước khi bệnh nhân được dùng thuốc chống đông:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	14 s	11 – 14 s
APTT	>120 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	3.2 g/L	1.5 – 4.0 g/L
Thrombin time	13 s	10 – 13 s

Câu hỏi 1: Có thể chẩn đoán bệnh nhân này là gì?

Câu hỏi 2: Xét nghiệm Mixtest nội sinh âm tính. Bạn sẽ chỉ định xét nghiệm gì tiếp theo?

Câu hỏi 3: FXII: C <1 IU/dL (<0.01 IU/mL). Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Câu hỏi 1: Có thể chẩn đoán bệnh nhân này là gì?

APTT khá dài, trong khi PT, Fibrinogen và Thrombin Time bình thường. Tiền sử khoẻ mạnh của bệnh nhân gợi ý đây là một tình trạng bệnh mắc phải hoặc cũng có thể là thiếu yếu tố đông máu bẩm sinh, loại thiếu hụt không có biểu hiện chảy máu trên lâm sàng.

Các nguyên nhân có thể xảy ra:

- a/ Kháng đông Lupus, tuy nhiên thường APTT không kéo dài tới mức này.
- b/ Thiếu yếu tố FXII bẩm sinh. Khi APTT không đo được như trong trường hợp này mà bệnh nhân không hề có tiền sử chảy máu đáng lưu ý, thì thiếu hụt FXII là chẩn đoán nên nghĩ tới đầu tiên.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định xét nghiệm gì tiếp theo?

Xét nghiệm Mixtest nội sinh âm tính, có vẻ như có thể loại trừ kháng đông Lupus. Do vậy nên xem xét định lượng yếu tố XII.

Bệnh nhân không có tiền sử chảy máu, tuy nhiên trong thực hành lâm sàng cũng nên xét nghiệm FVIII, FIX, FXI, dù chúng ta dự đoán có thể chúng sẽ bình thường.

Câu hỏi 3: FXII: C <1 IU/dL (<0.01 IU/mL). Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Bệnh nhân được chẩn đoán thiếu hụt FXII. Mặc dù có thể gây kéo dài APTT, nhưng sẽ không có triệu chứng chảy máu trên lâm sàng. Theo dõi điều trị Heparin không phân đoạn ở bệnh nhân này không thể sử dụng xét nghiệm APTT nhưng có thể sử dụng xét nghiệm antiXa. Tuy nhiên trong thực hành lâm sàng, bệnh nhân này có thể sử dụng cả LMWH và sau đó là kháng đông đường uống như Warfarin hoặc xen kẽ DOAC.

Tóm tắt: Đây là trường hợp APTT kéo dài do thiếu yếu tố XII. Điều đặc biệt trong ca này là bệnh nhân không hề có tiền sử y tế nào đáng kể dù bệnh nhân đã 45 tuổi trong khi APTT không đo được.

CASE 5

Bé 10 ngày tuổi, trước đó bình thường. Trẻ được sinh tại nhà và ăn sữa mẹ. Cha mẹ bé phát hiện bé bất tỉnh và chảy máu ở miệng, lợi. Tiền sử đáng chú ý duy nhất là mẹ của bé bị băng huyết sau sinh và phải nhập viện cấp cứu.

Xét nghiệm đông máu cơ bản như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	102 s	11 – 14 s
APTT	>120 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	1.9 g/L	1.5 – 4.0 g/L

Câu hỏi 1: Chẩn đoán có thể là gì?

Câu hỏi 2: Bạn làm gì để khẳng định chẩn đoán này?

Câu hỏi 3: Tại sao lại xảy ra tình huống này?

Câu hỏi 1: Chẩn đoán có thể là gì?

Bất thường ở đây là PT và APTT đều kéo dài rõ rệt trong khi Fibrinogen bình thường. Tình trạng này có thể là bệnh lý bẩm sinh hoặc mắc phải, tuy nhiên sự bất thường đáng kể cả hai xét nghiệm PT và APTT trong khi trẻ không gặp biến chứng sản khoa nào cho thấy đây có vẻ giống một bệnh lý mắc phải. Trong bối cảnh trẻ chỉ 10 ngày tuổi, chẩn đoán thiếu hụt vitamin K có vẻ phù hợp nhất.

Câu hỏi 2: Bạn làm gì để khẳng định chẩn đoán này?

Định lượng các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K như FII, VII, IX, X và yếu tố không phụ thuộc vitamin K như yếu tố V và VIII là điều quan trọng để chẩn đoán bệnh.

Nồng độ các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K thường thấp sinh lý lúc mới sinh, nhưng trong trường hợp này nó sẽ phải rất thấp so với khoảng tham chiếu trong khi các yếu tố không phụ thuộc vitamin K được kỳ vọng là bình thường.

Bạn cũng có thể định lượng PIVKAs (Protein Induced by vitamin K Absence (hoặc chất đối kháng vitamin K)). Các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K được tổng hợp như một protein không chức năng và được chuyển đổi thành dạng có chức năng bởi γ -Glutamyl Carboxylase khi có mặt vitamin K, do vậy nếu nồng độ các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K không chức năng tăng cao trong tuần hoàn sẽ gây tăng nồng độ PIVKAs.

Câu hỏi 3: Tại sao lại xảy ra tình huống này?

Tiền sử gia đình cho thấy người mẹ có xuất huyết nặng sau sinh và cần phải nhập viện cấp cứu. Thông thường các trẻ sinh tại bệnh viện sẽ được chỉ định

bổ sung vitamin K ngay sau sinh, tuy nhiên bệnh nhân này lại được sinh tại nhà.

Nồng độ các yếu tố phụ thuộc vitamin K và các yếu tố kháng đông tự nhiên như Protein C, S, Z thường thấp sinh lý sau sinh. Các yếu tố gây nên tình trạng này là do:

a/ Giảm vận chuyển vitamin K từ bánh rau

b/ Dự trữ vitamin K thấp khi sinh

c/ Nồng độ vitamin K trong sữa mẹ thấp (không cao như trong sữa bò)

d/ Không hấp thu được vitamin K từ ruột của thai nhi, mặc dù trong thực tế chỉ một lượng nhỏ vitamin K được hấp thu từ ruột già bởi hệ vi khuẩn đường ruột, hầu hết vitamin K chúng ta cần đều có nguồn gốc từ chế độ ăn uống.

Hầu hết các sữa công thức của trẻ nhỏ đều có bổ sung vitamin K do vậy thiếu vitamin K chủ yếu xảy ra ở trẻ bú sữa mẹ hoàn toàn. Vị trí chảy máu thường gặp là chảy máu rốn, niêm mạc, đường tiêu hóa, vị trí cắt bao quy đầu và vị trí tiêm. Xuất huyết não không thường gặp nhưng là nguyên nhân chính gây tử vong và để lại di chứng lâu dài.

Các nguyên nhân khác bao gồm:

a/ Đông máu nội mạc rải rác trong lòng mạch (DIC) là hậu quả của nhiễm trùng. Trẻ em ở lứa tuổi này có thể diễn biến rất nhanh nếu bị nhiễm khuẩn nên tiền sử khỏe mạnh từ sau sinh không thể giúp loại trừ tình huống này. Fibrinogen thường thấp trong bệnh cảnh này, tuy nhiên mức Fibrinogen ở giới hạn bình thường thấp cũng không loại trừ được khả năng này.

b/ Thiếu yếu tố V, X, hoặc II, là các yếu tố của con đường chung.

c/ Thiếu hụt kết hợp yếu tố V và VIII. Trường hợp này PT và APTT thường không kéo dài như kết quả của bệnh nhân này vì FV và FVIII không biến mất hoàn toàn.

d/ Thiếu hụt bẩm sinh một trong các enzym tham gia gamma carboxyl hóa các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Sự thiếu hụt enzym này ngăn cản sự tạo thành dạng hoạt động của các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (tác dụng tương tự Warfarin) và xuất hiện lúc mới sinh, thường liên quan tới xuất huyết nội sọ. Tình huống này hiếm gặp nhưng phổ biến hơn ở các quốc gia có tình trạng kết hôn cận huyết.

Tóm tắt: Đây là trường hợp bé 10 ngày tuổi có PT và APTT kéo dài do thiếu vitamin K.

CASE 6

Bệnh nhân nữ 56 tuổi, được chẩn đoán nghi ngờ ung thư biểu mô ruột, nhập viện để phẫu thuật.

Xét nghiệm đông máu trước mổ cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	14 s	11 – 14 s
APTT	76 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.9 g/L	1.5 – 4.0 g/L

Không có tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình đáng chú ý nào được ghi nhận.

Câu hỏi 1: Bạn sẽ khai thác thêm thông tin gì?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm gì để tìm hiểu nguyên nhân APTT kéo dài?

Kết quả xét nghiệm cho thấy bệnh nhân có kháng đông Lupus. Bác sĩ ngoại khoa lo lắng APTT kéo dài có thể có nguy cơ chảy máu trong phẫu thuật.

Câu hỏi 3: Hãy đưa ra lời khuyên cho bác sĩ phẫu thuật?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ khai thác thêm thông tin gì?

Bạn nên tìm hiểu xem APTT kéo dài đã xảy ra trong quá khứ hay chưa? Có tiền sử bệnh lý rối loạn chảy máu không? Đánh giá tình trạng chảy máu rất quan trọng. Bạn cũng nên xây dựng một phả hệ gia đình.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm gì để tìm hiểu nguyên nhân APTT kéo dài?

Lặp lại xét nghiệm APTT để xác nhận rằng kết quả trên là đúng mà không phải là do ảnh hưởng của mẫu hoặc các yếu tố tiền phân tích.

Xét nghiệm Mixtest trộn 50:50 huyết tương bệnh nhân và huyết tương bình thường nên được thực hiện. Có hai khả năng có thể xảy ra:

a/ Nếu APTT của hỗn hợp Mix bình thường hoặc gần bình thường (khác biệt <4 s so với mẫu chứng) thì có vẻ như là tình huống thiếu hụt yếu tố đông máu. Xét nghiệm yếu tố đông máu nên được tiến hành sau đó. Hầu hết các labo xét nghiệm không thực hiện sàng lọc sự thiếu hụt HMWK hoặc Kallikrein khi tiếp cận chẩn đoán APTT kéo dài bởi vì các thiếu hụt này thường không liên quan tới xu hướng chảy máu trên lâm sàng. Tuy nhiên sẽ đầy đủ nếu các yếu tố này cũng được sàng lọc.

b/ Nếu APTT của hỗn hợp Mix không trở về bình thường thì có thể có kháng đông nội sinh như kháng đông Lupus hoặc chất ức chế yếu tố đông máu mắc phải. Nếu phát hiện sự có mặt của chất ức chế đông máu thì xét nghiệm SCT (Silica Clotting Time) và dRVVT (dilute Russell Viper Venom Time) nên được thực hiện để sàng lọc kháng đông Lupus. Các chất ức chế yếu tố đông máu riêng lẻ sẽ được đánh giá cho riêng từng yếu tố.

Câu hỏi 3: Hãy đưa ra lời khuyên cho bác sĩ phẫu thuật?

Nếu PT và số lượng tiểu cầu bình thường thì nguyên nhân chảy máu không phải do kháng đông Lupus và bệnh nhân sẽ không bị chảy máu do nguyên

nhân APTT kéo dài. Đôi khi, kháng đông Lupus có thể liên quan với giảm nồng độ yếu tố VIII và xét nghiệm FVIII sẽ giúp loại bỏ lo lắng này. Kháng đông Lupus có thể liên quan với tình trạng giảm FII tuy nhiên mức độ giảm (nếu có) cũng không có ý nghĩa vì PT bình thường. Bệnh nhân có kháng đông Lupus cũng có thể có giảm tiểu cầu, tuy nhiên các dữ liệu trên không cung cấp số lượng tiểu cầu là bao nhiêu. Do vậy, điều cần thiết là phải đánh giá xét nghiệm công thức máu. Nếu các xét nghiệm cho kết quả nồng độ các yếu tố đông máu bình thường thì bác sĩ phẫu thuật có thể yên tâm và bệnh nhân nên được điều trị dự phòng huyết khối (chẳng hạn như dùng Heparin trọng lượng phân tử thấp) để giảm nguy cơ huyết khối tĩnh mạch.

Tóm tắt: Đây là trường hợp APTT kéo dài do kháng đông Lupus.

CASE 7

Bệnh nhân nữ 23 tuổi mang thai 9 tuần, nhập viện do sảy thai.

Xét nghiệm đông máu như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	21 s	11 – 14 s
APTT	39 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	0.22 g/L	1.5 – 4.0 g/L
Thrombin Time	35 s	10 -13 s
Reptilase Time	43 s	11 – 14 s

Câu hỏi 1: Bạn nhận xét các kết quả trên?

Câu hỏi 2: Nên hỏi thêm thông tin gì?

Câu hỏi 3: Bạn sẽ làm thêm xét nghiệm gì?

Bạn lặp lại xét nghiệm và chắc chắn các kết quả xét nghiệm trên là đúng. Bố mẹ của bệnh nhân là anh em họ gần và bệnh nhân có tiền sử sảy thai nhiều lần. Fibrinogen Antigen là 4.6g/L, không có bằng chứng tiêu sợi huyết quá mức trên ROTEM.

Câu hỏi 4: Chẩn đoán là gì và lời khuyên của bạn cho lần mang thai tiếp theo của bệnh nhân?

Câu hỏi 1: Bạn nhận xét các kết quả trên?

PT và APTT đều kéo dài trong khi Fibrinogen giảm, TT và RT kéo dài.

Có thể giải thích các bất thường trên như sau:

a/ Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC) có tiêu thụ các yếu tố đông máu. Công thức máu (đặc biệt là số lượng tiểu cầu) không được cung cấp nhưng là vấn đề cơ bản, quan trọng cần được biết.

b/ Nếu xảy thai mà có xuất huyết nhiều, việc truyền máu số lượng lớn mà không cung cấp đủ yếu tố đông máu đã mất có thể tạo nên các kết quả tương tự như trên.

c/ Giảm hoặc mất chức năng Fibrinogen

d/ Tiêu sợi huyết quá mức có thể có các kết quả tương tự.

Câu hỏi 2: Nên hỏi thêm thông tin gì?

Bạn nên đánh giá tình trạng chảy máu để loại trừ các rối loạn chảy máu bẩm sinh có thể gây nên các rối loạn trên.

Bạn cũng nên xây dựng một phả hệ gia đình.

Câu hỏi 3: Bạn sẽ làm thêm xét nghiệm gì?

Bạn nên lặp lại các xét nghiệm trên.

Yêu cầu xét nghiệm ROTEM hoặc TEG để tìm bằng chứng tiêu sợi huyết quá mức sẽ có thể có giá trị.

Xét nghiệm kháng nguyên Fibrinogen (nếu có thể) sẽ có giá trị.

Câu hỏi 4: Chẩn đoán là gì và lời khuyên của bạn cho lần mang thai tiếp theo của bệnh nhân?

Tiền sử của bệnh nhân, tiền sử gia đình và kết quả xét nghiệm phù hợp với chẩn đoán Giảm hoặc mất chức năng Fibrinogen và kết luận này sẽ được khẳng định bằng phân tích gen Fibrinogen.

Các lần mang thai tiếp theo, bệnh nhân nên được bổ sung Fibrinogen trong quá trình mang thai bằng chế phẩm Fibrinogen cô đặc. Đừng quên sàng lọc các thành viên trong gia đình.

Tóm tắt: Đây là trường hợp xảy thai do giảm - mất chức năng Fibrinogen.

CASE 8

Bệnh nhân nữ 18 tuổi bị hội chứng thận hư, được nhập viện để sinh thiết thận. Xét nghiệm công thức máu cho số lượng tiểu cầu bình thường.

Xét nghiệm đông máu cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 – 14 s
APTT	35 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	3.8 g/L	1.5 – 4.0 g/L
Thrombin Time	23 s	10 -13 s
Reptilase Time	25 s	11 – 14 s

Câu hỏi 1: Kết quả trên được hiểu như thế nào?

Câu hỏi 2: Giải thích các kết quả trên?

Câu hỏi 3: Bạn đưa ra lời khuyên nào cho bác sĩ chuyên khoa thận về nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân và nên điều trị gì trước khi tiến hành sinh thiết thận?

Câu hỏi 1: Kết quả trên được hiểu như thế nào?

Thời gian Thrombin và thời gian Reptilase kéo dài, trong khi PT, APTT và Fibrinogen bình thường.

Câu hỏi 2: Giải thích các kết quả trên?

Trong bệnh cảnh hội chứng thận hư, kết quả đông máu như trên phù hợp với tình trạng giảm Albumin máu.

TT và RT kéo dài trong bệnh cảnh Albumin huyết thanh thấp được báo cáo lần đầu tiên trong hội chứng thận hư nhưng sau đó cũng được phát hiện ở bệnh nhân HIV.

Bạn có thể thêm Albumin vào mẫu bệnh phẩm huyết tương của bệnh nhân sau đó lặp lại các xét nghiệm trên để quan sát sự thay đổi của các xét nghiệm đông máu, nếu đúng như vậy thì rõ ràng Albumin thấp là nguyên nhân. Bạn cũng có thể truyền Albumin cho bệnh nhân sau đó lấy mẫu xét nghiệm sau truyền để xét nghiệm lại, xem TT và RT có trở về bình thường hay không (thường nó sẽ về bình thường).

Câu hỏi 3: Bạn đưa ra lời khuyên nào cho bác sĩ chuyên khoa thận về nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân và nên điều trị gì trước khi tiến hành sinh thiết thận?

Các bất thường này là mắc phải và thông thường ảnh hưởng tới bệnh nhân không phải là vấn đề chảy máu, xuất huyết mà thông thường là tăng nguy cơ huyết khối do rất nhiều các thay đổi của các yếu tố tiền đông máu và chất kháng đông tự nhiên. Thêm nữa là bệnh nhân có thể tăng ngưng tập tiểu cầu. Lời khuyên cho các bác sĩ chuyên khoa thận là không cần phải điều trị gì trước khi tiến hành sinh thiết thận.

TT và RT kéo dài là do mất chức năng Fibrinogen mắc phải.

Tóm tắt: Đây là trường hợp giảm Albumin máu gây kéo dài thời gian Thrombin và thời gian Reptilase.

CASE 9

Trẻ 3 tháng tuổi nhập viện, hôn mê. Hình ảnh CT-scan thấy hình ảnh chảy máu trong não. Xét nghiệm công thức máu bình thường.

Kết quả đông máu như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	14 s	11 – 14 s
APTT	32.8 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	3.1 g/L	1.5 – 4.0 g/L

Câu hỏi 1: Bạn nhận xét gì về kết quả trên?

Câu hỏi 2: Cần thu thập thêm thông tin gì của bệnh nhân?

Câu hỏi 3: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Bố mẹ của bệnh nhân là anh em họ gần. Tiền sử gia đình duy nhất đáng chú ý là họ có một con gái bị đột quy lúc 4 tháng tuổi, sau đó tử vong.

Sàng lọc yếu tố XIII cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả
Sàng lọc FXIII (5M urea)	Chứng: Không ly giải ở 24h Bệnh nhân: Ly giải ở 24h

Câu hỏi 4: Tóm tắt nguyên lý của xét nghiệm này. Kết quả như trên gợi ý điều gì?

Câu hỏi 5: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Nồng độ FXIII hoạt hóa đo bằng xét nghiệm Elisa <5 ng/mL phù hợp với chẩn đoán thiếu FXIII.

Câu hỏi 6: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Câu hỏi 1: Bạn nhận xét gì về kết quả trên?

Các xét nghiệm đông máu trên không có biểu hiện bất thường.

Câu hỏi 2: Cần thu thập thêm thông tin gì của bệnh nhân?

Xây dựng phá hệ gia đình là điều cần thiết.

Cần tìm hiểu tiền sử chảy máu ở cha mẹ bệnh nhân.

Có tiền sử gia đình nào đáng chú ý hay không.

Câu hỏi 3: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Trong bệnh cảnh của một trẻ xuất huyết não chưa rõ nguyên nhân mà xét nghiệm đông máu cơ bản bình thường, bạn nên sàng lọc FXIII. Xét nghiệm ROTEM hoặc TEG có thể có giá trị để đánh giá tổng thể tình trạng đông máu.

Bất thường chức năng tiểu cầu có thể là một nguyên nhân. Xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu ở trẻ lứa tuổi này có thể hơi khó thực hiện do cần một lượng mẫu lớn. Bạn cũng nên chỉ định xét nghiệm huyết đồ, phân tích glycoprotein màng tiểu cầu và xét nghiệm chức năng tiểu cầu bằng PFA-100 nên được thực hiện. ROTEM và TEG có thể có giá trị để tìm hiểu chi tiết hơn tình trạng đông máu và tiêu sợi huyết quá mức.

Một vấn đề cũng quan trọng cần để ý là các chấn thương không do tai nạn (Non-Accidental Injury).

Câu hỏi 4: Tóm tắt nguyên lý của xét nghiệm này. Kết quả như trên gợi ý điều gì?

FXIII bất thường, tăng ly giải cục máu đông ở 24h.

Trong xét nghiệm sàng lọc FXIII 5M, mẫu huyết tương bệnh nhân và mẫu chứng được làm đông bằng cách:

a/ Thêm một lượng dư canxi và ủ ở 37°C trong 30 phút hoặc

b/ Làm đông huyết tương với Thrombin và nước muối

Cục đông sau đó được lấy ra và đặt vào dung dịch 5M urea và ủ 24h ở nhiệt độ phòng hoặc 37°C. Nếu cục đông bị ly giải ở 24h thì gợi ý rằng thiếu FXIII và xét nghiệm định lượng FXIII nên được thực hiện. FXIII là một protein tạo mạng lưới bao bọc fibrin và nếu không có mạng lưới này thì cục đông sẽ dễ bị ly giải hơn.

Câu hỏi 5: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Bạn nên định lượng FXIII. Hầu hết các phòng xét nghiệm định lượng FXIII bằng Elisa. FXIII là một dị dimer gồm hai tiểu đơn vị A và B. Tiểu đơn vị A là phần hoạt động của phân tử và chức năng như một transglutamidase gắn kết giữa lysine của một chuỗi γ với phần glutamine còn lại của chuỗi γ còn lại để tạo thành mạng lưới fibrin – khi transglutaminase phản ứng sẽ giải phóng ammonia. FXIII được hoạt hóa bởi thrombin để tạo thành FXIIIa (dạng hoạt hóa). Gen quy định FXIII tiểu đơn vị A (F13A1) nằm trên nhiễm sắc thể số 6 (6p25-p24).

Tiểu đơn vị B không có enzym hoạt động và chức năng của nó là:

a/ Phân tử mang tiểu đơn vị A, ngăn cho nó không bị giáng hóa protein trong huyết tương.

b/ Gắn kết FXIII vào cục đông fibrin.

Gen quy định FXIII tiểu đơn vị B (F13B1) nằm trên nhiễm sắc thể số 1 (1q31-q32.1)

Nếu xét nghiệm FXIIIa giảm thì sau đó FXIIIb nên được thực hiện.

Nếu bạn nghi ngờ có sự thiếu hụt FXIII nhưng FXIIIa Elisa bình thường thì xét nghiệm chức năng FXIII nên được thực hiện.

Câu hỏi 6: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Bệnh nhân nhi này là trường hợp thiếu hụt FXIII và cần được điều trị cấp cứu bằng FXIII cô đặc để nâng nồng độ FXIII trong máu. Bệnh nhân cần được điều trị dự phòng lâu dài bằng FXIII cô đặc. Bố mẹ của bệnh nhân nên

được xét nghiệm FXIII, phân tích đột biến gen và họ nên được tư vấn hợp lý.

Phân tích gen của bệnh nhân cho kết quả đột biến đồng hợp tử gen F13A1.

Tóm tắt: Đây là trường hợp thiếu FXIII nặng do đột biến đồng hợp tử gen F13A1.

CASE 10

Bệnh nhân nam 53 tuổi nhập viện để mổ thoát vị bẹn. Anh ta có tiền sử chảy máu nhiều sau lần mổ thoát vị bẹn trước đây, bầm tím trên diện rộng sau mổ giãn tĩnh mạch và chảy máu kéo dài sau nhổ răng.

Xét nghiệm công thức máu bình thường, số lượng tiểu cầu và thể tích tiểu cầu (MPV) bình thường. Xét nghiệm huyết đồ được báo cáo là bình thường.

Xét nghiệm đông máu vòng đầu được thực hiện, cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 – 14 s
APTT	32 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.01 g/L	1.5 – 4.0 g/L
Thrombin Time	13 s	10 -13 s

Câu hỏi 1: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm nào?

Các xét nghiệm thêm sau đó có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
FVIII	0.29 IU/mL	0.45 – 1.49 IU/mL
VWF:Ag	0.15 IU/mL	0.48 – 1.50 IU/mL
VWF: RCo	0.16 IU/mL	0.50 – 1.50 IU/mL
VWF: CBA	0.16 IU/mL	0.50 – 1.50 IU/mL

Câu hỏi 2: Kết quả xét nghiệm trên gợi ý điều gì?

Câu hỏi 3: Tại sao bất thường này không gây biến đổi xét nghiệm đông máu vòng đầu?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm nào?

Tiền sử của bệnh nhân gợi ý một cách rõ ràng rằng bệnh nhân có rối loạn chảy máu do bất thường giai đoạn cầm máu ban đầu. Không có tiền sử về khối máu tụ trong cơ hoặc tụ máu khớp.

Các xét nghiệm sau sẽ có giá trị chẩn đoán:

- a/ Yếu tố von Willerbrand
- b/ FVIII Chromogenic
- c/ Xét nghiệm chức năng tiêu cầu
- d/ Tiền sử gia đình về các rối loạn chảy máu.

Câu hỏi 2: Kết quả xét nghiệm trên gợi ý điều gì?

Các kết quả xét nghiệm yếu tố thu được phù hợp với bệnh von Willerbrand type 1 và cũng phù hợp để giải thích các triệu chứng chảy máu trước đây của bệnh nhân.

Câu hỏi 3: Tại sao bất thường này không gây biến đổi xét nghiệm đông máu vòng đầu?

Xét nghiệm APTT thường chỉ nhạy với nồng độ FVIII mà không nhạy với nồng độ yếu tố VWF. Tuy nhiên nồng độ FVIII là 0.30 IU/mL thường vẫn sẽ cho kết quả APTT bình thường ở hầu hết các labo. FVIII cần thấp hơn nữa mới có thể kéo dài kết quả APTT. Độ nhạy của APTT với sự thiếu hụt yếu tố đông máu cũng rất khác nhau giữa các phòng xét nghiệm và phụ thuộc vào loại hóa chất cũng như thời gian ủ quy định trong quy trình.

Tiền sử của bệnh nhân là nền tảng quan trọng để chẩn đoán bệnh nhân này.

Tóm tắt: Đây là trường hợp bệnh Von Willebrand có giảm nồng độ FVIII và nồng độ yếu tố VWF nhưng APTT bình thường.

Phần 2: Bất thường yếu tố đông máu

CASE 11

Bệnh nhân nam 72 tuổi nhập viện vào khoa cấp cứu và chấn thương với tiền sử dễ bị bầm tím trong 2 tuần gần đây. Ông ta không sử dụng loại thuốc nào tại thời điểm nhập viện. Kết quả xét nghiệm đông máu vòng đầu có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	12 s	10.6 – 12.4 s
APTT	105 s	21 – 32 s
Fibrinogen (Clauss)	3.9 g/L	2 - 4 g/L

Câu hỏi 1: Chẩn đoán có thể là gì?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Kết quả xét nghiệm yếu tố có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
FVIII	0.23 IU/mL	0.45 – 1.49 IU/mL
FIX	1.18 IU/mL	0.50 – 1.51 IU/mL
FXI	1.01 IU/mL	0.50 – 1.50 IU/mL
FXII	1.67 IU/mL	0.45 – 1.49 IU/mL

Câu hỏi 3: Bạn cần làm thêm xét nghiệm gì?

Bạn làm thêm một số xét nghiệm và cho kết quả như sau:

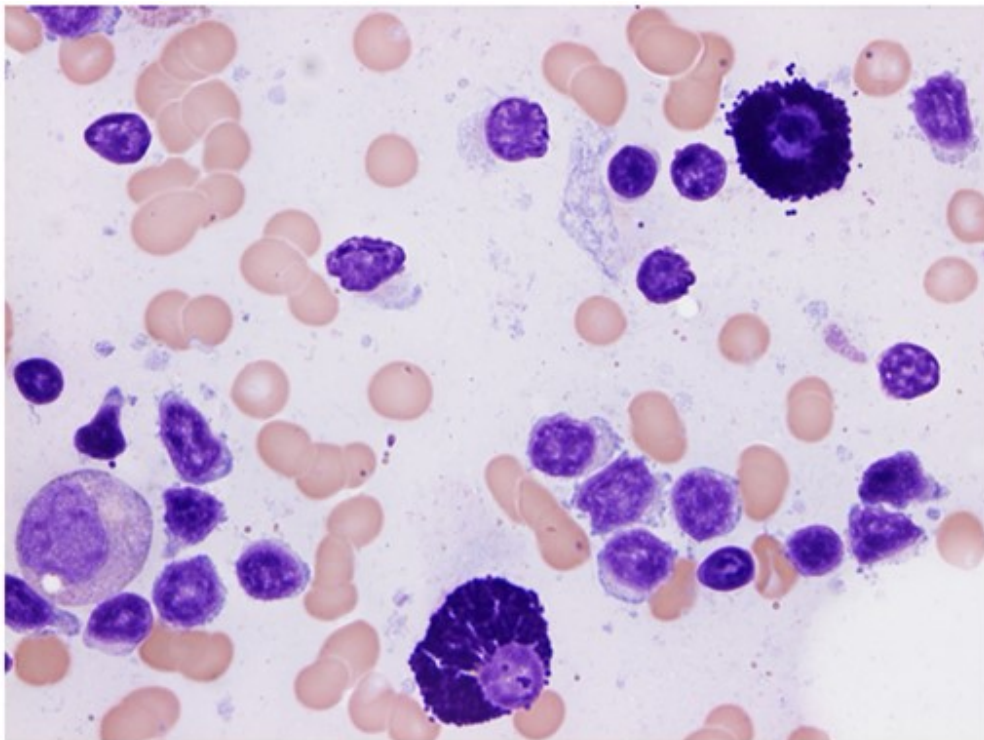
Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
VWF: Ag	0.21 IU/mL	0.48 – 1.55 IU/mL
VWF: Act	0.19 IU/mL	0.50 – 1.50 IU/mL

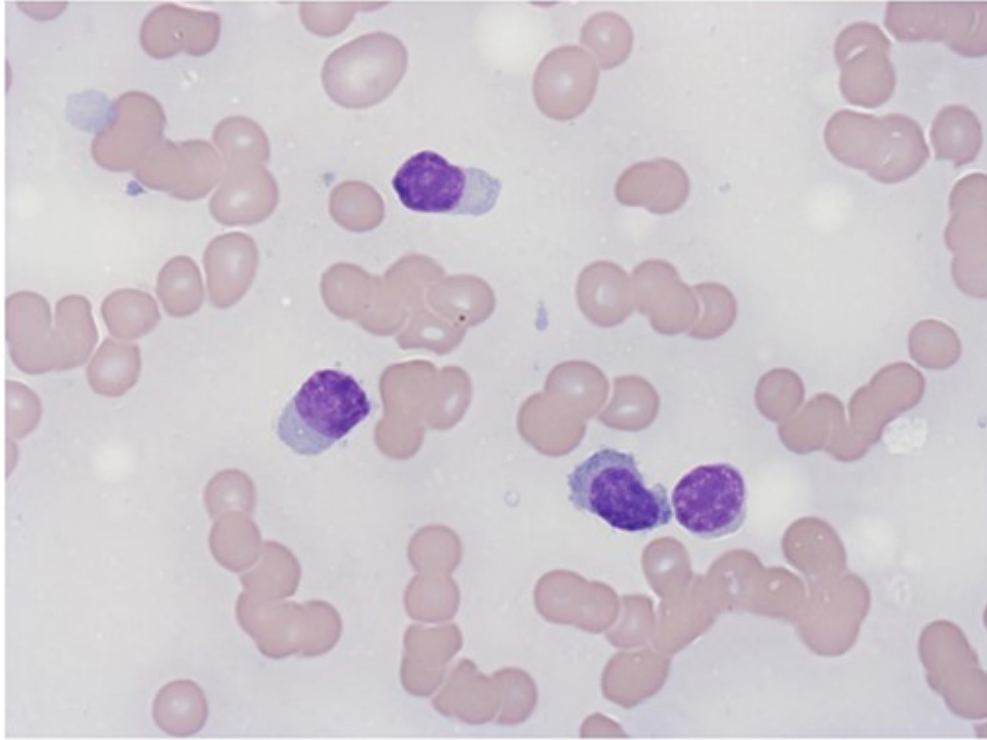
FVIII	0.19 IU/mL	0.45 – 1.49 IU/mL
Immunoglobulins	IgG: 4.2 g/L	6 -13 g/L
	IgM: 17.3 g/L	0.4 – 2.2 g/L
	IgA: 2.2 g/L	0.8 – 3.7 g/L
Điện di Protein	M Band (IgM 11.3 g/L)	-
Chức năng gan thận	Bình thường	-

Câu hỏi 4: Bây giờ chẩn đoán của bạn là gì?

Câu hỏi 5: Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Hình ảnh dưới đây lấy từ lam tủy đồ của bệnh nhân.





Câu hỏi 6: Những hình ảnh này nói lên điều gì và chẩn đoán của bạn là gì?

Câu hỏi 1: Chẩn đoán có thể là gì?

Tiền sử của bệnh nhân gợi ý rằng các triệu chứng mới xuất hiện trong thời gian gần đây do đó có thể loại trừ các bệnh rối loạn chảy máu di truyền. APTT kéo dài trong khi PT bình thường có thể gợi ý các thiếu hụt FVIII, IX, XI hoặc XII. Có vẻ như thiếu FVIII, chẳng hạn Hemophilia A mắc phải là thường gặp nhất, do vậy xét nghiệm FVIII là logic.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Bạn nên thực hiện xét nghiệm công thức máu để kiểm tra số lượng tiểu cầu. Bạn cũng nên sàng lọc kháng đông Lupus (SCT và dRVVT). Loại kháng đông này có thể gây vấn đề chảy máu ở một số bệnh nhân do có giảm tiểu cầu hoặc thiếu FII. Nó có thể gây kéo dài APTT. Chúng ta không được cung cấp số lượng tiểu cầu do vậy nguyên nhân giảm tiểu cầu vẫn có thể nghĩ đến. Xét nghiệm PT bình thường do vậy thiếu FII có vẻ không nghĩ tới.

Câu hỏi 3: Bạn cần làm thêm xét nghiệm gì?

Nồng độ FVIII giảm. Bạn nên lặp lại xét nghiệm này để có thể khẳng định chẩn đoán Hemophilia A mắc phải. Bạn cũng nên chỉ định xét nghiệm yếu tố vWF để loại trừ hoặc chẩn đoán hội chứng von Willebrand mắc phải (AVWS).

Nhớ rằng tiền sử của bệnh nhân không gợi ý tới các rối loạn di truyền bẩm sinh.

Câu hỏi 4: Bây giờ chẩn đoán của bạn là gì?

Chẩn đoán sẽ là hội chứng von Willebrand mắc phải (AVWS). Tên hội chứng này để phân biệt với bệnh von Willebrand bẩm sinh (VWD).

Câu hỏi 5: Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì?

IgM tăng. Điện di protein cho thấy chuỗi đơn (monoclonal band – M band) tăng (11.3 g/L), có thể là MGUS, lymphoma hoặc Waldenstroms macroglobulinaemia.

Câu hỏi 6: Những hình ảnh này nói lên điều gì và chẩn đoán của bạn là gì?

Hình ảnh tủy đồ thấy sự xâm lấn của tương bào (lymphoplasmacytoid) phù hợp với chẩn đoán Waldenstroms macroglobulinaemia.

Tóm tắt : Đây là trường hợp hội chứng Von Willebrand mắc phải (AVWS) thứ phát do IgM paraprotein trong Waldenstroms

CASE 12

Bệnh nhân nam 23 tuổi nhập viện khoa cấp cứu do ngã khi đang trượt ván. Tiền sử của bệnh nhân là Hemophilia B thể nhẹ (FIX:C 1.5 IU/dL) được chẩn đoán lúc 18 tháng tuổi.

Xét nghiệm của anh ta như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 – 14 s
APTT	32 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	3.4 g/L	2 – 4 g/L
Tiểu cầu	$228 \times 10^9/L$	$150 - 400 \times 10^9/L$
FIX	104 IU/dL	50 -151 IU/dL

Câu hỏi 1: Bạn giải thích kết quả trên như thế nào ?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Câu hỏi 1: Bạn giải thích kết quả trên như thế nào ?

APTT bình thường và nồng độ FIX bình thường không ủng hộ cho chẩn đoán Hemophilia B thể nhẹ.

Vì vậy có thể giải thích như sau :

a/ Có lỗi xảy ra ở chẩn đoán ban đầu – thường thì không thể. Các trường hợp có mức FIX thấp nói chung nên được lặp lại xét nghiệm trên mẫu huyết tương tươi.

b/ Hemophilia B Leyden

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Lặp lại xét nghiệm FIX và phân tích gen F9.

Phân tích gen F9 cho thấy đột biến điểm T >A ở vị trí -49 (c.-49T>A HGVS) gây mất gắn kết với yếu tố phiên mã – Hepatocyte Nuclear Factor (HNF4 α)).

Hemophilia B Leyden là một dạng Hemophilia B hiếm gặp trong đó có đột biến ở cùng promoter của gen F9 dẫn đến FIX giảm thấp ở trẻ sơ sinh nhưng tới tuổi dậy thì thì FIX trở về bình thường như trường hợp này.

Vùng promoter của gen F9 (condons -50 đến -18) chứa vị trí gắn của 3 yếu tố phiên mã, đột biến vùng này dẫn đến kiểu hình Hemophilia B Leyden. Ba yếu tố phiên mã đó là :

a/ Hepatocyte Nuclear Factor 4 α (HNF4 α) gắn tại vị trí codon -49 (-20 theo cách đánh số Legacy)

b/ Protein gắn tăng cường CCAAT từ (C/EBP α), gắn tại codon -19 (+10 theo cách đánh số Legacy)

c/ Một yếu tố phiên mã mới được xác định ONECUT1 (cũng được gọi là HNF6) và liên quan với ONECUT2 có trung tâm gắn xung quanh codon -35 và codon 34 (+5 và +6 theo cách đánh số Legacy)

Việc đánh số các codon và amino-acids trên gen F9 như sau :

a/ Số HGVS (được khuyến nghị). Codon +1 mã hoá cho amino acid đầu tiên của 46 peptide/propeptide tín hiệu còn lại.

b/ Số Legacy (không còn được khuyến nghị sử dụng nhưng nhiều ấn phẩm cũ sử dụng kiểu đánh số này). Codon +1 là amino acid đầu tiên của protein hoàn chỉnh và nó tương đương với codon + 47 trong hệ đánh số HGVS.

FIX bao gồm một protein 416- residue chứa chuỗi trình tự 46 phân tử bao gồm một chuỗi tín hiệu và một tiền chuỗi mã hoá cho protein hoàn thiện lưu hành trong huyết tương.

Peptide tín hiệu: mã hoá bởi phần 1 -28

Tiền peptid : mã hoá bởi phần 29 -46

Protein hoàn thiện : mã hoá bởi phần 47 -461

Tóm tắt : Đây là trường hợp Hemophilia B Leyden do đột biến điểm trong vị trí gắn của yếu tố phiên mã HNF4 α .

CASE 13

Bệnh nhân nam 67 tuổi được chẩn đoán Hemophilia A thể nhẹ (FVIII :C là 15IU/dL) năm 1973. Ông ta có chỉ định cắt túi mật và được xét nghiệm lại FVIII.

Kết quả xét nghiệm như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 – 14 s
APTT	33 s	23 – 35 s
FVIII 1973	15 IU/dL	50 – 149IU/dL
FVIII 2017	40 IU/dL	50 – 149IU/dL

Câu hỏi 1 : Bạn giải thích các kết quả trên như thế nào ?

Câu hỏi 2 : Bạn sẽ làm thêm xét nghiệm gì để chẩn đoán trường hợp này ?

Bạn lặp lại và chỉ định thêm một số xét nghiệm cho kết quả như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
1-stage FVIII	32 IU/dL	50 – 149IU/dL
Chromogenic FVIII	14 IU/dL	50 – 149IU/dL
FV	55 IU/dL	50 – 149IU/dL
vWF:Ag	72 IU/dL	50 – 149IU/dL
vWF:Act	78 IU/dL	50 – 149IU/dL
Phân tích đột biến gen F8	p.Arg550His	-

Câu hỏi 3 : Bạn cần thêm xét nghiệm gì để chẩn đoán ?

Câu hỏi 4 : Bạn sẽ kiểm soát bệnh nhân này thế nào trong phẫu thuật ?

Câu hỏi 1: Bạn giải thích các kết quả trên như thế nào ?

Xét nghiệm FVIII năm 1973 có thể là xét nghiệm FVIII 2 giai đoạn (2-stage FVIII assay) trong khi năm 2017 hầu hết các phòng xét nghiệm sử dụng xét nghiệm FVIII 1 giai đoạn (1-stage FVIII assay). Một vấn đề cần xem xét có thể là có sai sót trong chẩn đoán năm 1975 và do đó cần yêu cầu thêm các xét nghiệm để tìm hiểu sự khác biệt chi tiết hơn.

Câu hỏi 2 : Bạn sẽ làm thêm xét nghiệm gì để chẩn đoán trường hợp này ?

Để đánh giá sự khác biệt kết quả như trên, bạn nên :

a/ Lặp lại xét nghiệm FVIII 1-stage

b/ Xét nghiệm yếu tố von Willebrand – có vẻ không giống bệnh VWD nhưng FVIII tăng theo tuổi và trong pha viêm cấp. Vì vậy FVIII bình thường ở năm 2017 có thể không phản ánh mức FVIII nền của bệnh nhân. Nhớ rằng APTT bình bình thường và xét nghiệm FVIII giảm không loại trừ được bệnh VWD. Nếu bạn nghi ngờ trường hợp bệnh von Willebrand, bạn phải xét nghiệm yếu tố VWF kháng nguyên và hoạt tính.

c/ Bạn nên xét nghiệm FVIII Chromogenic. Ở hầu hết các phòng xét nghiệm hiện nay, FVIII chromogenic đã thay thế FVIII 2-stage.

d/ Bạn cũng nên kiểm tra nồng độ FV để loại trừ chẩn đoán giảm kết hợp FV và FVIII mặc dù PT và APTT bình thường.

e/ Phân tích đột biến gen F8: Phân tích đột biến gen F8 có thể có giá trị vì nó có thể xác định đột biến liên quan tới sự khác biệt giữa kết quả FVIII 1-stage/ 2-stage và chromogenic FVIII.

Tất nhiên cũng rất quan trọng là bạn phải tìm hiểu tiền sử chảy máu của bệnh nhân.

Câu hỏi 3 : Bạn cần thêm xét nghiệm gì để chẩn đoán ?

Lập lại xét nghiệm FVIII nhiều phương pháp và bạn thấy có sự khác biệt kết quả FVIII giữa 2 phương pháp 1-stage và phương pháp Chromogenic, cộng với đột biến hemizygous missense ở gen F8 và điều này đã được xác nhận trong các báo cáo là gây nên sự khác biệt kết quả FVIII ở các phương pháp xét nghiệm khác nhau.

Nói chung, xét nghiệm FVIII chromogenic phù hợp hơn với dạng chảy máu này.

Câu 4 : Bạn sẽ kiểm soát bệnh nhân này thế nào trong phẫu thuật ?

Bệnh nhân này cần tăng nồng độ FVIII trước và sau phẫu thuật. DDAVP chống chỉ định ở bệnh nhân lứa tuổi này.

Tóm tắt : Đây là trường hợp có sự khác biệt kết quả FVIII giữa các phương pháp xét nghiệm do sự có mặt của đột biến hemizygous p.Arg 550His trên gen F8.

CASE 14

Bệnh nhân nam 44 tuổi, sàng lọc xét nghiệm đông máu trước phẫu thuật có APTT kéo dài, FVIII ở mức 35 IU/dL. Anh ta được bác sĩ phẫu thuật tư vấn rằng anh ta bị Hemophilia A thể nhẹ và cần được điều trị để tăng nồng độ FVIII trước phẫu thuật cắt túi mật.

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 – 14 s
APTT	42 s	21 – 32 s
Fibrinogen (Clauss)	3.9 g/L	2 – 4 g/L
1-stage FVIII	35 IU/dL	50 – 149IU/dL

Câu hỏi 1: Bạn cần thêm thông tin gì ở bệnh nhân này và bạn sẽ yêu cầu thêm xét nghiệm gì ?

Không có tiền sử gia đình hoặc tiền sử của bệnh nhân gợi ý các rối loạn chảy máu. Đánh giá điểm chảy máu theo ISTH của bệnh nhân là -1. Anh ta đã có một số vấn đề y tế cần tới hoạt động của hệ thống đông cầm máu tuy nhiên không có tình trạng chảy máu nào được báo cáo.

Các xét nghiệm thêm cho kết quả như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 – 14 s
APTT	42 s	21 – 32 s
Fibrinogen (Clauss)	3.9 g/L	2 – 4 g/L
1-stage FVIII	37 IU/dL	50 – 149 IU/dL
Chromogenic FVIII	102 IU/dL	45 – 149IU/dL
vWF:Ag	94 IU/dL	50 – 150 IU/dL
vWF:Act	97 IU/dL	50 – 150 IU/dL
Phân tích đột biến gen F8	p.Tyr365Cys	-

Câu hỏi 2 : Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Câu hỏi 3: Bạn sẽ kiểm soát bệnh nhân này như thế nào trong cuộc phẫu thuật?

Câu hỏi 1 : Bạn cần thêm thông tin gì ở bệnh nhân này và bạn sẽ yêu cầu thêm xét nghiệm gì ?

APTT kéo dài có vẻ như là kết quả do FVIII giảm tuy nhiên các yếu tố đông máu nội sinh khác cũng nên được kiểm tra như yếu tố IX, XI và XII. Kết quả PT bình thường do đó không nghĩ tới các thiếu hụt yếu tố II, V, X. Phụ thuộc vào mức độ nhạy của xét nghiệm trong từng phòng xét nghiệm, PT và APTT có thể bình thường nếu nồng độ các yếu tố > 30 IU/dL.

Tiền sử chảy máu cũng rất quan trọng để xem xét tác động của việc giảm FVIII.

Trong bệnh cảnh giảm FVIII, xét nghiệm này nên được lặp lại và xét nghiệm thêm yếu tố VWF. Bởi vì đây là lần đầu tiên bệnh nhân được chẩn đoán nên cần thiết phải xét nghiệm FVIII bằng phương pháp 2-stage assay hoặc chromogenic FVIII. Thêm nữa, phân tích đột biến gen F8 cũng nên được thực hiện nếu nồng độ FVIII giảm.

Câu hỏi 2 : Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Không có tiền sử chảy máu nào đáng chú ý do đo có thể là kết quả FVIII 1-stage có nhầm lẫn. Xét nghiệm VWF bình thường.

Lặp lại xét nghiệm FVIII 1-stage thấy nồng độ FVIII vẫn giảm tuy nhiên kết quả FVIII ở xét nghiệm Chromogenic bình thường.

Phân tích đột biến gen F8 xác nhận có đột biến hemizygous p.Tyr365Cys. Đột biến này đã được báo cáo là có liên quan tới sự khác nhau của kết quả FVIII nếu đo ở các phương pháp khác nhau. Trong thực hành, kết quả FVIII bằng phương pháp Chromogenic hoặc 2-stage phù hợp với dạng chảy máu này.

Câu hỏi 3: Bạn sẽ kiểm soát bệnh nhân này như thế nào trong cuộc phẫu thuật?

Đây là trường hợp bệnh nhân có kết quả FVIII khác nhau giữa các phương pháp xét nghiệm do đột biến p.Tyr365Cys. Không cần phải điều trị gì trước phẫu thuật.

Điều quan trọng là bệnh nhân nhận thức được tình trạng của mình để tránh các vấn đề trong tương lai.

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán các rối loạn chảy máu liên quan đến FVIII cần được thực hiện xét nghiệm bằng cả 2 phương pháp là 2-stage FVIII và chromogenic FVIII. Hơn nữa, phân tích đột biến gen nếu nồng độ FVIII thấp để khẳng định là cần thiết.

Tóm lại : Đây là trường hợp có sự khác biệt kết quả FVIII do đột biến hemizygous F8 p.Tyr365Cys.

CASE 15

Bé trai 6 tuần tuổi được phát hiện bất tỉnh tại nhà. Bệnh nhân được đưa vào bệnh viện và thăm khám cho thấy hình ảnh chảy máu lớn trong não. Một loạt các xét nghiệm được thực hiện, có kết quả như sau. Kết quả công thức máu được báo cáo là bình thường.

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	14 s	11 – 14 s
APTT	35 s	28 – 34.5 s
Fibrinogen (Clauss)	3.5 g/L	1.9 – 3.7 g/L

Câu hỏi 1 : Thông tin gì thêm sẽ hữu ích cho chẩn đoán và bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Kết quả sàng lọc yếu tố XIII như sau :

5M Urea FXIII	Bệnh nhân: Ly giải hoàn toàn ở 24h
	Mẫu chứng: Không ly giải ở 24h

Câu hỏi 2 : Bạn cần thêm xét nghiệm gì ?

Câu hỏi 3 : Độ nhạy của xét nghiệm sàng lọc FXIII ?

Câu hỏi 1 : Thông tin gì thêm sẽ hữu ích cho chẩn đoán và bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Thông tin về tiền sử cần được tìm hiểu như vấn đề chảy máu lúc sinh, tiền sử gia đình và phá hệ gia đình cũng cần được xây dựng.

Các xét nghiệm cần thêm bao gồm :

a/ Xét nghiệm chức năng tiểu cầu. Để lấy được một lượng máu đủ cho xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu ở lứa tuổi này có thể khó khăn, nhưng xét nghiệm tế bào dòng chảy để phát hiện glycoprotein màng tiểu cầu sẽ hữu ích tương tự như xét nghiệm trên PFA-100.

b/ Nồng độ FVIII, IX, VWF. Bệnh nhân có nồng độ FVIII, IX giảm nhẹ có thể có APTT bình thường tuy nhiên vẫn có thể bị chảy máu não sau các chấn thương nhỏ ở vùng đầu.

c/ Trong tình huống này, xét nghiệm FXIII là cần thiết. Nhớ rằng PT và APTT có thể bình thường trong trường hợp thiếu FXIII.

d/ Bạn phải xem xét các chấn thương không do tai nạn (NAI) :

Bầm tím ở trẻ em không có rối loạn chảy máu bẩm sinh tăng theo giai đoạn phát triển vận động, nhưng không thường gặp ở trẻ lứa tuổi chưa tự đi đứng được nếu trẻ không bị bạo hành thể chất.

Ở trẻ em không có rối loạn chảy máu bẩm sinh, hiếm khi có các bầm tím trên tai, mắt, cổ và cơ quan sinh dục (ở tất các lứa tuổi).

Câu hỏi 2: Bạn cần thêm xét nghiệm gì ?

Xét nghiệm sàng lọc rất gợi ý khả năng thiếu hụt FXIII, đó là tình trạng tăng ly giải cục máu đông do thiếu mạng lưới bao bọc cục đông fibrin. Trong tình huống này, bạn nên yêu cầu xét nghiệm định lượng yếu tố FXIII. Hầu hết các phòng xét nghiệm thực hiện xét nghiệm ELISA FXIIIa và nếu bắt

thường thì sẽ làm thêm FXIIIB. Một số phòng xét nghiệm có thể thực hiện xét nghiệm chức năng FXIII.

Mẫu cũng có thể nên được gửi đi để thực hiện phân tích gen FXIII. FXIII là một heterodimer gồm 2 tiểu đơn vị A và B. Hai tiểu đơn vị này được mã hoá trên các gen khác nhau – *F13A1* và *F13B1*.

Câu hỏi 3: Độ nhạy của xét nghiệm sàng lọc FXIII ?

Xét nghiệm sàng lọc FXIII có thể không nhạy với sự thiếu hụt FXIII nếu nồng độ FXIII >10U/dL.

Ở đứa trẻ này, xét nghiệm ELISA FXIII cho kết quả <5 U/dL (khoảng tham chiếu là 60 -130U/dL) phù hợp với chẩn đoán thiếu FXIII nặng. Bệnh nhân có tiền sử chảy máu rốn sau sinh và cha mẹ cũng có tiền sử liên quan.

Tóm tắt : Đây là trường hợp chảy máu nội sọ do thiếu hụt FXIII.

CASE 16

Bệnh nhân nam 4 tuổi có rất nhiều vấn đề phát triển, được đưa tới bác sĩ nhi khoa để tìm hiểu các rối loạn chảy máu tiềm ẩn. Cậu bé có thời gian dài dễ bị bầm tím và chảy máu sau phẫu thuật nhỏ vùng tai mũi họng. Không có tiền sử gia đình nào được ghi nhận. Bệnh nhân được theo dõi bởi bác sĩ nhi khoa vì rất nhiều các bất thường bẩm sinh và chậm phát triển.

Kết quả xét nghiệm như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	48 s	11 – 14 s
APTT	39 s	28 – 34.5 s
Fibrinogen (Clauss)	3.9 g/L	1.9 – 3.7 g/L
Thrombin Time	14 s	12 – 14 s

Câu hỏi 1 : Trên cơ sở các kết quả xét nghiệm trên, bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Kết quả của các xét nghiệm yếu tố như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
Factor II	103 IU/dL	70 – 130 IU/dL
Factor V	98 IU/dL	75 – 155 IU/dL
Factor VII	34 IU/dL	70 – 130 IU/dL
Factor VIII	167 IU/dL	75 – 155 IU/dL
Factor IX	99 IU/dL	75 – 155 IU/dL
Factor X	32 IU/dL	70 – 130 IU/dL
Factor XI	86 IU/dL	75 – 155 IU/dL

Câu hỏi 2 : Bạn giải thích các bất thường này như thế nào ?

Câu hỏi 3 : Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Câu hỏi 1: Trên cơ sở các kết quả xét nghiệm trên, bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Cả 2 xét nghiệm PT và APTT đều kéo dài với Fibrinogen và Thrombin time bình thường, có thể giải thích vấn đề này như sau :

a/ Thiếu vitamin K hoặc đột biến một trong các gen mã hoá cho các protein liên quan tới chuyển hoá vitamin K.

b/ Thiếu hụt một yếu tố riêng lẻ của con đường đông máu chung như yếu tố II, V, IX.

c/ Thiếu hụt nhiều yếu tố đông máu, ví dụ thiếu hụt FV và FVIII hoặc thiếu hụt FVII và FX.

Câu hỏi 2 : Bạn giải thích các bất thường này như thế nào ?

Kết quả yếu tố cho thấy FVII và FX giảm. Gen quy định cho cả 2 protein này nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể số 13 (13q34). Đột biến mất đoạn ở vùng này liên quan đến nhiều các bất thường bẩm sinh cộng với tình trạng giảm yếu tố VII và yếu tố X. Trên thực tế, các gen này ban đầu được xác định trên nhiễm sắc thể số 13 là do phân tích di truyền ở các gia đình có thiếu hụt yếu tố VII và yếu tố X.

Thiếu hụt vitamin K hoặc đột biến bẩm sinh liên ảnh hưởng tới chuyển hoá vitamin K được loại trừ bởi xét nghiệm FII và FIX bình thường, cả 2 yếu tố này đều là các yếu tố phụ thuộc vitamin K.

Câu hỏi 3: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Phân tích nhiễm sắc thể nên được thực hiện.

Kết quả phân tích nhiễm sắc thể sau đó chỉ ra đột biến mất đoạn trên cánh dài nhiễm sắc thể số 13 (13q14).

Tóm tắt: Đây là trường hợp thiếu hụt kết hợp yếu tố VII và yếu tố X do đột biến mất đoạn trên cánh dài nhiễm sắc thể số 13 (13q34).

CASE 17

Bệnh nhân nữ 23 tuổi, người gốc Iran tới khám bác sĩ gia đình do rong kinh. Bác sĩ yêu cầu xét nghiệm đông máu và kết quả như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	34 s	11 – 14 s
APTT	82 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.9 g/L	1.5 – 4.0 g/L
Thrombin Time	13 s	10 – 13 s

Câu hỏi 1 : Bạn sẽ tiến hành các thăm khám gì thêm ở bệnh nhân này ?

Bạn yêu cầu xét nghiệm FV và FVIII, có kết quả FV là 22 IU/dL và FVIII là 23 IU/dL.

Câu hỏi 2: Rối loạn đông máu này là gì ?

Câu hỏi 3: Cơ sở di truyền của rối loạn này là gì ?

Câu hỏi 4: Bạn làm gì để kiểm soát vấn đề rong kinh ở bệnh nhân này ?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ tiến hành các thăm khám gì thêm ở bệnh nhân này ?

Cả PT và APTT đều kéo dài với Fibrinogen và Thrombin time bình thường, có thể có các nguyên nhân sau :

a/ Thiếu vitamin K dù có vẻ không có khả năng nhiều lắm vì tiền sử rong kinh gợi ý một vấn đề đã kéo dài. Tuy nhiên cũng có thể là có đột biến gen liên quan tới con đường chuyển hoá vitamin K.

b/ Thiếu hụt một trong các yếu tố riêng lẻ của con đường đông máu chung.

c/ Thiếu hụt kết hợp nhiều yếu tố đông máu ví dụ như thiếu FV và FVIII hoặc FVII và FX.

Bạn nên tìm hiểu tiền sử chảy máu của bệnh nhân và xây dựng phả hệ gia đình. Nguồn gốc dân tộc ở bệnh nhân này có nhiều khả năng sẽ có kết hôn cận huyết và do đó có thể có các rối loạn yếu tố đông máu di truyền lặn.

Bệnh nhân nên được khám bởi bác sĩ phụ khoa để loại trừ các nguyên nhân rong kinh khác.

Câu hỏi 2: Rối loạn đông máu này là gì ?

Chẩn đoán là thiếu hụt kết hợp FV và FVIII. Đây là rối loạn di truyền lặn bẩm sinh trong đó có giảm hoạt tính cả yếu tố V và yếu tố VIII do bất thường trong protein Lectin Mannose Binding Protein 1 (LMAN 1) hoặc Protein 2 gây thiếu hụt nhiều yếu tố đông (Coagulation Factor Deficiency Protein 2 – MCFD2).

Biểu hiện kiểu hình có thể nhẹ hoặc biểu hiện ở giai đoạn muộn của cuộc đời.

Nếu một bệnh nhân có FV giảm thì FVIII nên được xét nghiệm, điều này rất quan trọng.

Câu hỏi 3: Cơ sở di truyền của rối loạn này là gì ?

Bất thường 2 gen được xác định là nguyên nhân gây ra thiếu hụt kết hợp FV và FVIII – *LMAN 1* và *MCFD2* ; các gen này nên được phân tích nếu nghi ngờ rối loạn thiếu hụt kết hợp FV và FVIII.

Câu hỏi 4: Bạn làm gì để kiểm soát vấn đề rong kinh ở bệnh nhân này ?

Hầu hết các trường hợp như bệnh nhân này sẽ đáp ứng với viên tránh thai kết hợp (COCP) hoặc Tranexamic acid. Ở một số phụ nữ, vòng tránh thai giải phóng Progesterone có thể giúp điều trị.

Hầu hết các trường hợp không cần điều trị thay thế FV và FVIII. Tuy nhiên trong trường hợp cần sử dụng yếu tố thay thế thì chỉ cần sử dụng huyết tương có FV và khuyến cáo là sử dụng Solvent Detergent Treated FFP (SD-FFP). Có thể sẽ không đủ nếu chỉ truyền thay thế FVIII bởi vì nửa đời sống của FVIII ngắn hơn FV do đó có thể phải bổ sung thêm FVIII tái tổ hợp.

Phân tích đột biến xác nhận có đồng hợp tử *LMAN 1* p.780delT ở bệnh nhân này.

Tóm tắt : Đây là trường hợp thiếu hụt kết hợp FV và FVIII do đột biến đồng hợp tử *LMAN 1*.

CASE 18

Bệnh nhân nam 23 tuổi được chẩn đoán Hemophilia A thể nhẹ (FVIII:C 12 IU/dL) phát hiện khi chảy máu kéo dài sau nhổ răng. Bệnh nhân còn cần được phẫu thuật nha khoa và bạn quyết định điều trị cho bệnh nhân với DDAVP và Tranexamin acid.

Câu hỏi 1: Cơ chế hoạt động của DDAVP và Tranexamic acid.

Câu hỏi 2 : Tác dụng không mong muốn của DDAVP là gì và bạn làm thế nào để hạn chế tối thiểu các tác dụng không mong muốn này ?

Bệnh nhân được điều trị DDAVP và 1h sau điều trị DDAVP, nồng độ FVIII:C là 89 IU/dL. Bệnh nhân được quyết định phẫu thuật và không có gì bất ổn xảy ra trong mổ. Tuy nhiên sau phẫu thuật 4 giờ bệnh nhân có chảy máu từ nơi nhổ răng và xét nghiệm yếu tố VIII lúc này là 14 IU/dL.

Câu hỏi 3: Bạn bình luận gì về trường hợp này ?

Câu hỏi 4: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì để tìm hiểu chi tiết hơn ca bệnh này ?

Câu hỏi 1: Cơ chế hoạt động của DDAVP và Tranexamic acid?

Tranexamic acid (TA) là dẫn xuất Lysine tổng hợp, ức chế cạnh tranh sự hoạt hoá Plasminogen thành Plasmin bằng cách gắn ái lực cao và chiếm chỗ vị trí gắn Lysine trên plasminogen.

Tranexamin acid được bài tiết theo nước tiểu và chống chỉ định ở các bệnh nhân có tiểu máu. Tranexamin acid có thời gian bán thải khoảng 3,1 giờ. Nó được so sánh là hiệu quả gấp 8-10 lần so với EACA.

Câu hỏi 2 : Tác dụng không mong muốn của DDAVP là gì và bạn làm thế nào để hạn chế tối thiểu các tác dụng không mong muốn này ?

DDAVP là một chất tương tự vasopressin tổng hợp, tác dụng chủ yếu lên thụ thể V2 và do đó, phụ thuộc vào liều dùng, làm tăng giải phóng FVIII và yếu tố VWF từ tế bào nội mô. Bởi vì tác động chủ yếu trên thụ thể V2 so với thụ thể V1, do vậy nó kích hoạt hệ thống tín hiệu nội bào khác, thiếu đặc tính co mạch và uterotonic của Vasopressin. DDAVP cũng gây tiết T-PA từ tế bào nội mô và do đó thường phải cho Tranexamic acid để hạn chế điều này.

DDAVP là một nonapeptide chống bài niệu mạnh và giữ nước dẫn tới giảm natri máu, đây được coi là tác dụng phụ. Vì lý do này, DDAVP không nên được chỉ định nhiều hơn 1 lần trong 24h và lượng dịch nên được giới hạn dưới 1,5 lít trong 24h. Nếu có kế hoạch sử dụng DDAVP thường xuyên thì theo dõi điện giải đồ là cần thiết.

DDAVP không phù hợp sử dụng ở trẻ em nhỏ hơn 2 tuổi hoặc người lớn trên 60 tuổi.

Hiệu quả của DDAVP cũng có thể giảm dần ở các liều lặp lại – do vậy lượng FVIII và VWF tiết ra từ tế bào nội mô có thể bị giảm ở các liều DDAVP sau.

DDAVP chống chỉ định ở bệnh nhân VWD type 2 vì nó có thể gây giảm tiểu cầu. Nó không có giá trị trong VWD type 3 hoặc Hemophilia A thể nặng.

Câu hỏi 3: Bạn bình luận gì về trường hợp này ?

Đáp ứng giải phóng FVIII sau liều DDAVP đầu tiên rất tốt, tuy nhiên nó nhanh chóng bị thanh thải. Khả năng cao nhất giải thích cho trường hợp này là chẩn đoán ban đầu Hemophilia A thể nhẹ là không đúng và thực ra bệnh nhân bị VWD type 2N. Điều quan trọng là những bệnh nhân có kế hoạch sử dụng DDAVP nên được điều trị thử để xác định thời gian bán thải và hiệu quả tiềm năng. Tương tự thì các bệnh nhân được chẩn đoán Hemophilia A thể nhẹ cần phải được chẩn đoán phân biệt với VWD type 2N.

Câu hỏi 4 : Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì để tìm hiểu chi tiết hơn ca bệnh này ?

Cần phải làm các xét nghiệm sau :

- a/ Xét nghiệm yếu tố von Willebrand
- b/ Thử nghiệm gắn FVIII
- c/ Phân tích đột biến gen quy định VWF.

Kết quả sau đó cho thấy khả năng gắn không hiệu quả trong thử nghiệm gắn FVIII và phân tích đột biến VWF xác nhận đồng hợp tử đột biến VWF (p.G2811A) dẫn đến thay thế Arginin tại vị trí 854 bằng Glutamine (R854Q).

Tóm tắt : Đây là trường hợp bệnh nhân kém đáp ứng với DDAVP, trong tiền sử được chẩn đoán Hemophilia A thể nhẹ nhưng không chính xác, thực ra bệnh nhân bị VWD type 2N.

CASE 19

Bệnh nhân nam 3 tuổi bị Hemophilia B thể nặng (FIX :C <1 IU/dL), đáp ứng kém với điều trị thay thế FIX. Sàng lọc chất ức chế đông máu có kết quả dương tính.

Câu hỏi 1: Tóm tắt cơ sở của chất ức chế ở bệnh nhân này ?

Câu hỏi 2: Từ dữ liệu dưới đây xác định nồng độ chất ức chế FIX ở bệnh nhân này ?

DILUTIONS	FIX còn lại (%)
1/5	33
1/10	55
1/20	68

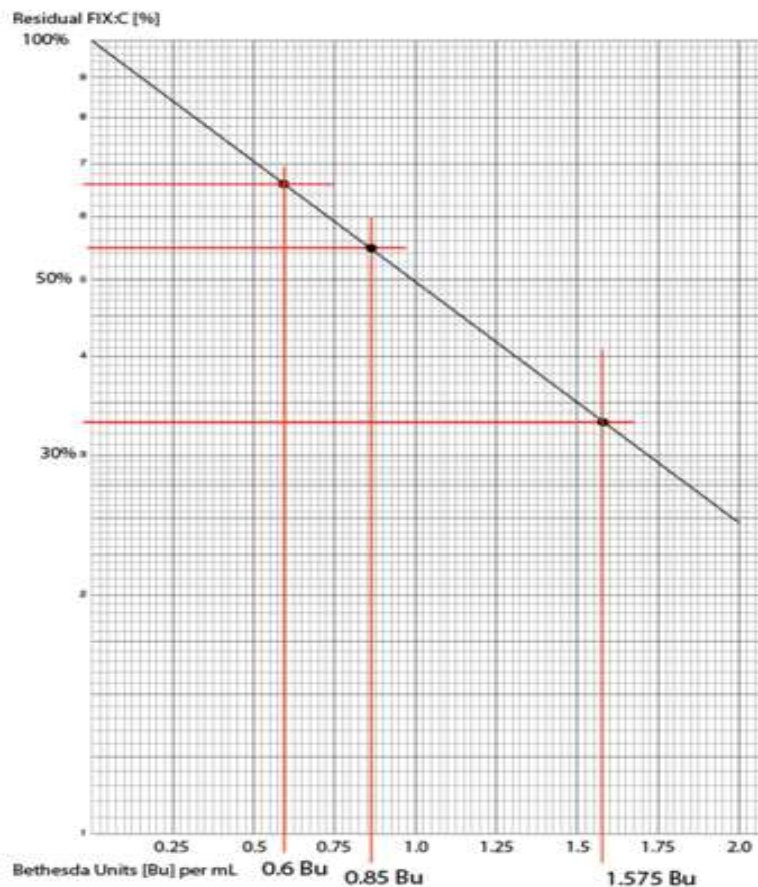
Câu hỏi 1: Tóm tắt cơ sở của chất ức chế ở bệnh nhân này ?

Chất ức chế FIX hiếm gặp (khoảng 1-3% bệnh nhân Hemophilia B thể nặng) và khả năng xuất hiện tăng ở các bệnh nhân có đột biến mất gen F9 hoặc đột biến vô nghĩa. Thông thường, chất ức chế sẽ xuất hiện sau 9-12 lần truyền thay thế FIX.

Sàng lọc chất ức chế FIX dựa trên APTT, trong đó đo thời gian APTT của huyết tương bệnh nhân trước và sau khi trộn với huyết tương bình thường. Chất ức chế FIX là chất ức chế ngay lập tức và do đó không cần thời gian ủ 120 phút trong thử nghiệm sàng lọc chất ức chế FIX như trong trường hợp sàng lọc chất ức chế FVIII.

Câu hỏi 2: Từ dữ liệu dưới đây xác định nồng độ chất ức chế FIX ở bệnh nhân này ?

Dưới đây là biểu đồ chất ức chế. Bởi vì có 2 huyết tương với nồng độ pha loãng khác nhau, nồng độ pha loãng 1/10 được sử dụng vì có kết quả FIX còn lại gần 50 IU/dL nhất. Một cách khác là tính nồng độ chất ức chế ở cả 3 nồng độ pha loãng sau đó lấy trung bình.



a/ Nếu chọn nồng độ 1/10 là nồng độ có chỉ số FIX còn lại gần 50 nhất để tính toán, thì nồng độ chất ức chế thu được là $0.85 \times 10 = 8.5$ BU.

b/ Nếu tính lượng chất ức chế ở cả 3 nồng độ pha loãng thì có :

$$0.6 \times 20 = 12 \text{ Bu}$$

$$0.85 \times 10 = 8.5 \text{ Bu}$$

$$1.575 \times 5 = 7.875 \text{ Bu}$$

Tính trung bình thì nồng độ chất ức chế là 9.5 Bu

Các bệnh nhân Hemophilia B thể nặng có chất ức chế khó kiểm soát điều vì nguy cơ phát triển hội chứng thận hư và thêm nữa là phản ứng phản vệ với yếu tố cô đặc.

Tóm tắt : Đây là trường hợp có chất ức chế FIX nồng độ 9.5 Bu.

CASE 20

Bệnh nhân nữ 56 tuổi, tổ tiên là người Do Thái, được chỉ định thay van động mạch chủ. Xét nghiệm trước phẫu thuật có kết quả sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 – 14 s
APTT	61 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.9 g/L	1.5 – 4.0 g/L
Thrombin Time	13 s	10 – 13 s
Công thức máu	Bình thường	

Câu hỏi 1: Bạn sẽ thực hiện thêm xét nghiệm gì ?

Kết quả FXI là 15 IU/dL.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ kiểm soát cuộc mổ của bệnh nhân như thế nào ?

Bệnh nhân đã có một cuộc mổ an toàn. Bà ta được chỉ định sử dụng yếu tố XI cô đặc trong và sau phẫu thuật. 12 ngày sau bệnh nhân có rỉ máu từ vị trí dẫn lưu ở ngực. Bạn xét nghiệm lại FXI có kết quả 1 IU/dL.

Câu hỏi 3: Bạn giải thích sự khác biệt kết quả FXI trước mổ và 11 ngày sau mổ ?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ thực hiện thêm xét nghiệm gì ?

APTT kéo dài nhưng PT bình thường. Điều này gợi ý thiếu hụt một trong các yếu tố VIII, IX, XI, XII hoặc kháng đông Lupus. Tuy nhiên dữ liệu lâm sàng liên quan tới tổ tiên người Do Thái ở bệnh nhân này giúp bạn nghĩ nhiều tới thiếu hụt FXI là dạng thiếu hụt thường gặp hơn ở người Do Thái.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ kiểm soát cuộc mổ của bệnh nhân như thế nào ?

Kết quả FXI là 15 IU/dL . Bạn chọn kiểm soát bệnh nhân này bằng FXI cô đặc trước mổ do vậy bạn có thể kiểm soát tuần hoàn ngoài cơ thể bằng xét nghiệm ACT (Activated Clotting Time). Bạn cũng nên tư vấn lựa chọn sử dụng van tim từ lợn hơn là sử dụng van cơ học để tối thiểu thời gian sử dụng thuốc chống đông.

Câu hỏi 3 : Bạn giải thích sự khác biệt kết quả FXI trước mổ và 11 ngày sau mổ?

Bệnh nhân đã phát triển chất ức chế yếu tố XI phản ứng lại với yếu tố FXI cô đặc được truyền. Đây là tình huống hiếm gặp và kinh điển được thấy ở bệnh nhân thiếu FXI nặng và có liên quan tới đột biến làm biến mất hoàn toàn FXI, ví dụ đột biến type II (Exon 5, Glu 117 Stop).

Tóm tắt : Đây là trường hợp bệnh nhân thiếu FXI có biến chứng xuất hiện chất ức chế FXI sau khi được truyền FXI cô đặc.

Phần 3: Phân tích phả hệ di truyền

Mô tả các ký hiệu sử dụng trong phả hệ

Hình vuông là nam

Hình tròn là nữ

Hình vuông đen hoặc hình tròn đen là nam hoặc nữ bị bệnh

Hình tròn có 1 dấu chấm ở giữa là nữ mang gen

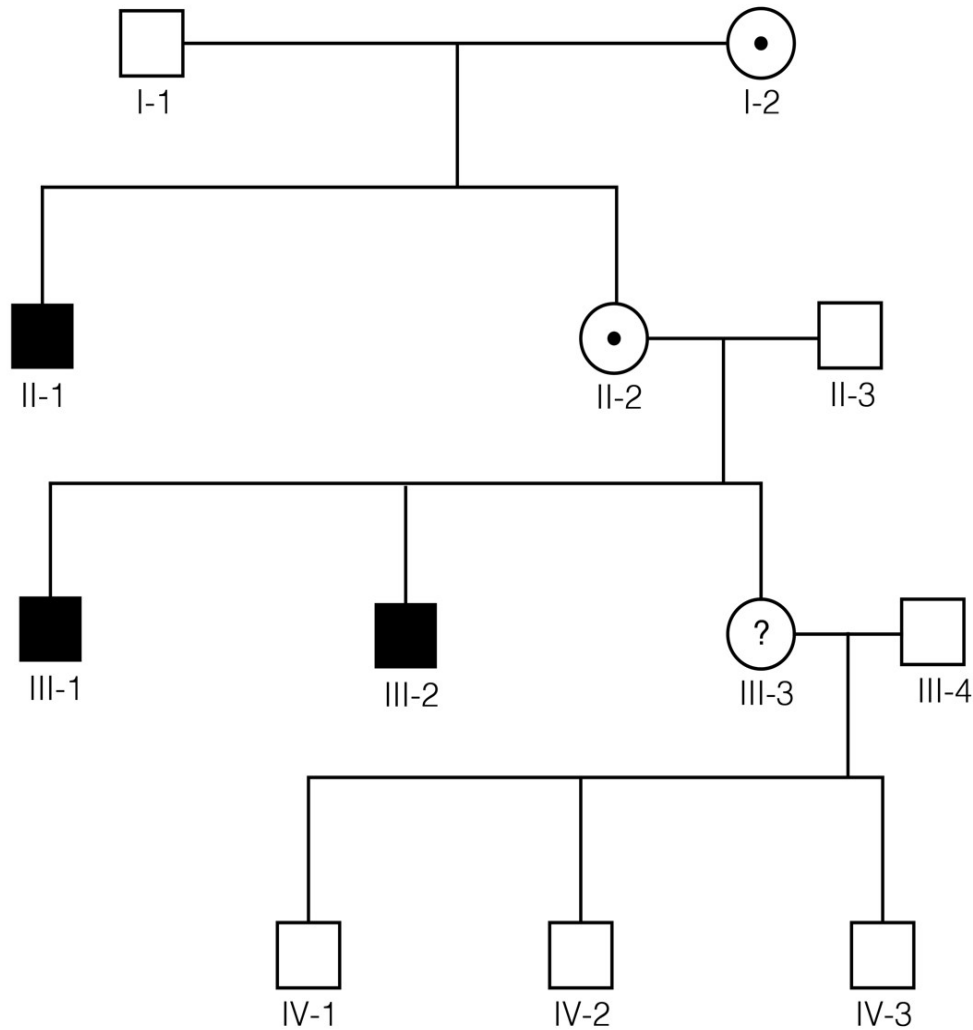
Hình tròn có dấu '?' ở giữa là nữ có nghi ngờ mang gen

Hình kim cương là thai nhi

Gạch chéo qua hình tròn hoặc hình vuông thể hiện người đã chết

CASE 21

Dưới đây là phả hệ của một gia đình Hemophilia A thể nặng (FVIII :C <1 IU/dL).



Câu hỏi 1 : Từ phả hệ trên, III-3 có nguy cơ là người mang gen Hemophilia A thể nặng không ?

Câu hỏi 2 : Khi bạn xem III-3 là người có nguy cơ mang gen, nếu III-3 quyết định sinh thêm con thì nguy cơ là gì nếu đứa bé là con trai, nó có khả năng bị Hemophilia A không ?

Câu hỏi 1 : Từ phả hệ trên, III-3 có nguy cơ là người mang gen Hemophilia A thế nặng không ?

Từ phả hệ trên chúng ta có thể thấy II-2 là một người mang gen Hemophilia A bởi vì cô ta có 2 con trai và một người anh/em bị Hemophilia A. Con gái III-3 có 1/2 cơ hội là người mang gen từ phả hệ nhưng cũng có thể không phải vì cô ta có 3 người con trai đều không bị Hemophilia A.

Sử dụng phân tích Bayesian :

Khả năng	III-3 là một người mang gen (sự kiện xảy ra)	III-3 không mang gen (sự kiện không xảy ra)
Xác suất trước	1/2	1/2
Xác suất điều kiện	$1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$	≈ 1
Xác suất chung	$1/2 \times 1/8 = 1/16$	$1/2 \times 1 = 1/2$
Xác suất cuối	$1/16 / (1/16 + 1/2) = 1/9$	$1/2 / (1/16 + 1/2) = 8/9$

Xác suất trước :

a/ Xác suất trước của III-3 là một người mang gen là 1/2 vì cô ấy có 1/2 cơ hội di truyền nhiễm sắc thể X bất thường từ mẹ - là nhiễm sắc thể mang đột biến gen F8.

b/ Nguy cơ III-3 không phải là một người mang gen cũng là 1/2 bởi vì cô ấy có 1/2 cơ hội di truyền nhiễm sắc thể X bình thường từ mẹ - là nhiễm sắc thể không có đột biến gen F8.

Xác suất điều kiện :

III-3 có 3 con trai.

a/ Nếu III-3 là một người mang gen thì xác suất điều kiện rằng cả 3 con trai không mang gen Hemophilia A nặng là $1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$ (mỗi con trai của III-3 có 50% cơ hội trở thành người bị bệnh nếu mẹ của họ mang gen).

b/ Nếu III-3 không mang gen thì xác suất điều kiện của 3 người con trai bình thường gần như bằng 1. Nó không chính xác bằng 1 bởi vì có thể có nguy cơ người con trai bị bệnh vì các đột biến mới, tự phát.

c/ Xác suất điều kiện rằng III-3 không phải người mang gen nếu cô ấy không được di truyền nhiễm sắc thể X có đột biến gen F8 từ mẹ gần bằng 1, đó là cô ấy không thể là người mang gen nếu cô ấy không nhận nhiễm sắc thể có đột biến gen F8 của mẹ nhưng có thể là cô ấy có đột biến gen F8 mới, tự phát.

Nếu III-3 không mang gen, xác suất điều kiện là một đứa con trai sinh ra bình thường là $(1-\mu)$ trong đó μ là xác suất đột biến gen F8 ở nữ giới. Đây là nguy cơ cực kỳ thấp (khoảng 1/10000) và để đơn giản trong tính toán chúng ta sẽ bỏ qua điều này và giả định rằng xác suất ≈ 1 .

Xác suất chung :

Xác suất chung rằng III-3 là một người mang gen $[P(C) \times P(O/C)]$ là $1/2 \times 1/8 = 1/16$ và xác suất chung III-3 không mang gen $[P(NC) \times P(O/NC)]$ là $1/2 \times 1 = 1/2$.

Xác suất cuối :

a/ Xác suất cuối hoặc xác suất sau của quan sát (O – Observation) xảy ra nếu sự kiện C xảy ra được tính từ xác suất chung (1/2) chia cho tổng hai xác suất chung bằng 1/9.

b/ Tương tự, xác suất cuối hoặc xác suất sau của quan sát (O-Observation) xảy ra khi sự kiện C không xảy ra được tính bằng xác suất chung chia cho tổng các xác suất chung = 8/9.

Vì vậy – chúng ta thấy rằng III-3 có 3 con trai bình thường đã thay đổi đáng kể khả năng mang gen từ 1/2 sang 1/9 và khả năng không mang gen của III-3 là từ 1/2 đến 8/9.

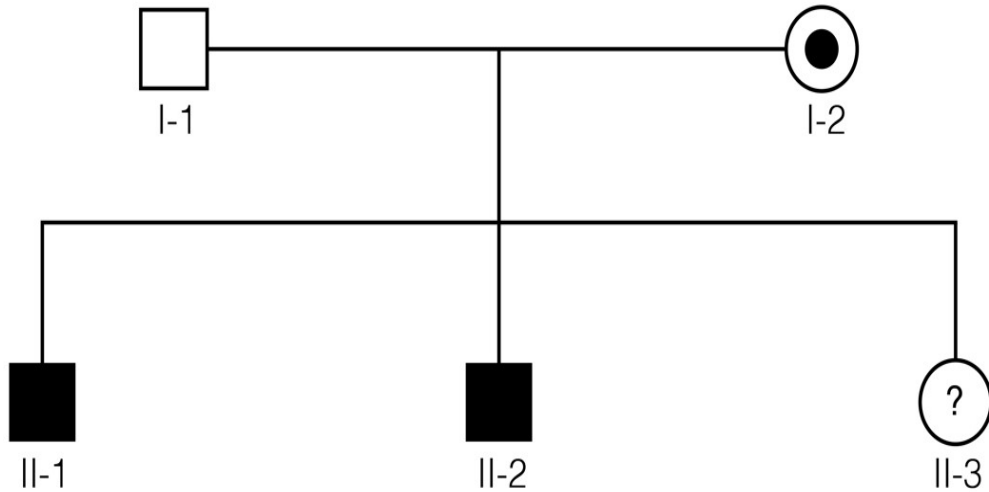
Câu hỏi 2 : Khi bạn xem III-3 là người có nguy cơ mang gen, nếu III-3 quyết định sinh thêm con thì nguy cơ là gì nếu đứa bé là con trai, nó có khả năng bị Hemophilia A không ?

Khả năng III-3 là người mang gen Hemophilia A nặng là $1/9$ vì vậy khả năng cô ấy có một bé trai bị Hemophilia A là $1/2$ (khả năng có con trai) x $1/9$ (nguy cơ di truyền nhiễm sắc thể có đột biến gen F8 từ mẹ) = $1/18$.

Tóm tắt : Đây là phả hệ Hemophilia A thể nặng sử dụng phân tích nguy cơ Bayesian để tính toán nguy cơ mang gen.

CASE 22

Đây là phả hệ của một gia đình Hemophilia B thể nặng (FIX : C < 1 IU/dL).



Câu hỏi 1 : Từ dữ liệu ở phả hệ trên, nguy cơ II-3 là người mang gen hoặc không mang gen Hemophilia B thể nặng là bao nhiêu ?

Câu hỏi 2 : Nếu I-2 có kế hoạch mang thai trong tương lai thì xác suất cô ấy có một con trai bị Hemophilia B thể nặng là bao nhiêu ?

Câu hỏi 3 : Bạn cần thêm các xét nghiệm gì để xác định tình trạng mang gen của II-3.

ĐÁP ÁN

Câu hỏi 1 : Từ dữ liệu ở phả hệ trên, nguy cơ II-3 là người mang gen hoặc không mang gen Hemophilia B thế nặng là bao nhiêu ?

I-2 là một người mang gen Hemophilia B thế nặng bởi vì cô ấy có 2 người con trai bị bệnh. Vì vậy khả năng II-3 là người mang gen hoặc không mang gen là như nhau = $1/2$.

Câu hỏi 2 : Nếu I-2 có kế hoạch mang thai trong tương lai thì xác suất cô ấy có một con trai bị Hemophilia B thế nặng là bao nhiêu ?

Nếu I-2 quyết định sinh thêm một đứa trẻ thì khả năng cô ấy có một đứa trẻ trai bị Hemophilia B thế nặng là $1/2 \times 1/2 = 1/4$, bởi vì xác suất cô ấy có một bé trai là $1/2$ và xác suất bé trai đó bị Hemophilia B là $1/2$.

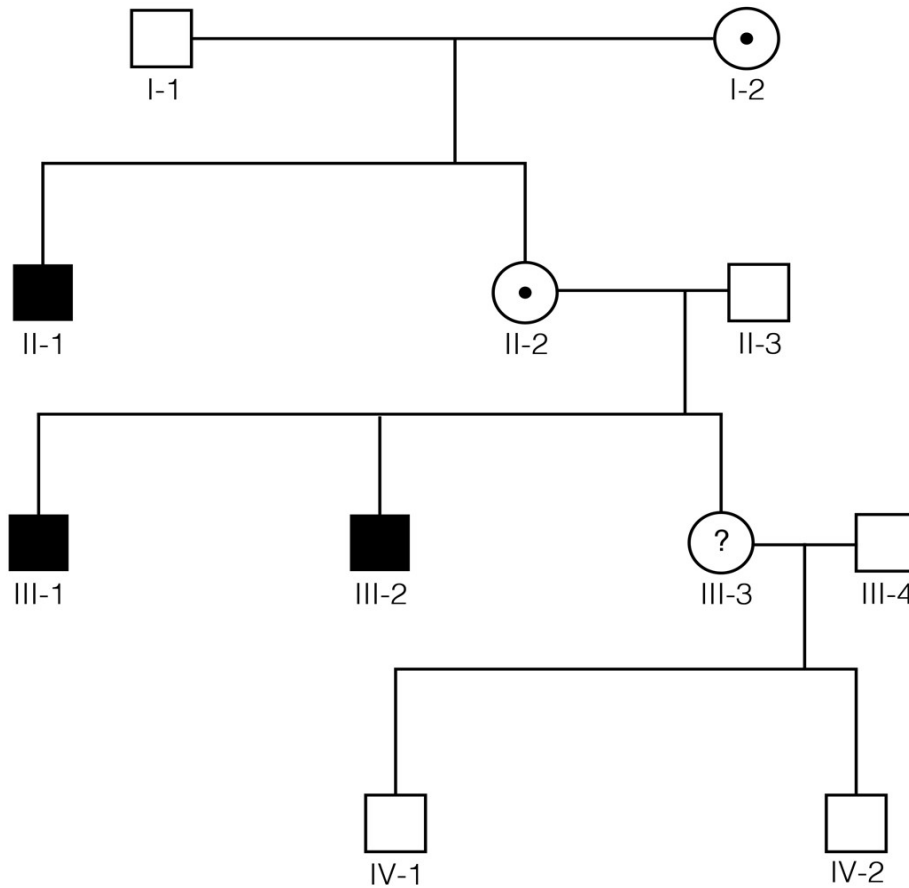
Câu hỏi 3 : Bạn cần thêm các xét nghiệm gì để xác định tình trạng mang gen của II-3.

Phân tích gen của II-1 và II-2 nên được thực hiện để xác định đột biến gen F9 gây nên bệnh Hemophilia B trong gia đình. Điều này có thể được sử dụng để xác định tình trạng mang gen của II-3 và do đó II-3 có thể nhận thức về việc cô ấy có thể sinh một bé trai bị bệnh nếu cô ấy có kế hoạch sinh con trong tương lai.

Tóm tắt : Đây là một phả hệ Hemophilia B thế nặng được dùng để xác định nguy cơ mang gen của người nữ có nguy cơ.

CASE 23

Dưới đây là phả hệ của một gia đình Hemophilia A thế nặng.



Câu hỏi 1 : Từ phả hệ trên, khả năng III-3 là người mang gen hoặc không là bao nhiêu ?

Câu hỏi 2 : Tại sao II-2 là người mang gen Hemophilia A nặng.

ĐÁP ÁN

Câu hỏi 1: Từ phả hệ trên, khả năng III-3 là người mang gen hoặc không là bao nhiêu ?

Từ phả hệ trên cho thấy II-2 chắc chắn là một người mang gen và vì vậy có 1/2 cơ hội rằng III-3 là một người mang gen và 1/2 cơ hội cô ấy không mang gen. III-3 có 2 người con trai bình thường và điều này làm thay đổi khả năng cô ấy là người mang gen hay không.

Khả năng	III-3 là một người mang gen (sự kiện xảy ra)	III-3 không mang gen (sự kiện không xảy ra)
Xác suất trước	1/2	1/2
Xác suất điều kiện	$1/2 \times 1/2 = 1/4$	≈ 1
Xác suất chung	$1/2 \times 1/4 = 1/8$	$1/2 \times 1 = 1/2$
Xác suất cuối	$1/8 / (1/8 + 1/2) = 1/5$	$1/2 / (1/8 + 1/2) = 4/5$

Xác suất trước :

Dựa vào phả hệ và bảng trên, xác suất trước [P(C)] rằng III-3 là người mang gen Hemophilia A thể nặng là 1/2 và xác suất trước rằng cô ấy không mang gen [P(NC)] cũng là 1/2. III-3 có 1/2 cơ hội di truyền hoặc không di truyền nhiễm sắc thể X bất thường từ mẹ.

Xác suất điều kiện :

III-3 có 2 con trai bình thường.

Nếu III-3 là người mang gen thì xác suất điều kiện cả 2 con trai bình thường (không mang gen Hemophilia A) là $1/2 \times 1/2 = 1/4$ (mỗi con trai của III-3 có 1/2 cơ hội bị bệnh nếu mẹ họ là người mang gen).

Nếu III-3 không mang gen thì xác suất điều kiện cả 2 con trai bình thường gần bằng 1. Nó không chính xác bằng 1 vì có khả năng là một con trai sẽ bị bệnh do đột biến mới.

Xác suất chung :

Xác suất chung rằng III-3 là người mang gen $[P(C) \times P(O/C)]$ là $1/2 \times 1/4 = 1/8$ và xác suất chung rằng III-3 không mang gen $[P(NC) \times P(O/NC)]$ là $1/2 \times 1 = 1/2$.

Mọi quan sát sửa đổi xác suất trước cho phép thiết lập xác suất điều kiện cho mỗi giả thuyết sử dụng thông tin cuối như kết quả của nghiên cứu phát hiện người mang gen hoặc trong phả hệ đã mô tả - bằng chứng là III-3 có 2 con trai bình thường. Xác suất điều kiện là xác suất III-3 có 2 con trai không bị bệnh nếu cô ấy là người mang gen hoặc không. Xác suất kết quả cho mỗi khả năng được gọi là xác suất chung và được tính bằng nhân xác suất trước với xác suất điều kiện.

Xác suất cuối (hoặc xác suất sau) :

Xác suất cuối tổng thể cho mỗi sự kiện được định nghĩa là xác suất sau hoặc xác suất quan hệ và được tính bằng cách chia xác suất chung của mỗi sự kiện cho tổng các suất chung. Phải chắc chắn rằng tổng các xác suất sau phải bằng 1.

Như vậy trong phả hệ - khả năng III-3 là người mang gen Hemophilia A là $1/2$ dựa hoàn toàn vào việc mẹ cô ấy là người chắc chắn mang gen nhưng xác suất này thay đổi là $1/5$ cơ hội cô ấy mang gen và $4/5$ cơ hội cô ấy không mang gen nếu chúng ta nhìn nhận một thực tế rằng cô ấy có 2 người con trai không bị bệnh.

Phân tích đột biến gen của một người đàn ông bị bệnh nên được thực hiện để xác định nguyên nhân đột biến gen F8 trong gia đình và sau đó kết quả sẽ được sử dụng để phân tích tình trạng mang gen của III-3.

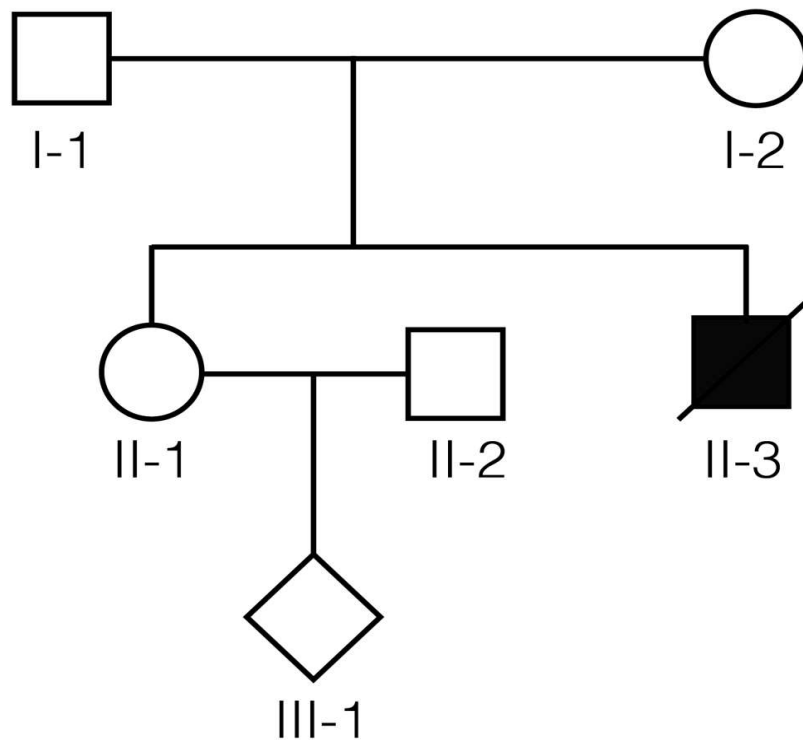
Câu hỏi 2 : Tại sao II-2 là người mang gen Hemophilia A nặng.

II-2 chắc chắn là một người mang gen Hemophilia A vì cô ấy có 2 con trai bị bệnh và thêm nữa, 1 người anh/em của cô ấy cũng bị bệnh.

Tóm tắt : Đây là phả hệ gia đình Hemophilia A thể nặng, minh họa giá trị của phân tích nguy cơ Bayesian để xác định khả năng mang gen ở phụ nữ có nguy cơ.

CASE 24

Trong phả hệ dưới đây, II-3 tử vong vì xuất huyết sơ sinh do bệnh thiếu hụt Protein C đồng hợp tử. II-1 yêu cầu xét nghiệm gen để đánh giá nguy cơ liệu con của cô ấy (III-1) có thể bị bệnh thiếu Protein C đồng hợp tử hay không. Để làm bài tập này, giả định rằng tần suất bệnh thiếu hụt Protein C đồng hợp tử là 1/1000.



Câu hỏi 1: Khả năng II-1 là người mang gen bệnh thiếu hụt Protein C bao nhiêu ?

Câu hỏi 2: Khả năng III-1 đồng hợp tử bệnh thiếu htt Protein C là bao nhiêu ?

Câu hỏi 1 : Khả năng II-1 là người mang gen bệnh thiếu hụt Protein C bao nhiêu ?

Từ phả hệ trên chúng ta có thể xác định II-1 có 2/3 cơ hội di truyền gen Protein C (PROC) từ bố mẹ. Chúng ta biết rằng cô ấy không bị bệnh thiếu hụt Protein C đồng hợp tử, vì vậy chúng ta sẽ bỏ qua việc tính toán khả năng mắc bệnh của cô ấy. Xác suất 2/3 tương tự như các anh chị em khoẻ mạnh của bất kỳ ai có bệnh lý di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

Câu hỏi 2 : Khả năng III-1 đồng hợp tử bệnh thiếu htt Protein C là bao nhiêu ?

Khả năng sinh ra một em bé bị thiếu hụt Protein C đồng hợp tử là $2/3 \times 1/1000 \times 1/2 = 1/6000$.

Xác suất một cặp đôi không bị bệnh sinh ra một con bị bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường là kết quả xác suất mang gen của mỗi người nhân với 1/4 – xác suất cả 2 đều di truyền gen bị bệnh cho đứa trẻ nếu họ mang gen.

Một cách khác để xác định khả năng này là :

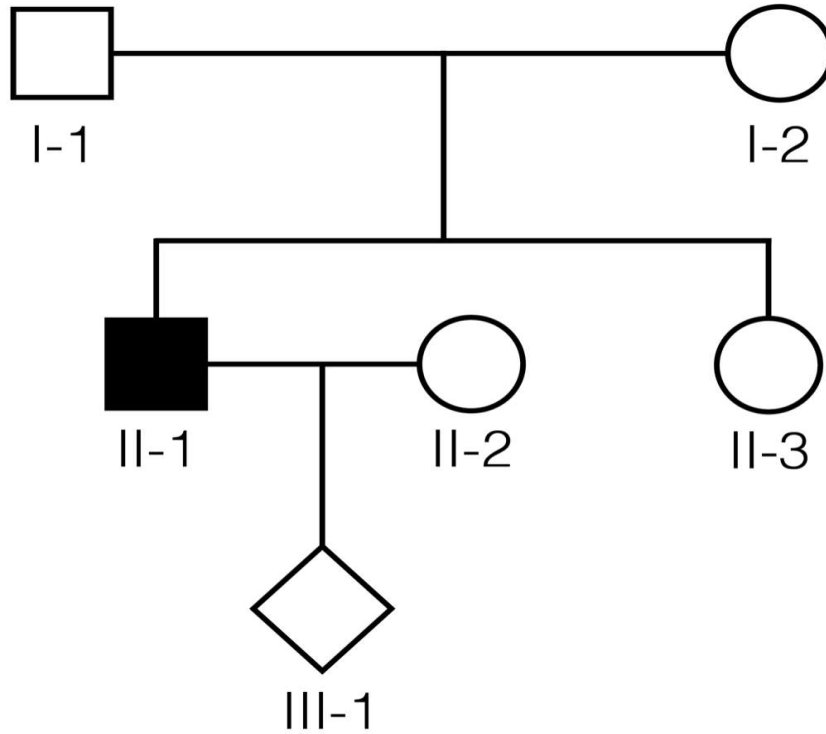
$2/3$ (xác suất II-1 mang gen) \times $1/2$ (khả năng II-1 mang gen và di truyền gen bệnh cho con) \times $1/1000$ (khả năng II-2 là người mang gen (PROC) không được chẩn đoán \times $1/2$ (khả năng II-2 là người mang gen và di truyền gen đó cho con) $= 2/3 \times 1/2 \times 1/1000 \times 1/2 = 1/6000$.

Phân tích đột biến gen PROC trong gia đình này là điều quan trọng để xác định chính xác tình trạng mang gen và do đó dự đoán chính xác xác suất một đứa trẻ bị thiếu hụt bệnh thiếu hụt Protein C.

Tóm tắt : Đây là trường hợp phân tích nguy cơ trong một gia đình có bệnh thiếu hụt Protein C.

CASE 25

Trong phả hệ dưới đây, II-1 bị VWD type 2. Anh ta và vợ muốn biết nguy cơ con của họ (III-1) cũng bị VWD type 2 không ?



Câu hỏi 1 : Xác suất III-1 bị VWD type 2N ?

Câu hỏi 2 : Xác suất II-3 bị VWD type 2N ? (giả định rằng tần suất VWD 2N dị hợp tử trong cộng đồng là 1/750).

Câu hỏi 3 : Xét nghiệm gì sẽ có giá trị để chẩn đoán trong gia đình này ?

Câu hỏi 1 : Xác suất III-1 bị VWD type 2N ?

VWD type 2N được di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, vì vậy II-1 là đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kết hợp đột biến dẫn đến khiếm khuyết khả năng gắn với FVIII của VWF. Trong một số trường hợp, mất gen và đột biến dị hợp tử 2N có thể dẫn đến kiểu hình tương tự, đó là trường hợp giả đồng hợp tử nhưng trong những tình huống này nồng độ vWF thường giảm trong khi VWD 2N kinh điển thì nồng độ vWF (cả miễn dịch và chức năng) đều bình thường hoặc gần bình thường.

Tần suất VWD 2N dị hợp tử trong cộng đồng (đề bảo cho) là 1/750. Vì vậy nguy cơ III-1 bị VWD 2N là $1 \times 1/750 \times 1/2 = 1/1500$.

III -1 sẽ di truyền 1 allele vWF bất thường từ bố II-1 nhưng có 1/2 cơ hội di truyền allele bị bệnh từ mẹ II-2 nếu mẹ là người mang gen và khả năng bà mẹ mang gen là 1/750.

Một cách khác để tính xác suất này là :

= 1 (khả năng II :1 mang gen – anh ta bị bệnh nên khả năng này = 1) x 1 (khả năng anh ta di truyền gen bệnh cho con) x 1/750 (xác suất II-2 mang gen) x 1/2 (khả năng II-2 truyền gen bệnh cho con) = $1 \times 1 \times 1/750 \times 1/2 = 1/1500$.

Câu hỏi 2 : Xác suất II-3 bị VWD type 2N ? (giả định rằng tần suất VWD 2N dị hợp tử trong cộng đồng là 1/750).

Giả định rằng I-1 và I-2 không bị VWD 2N thì có vẻ như cả 2 mang đột biến dị hợp tử 2N bởi vì II-1 bị bệnh. Vì vậy, II-3 có 1/4 cơ hội bị bệnh 2N VWD ($1/2 \times 1/2$) nếu cho rằng cả bố mẹ đều mang gen.

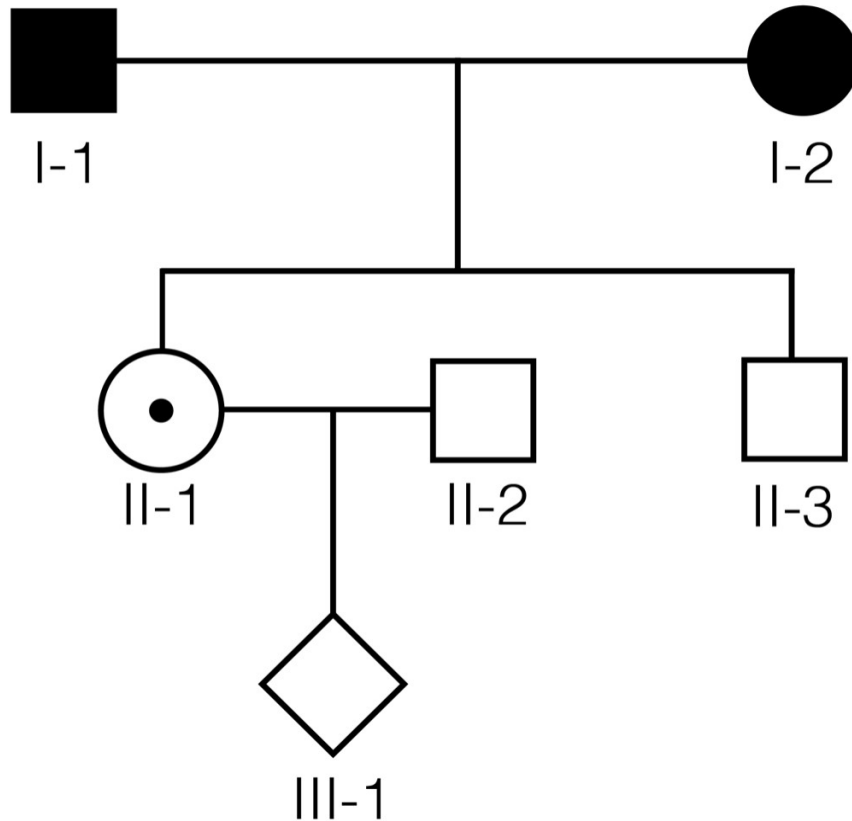
Câu hỏi 3 : Xét nghiệm gì sẽ có giá trị để chẩn đoán trong gia đình này ?

Phân tích đột biến có thể giúp tích để xác định bất thường di truyền và do đó xác định chính xác nguy cơ III-1 có thể bị VWD 2N hay không, II-3 là người mang gen hay là người bị bệnh. Thử nghiệm gắn FVIII cũng có giá trị để xác định xem II-3 có bị bệnh không tuy nhiên xét nghiệm này hiện nay không còn được sử dụng.

Tóm tắt : Đây là trường hợp xác định khả năng bị bệnh VWD 2N của các thành viên trong một gia đình có bệnh VWD 2N.

CASE 26

Trong phả hệ sau đây, I-1 là bệnh nhân Hemophilia A thể nặng (FVIII :C <1 IU/dL) và vợ anh ta (I-2) bị VWD 2N.



Đâu là nguy cơ cho II-1 :

Câu hỏi 1 : Họ sẽ có một con trai bị Hemophilia A thể nặng ?

Câu hỏi 2 : Họ sẽ có một con trai bị VWD 2N ?

Câu hỏi 3 : Họ sẽ có một con gái là người mang gen Hemophilia A nặng ?

Câu 4 : Họ sẽ có con gái bị VWD 2N ?

Câu hỏi 1 : Họ sẽ có một con trai bị Hemophilia A thể nặng ?

II-1 chắc chắn là một người mang gen Hemophilia A bởi vì bố của cô ấy là bệnh nhân Hemophilia A. Vì vậy nguy cơ họ có một con trai bị bệnh là $1/4$ ($1/2$ cơ hội là con trai và $1/2$ cơ hội di truyền gen F8 bất thường từ mẹ).

Câu hỏi 2 : Họ sẽ có một con trai bị VWD 2N ?

Tần suất vWD 2N dị hợp tử trong cộng đồng là $1/750$. Vì vậy, nguy cơ II-1 và II-2 có một đứa trẻ bị VWD 2N là $1 \times 1/750 \times 1/4 = 1/3000$.

Một cách khác để tính xác suất này :

$= 1$ (khả năng II-1 là người mang gen) $\times 1/2$ (khả năng II-1 di truyền gen bệnh cho con) $\times 1/750$ (khả năng II-2 mang gen) $\times 1/2$ (khả năng II-2 truyền gen bệnh cho con nếu mang gen) $= 1/3000$.

Câu hỏi 3 : Họ sẽ có một con gái là người mang gen Hemophilia A nặng ?

II-1 chắc chắn là người mang gen Hemophilia A vì bố của cô ta bị bệnh. Do vậy có $1/4$ cơ hội cô ấy sẽ di truyền gen F8 bệnh cho con gái.

Câu 4 : Họ sẽ có con gái bị VWD 2N ?

VWD 2N không phải là bệnh di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính, vì vậy con trai và con gái có khả năng bị bệnh như nhau – (xem đáp án câu hỏi 2).

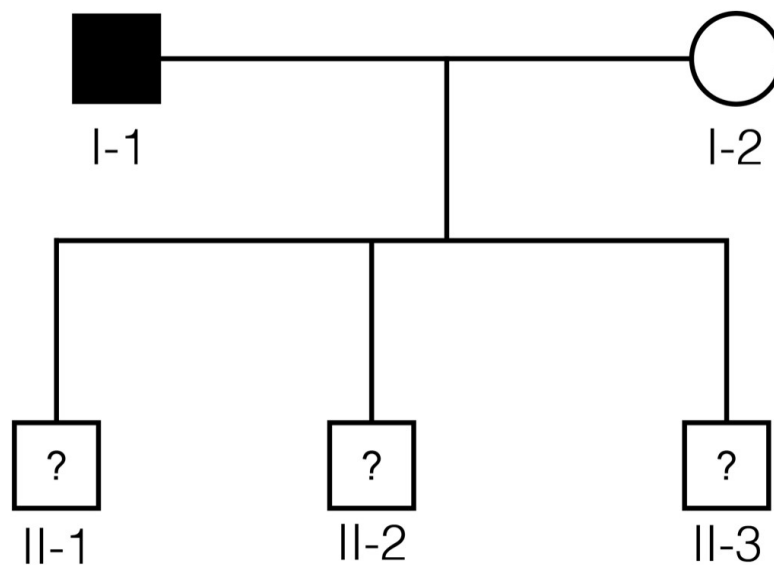
Chú ý : Không có tỉ lệ mắc thật nhưng được giả định để đơn giản phép toán.

Tóm tắt : Đây là trường hợp đánh giá nguy cơ di truyền trong một phả hệ có cả bệnh VWD 2N và bệnh Hemophilia A thể nặng.

CASE 27

Bệnh nhân nam 45 tuổi (I-1) bị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), sau đó được chẩn đoán là thiếu hụt Antithrombin type 1 (AT :Act 45 U/dl). Anh ta và vợ (I-2) băn khoăn liệu anh ta có di truyền bệnh này cho 3 đứa con hay không. Vợ anh ta (I-2) có Antithrombin chức năng bình thường. Bệnh nhân cần bạn tư vấn về khả năng bị bệnh của 3 đứa con của anh ta.

Chú ý : Thiếu hụt AT là di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường.



Câu hỏi 1 : Khả năng cả 3 đứa trẻ đều bị bệnh thiếu AT ?

Câu hỏi 2 : Khả năng 3 đứa trẻ đều bình thường ?

Câu hỏi 3 : Khả năng 1 trong 3 đứa trẻ bị bệnh thiếu AT ?

Câu hỏi 4 : Khả năng 2 trong 3 đứa trẻ bị bệnh thiếu AT ?

ĐÁP ÁN

Chúng ta có thể trả lời các câu hỏi trên bằng việc sử dụng tam giác Pascal, được xác định bằng mở rộng $(p+q)^n$. Dưới đây là sơ đồ :

Sample Size [= n]	Expansion of $(p + q)^n$						Number of possible combinations	
1				p	q		2	
2			p^2	$2pq$	q^2		3	
3		p^3	$3p^2q$	$3pq^2$	q^3		4	
4		p^4	$4p^3q$	$6p^2q^2$	$4pq^3$	q^4	5	
5		p^5	$5p^4q$	$10p^3q^2$	$10p^2q^3$	$5pq^4$	q^5	6
6	p^6	$6p^5q$	$15p^4q^2$	$20p^3q^3$	$15p^2q^4$	$5pq^5$	q^6	7
n	p^n	$np^{n-1}q$	npq^{n-1}	q^n		n+1	

p = xác suất một sự kiện không xảy ra (ở đây là không di truyền bệnh)

q = xác suất sự kiện xảy ra (di truyền bệnh)

n : tổng bệnh (trong trường hợp này là số con thực tế hoặc dự định có)

Câu hỏi 1 : Khả năng cả 3 đứa trẻ đều bị bệnh thiếu AT ?

Nếu gia đình có 3 con ($n=3$), thì xác suất để cả 3 con đều bị bệnh thiếu hụt AT là $(q)^3$ trong đó $q = 1/2$, như vậy khả năng này = $(1/2)^3 = 1/8$.

Câu hỏi 2 : Khả năng 3 đứa trẻ đều bình thường ?

Nhớ rằng đây là bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, nguy cơ di truyền allele bệnh từ cha mẹ cho con là $1/2$ và không di truyền gen bệnh cũng là $1/2$. Do vậy cơ hội để cả 3 đứa trẻ đều bình thường = $(p)^3 = 1/8$.

Câu hỏi 3 : Khả năng 1 trong 3 đứa trẻ bị bệnh thiếu AT ?

Khả năng 1 trong 3 đứa trẻ bị bệnh và 2 đứa kia bình thường = $3pq^2 = 3 \times 1/2 \times (1/2)^2 = 3/8$.

Câu hỏi 4 : Khả năng 2 trong 3 đứa trẻ bị bệnh thiếu AT ?

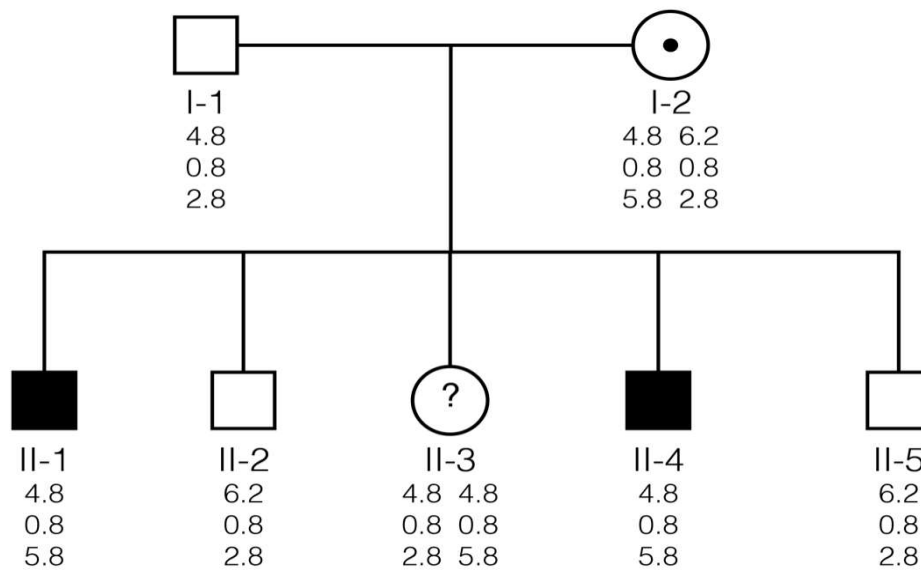
Khả năng 2 đứa trẻ bị bệnh còn 1 đứa trẻ bình thường = $3p^2q = 3/8$.

Nếu họ có thêm một đứa con nữa trong tương lai thì $n=4$, nhưng cách tính nguy cơ tương tự, chúng ta áp dụng vào công thức với $n = 4$.

Tóm tắt : Đây là trường hợp phác thảo sử dụng tam giác Pascal để xác định nguy cơ di truyền của một bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường.

CASE 28

Dưới đây là phả hệ của một gia đình Hemophilia A thể nặng (FVIII :C <0.01 IU/ml). Sàng lọc đột biến đảo đoạn Intron 1 và Intron 22 của gen F8 không xác định được đột biến. Vì vậy, phân tích liên kết được sử dụng để xác định tình trạng mang gen của II-3.



SNP (RFLP)	Vị trí	Alleles (KB)
Intragenic		
Xba I	Intron 22	4.8/6.2
Bcl I	Intron 18	0.8 /1.1
Extragenic		
Bgl II	Extragenic	2.8/5.8

Câu hỏi 1 : Tại sao khẳng định I-2 chắc chắn là người mang gen Hemophilia A ?

Câu hỏi 2 : II-3 là người mang gen hay không ?

Câu hỏi 1 : Tại sao khẳng định I-2 chắc chắn là người mang gen Hemophilia A ?

I-2 chắc chắn là người mang gen Hemophilia A vì cô ấy có 2 con trai bị bệnh. Có một con trai bị bệnh và không có ai khác trong gia đình bị bệnh Hemophilia A không thể xác định người mẹ chắc chắn mang gen vì bệnh có thể xuất hiện do các đột biến mới. Trong thực hành, 85% các bà mẹ có 1 con bị Hemophilia A sau đó được xác định là người mang gen bằng phân tích gen F8.

Câu hỏi 2 : II-3 là người mang gen hay không ?

Trong phả hệ trên, đột biến gen F8 có haplotype 4.8-0.8-5.8 kb (xem II-1 và II-4). Hai người con trai khác không bị Hemophilia A có haplotype khác di truyền từ mẹ là 6.2-4.8-2.8 kb). II-3 phải được di truyền haplotype 4.8 -0.8 – 2.8 kb từ bố (I-1) và do vậy haplotype 4.8-0.8-5.8kb phải được di truyền từ mẹ. Haplotype này có liên quan với đột biến gen F8, như vậy II-3 là người mang gen Hemophilia A nặng.

Trong phả hệ, allele 0.8/1.1kb và 4.8/6.2 kb đại diện cho SNPs nội gen do vậy cơ hội kết hợp là không đáng kể. Tuy nhiên SNP 2.8/5.8kb là ngoại gen, do đó có 5% cơ hội kết hợp xảy ra. Lý tưởng là, khi có thể, dấu ấn nội gen được ưa thích hơn dấu ấn ngoại gen và nếu chỉ có dấu ấn thông tin là ngoại gen thì sự kết hợp các dấu ấn này có thể giảm nguy cơ đánh giá sai tình trạng mang gen do kết hợp.

Rất hữu ích nếu nhớ rằng chỉ 5% bệnh nhân Hemophilia A không có đột biến gen F8. Giả định rằng chẩn đoán Hemophilia A là đúng thì các phân tích liên kết nên được thực hiện sau đó.

Tóm tắt : Đây là trường hợp đánh giá tình trạng mang gen trong gia đình Hemophilia A bằng phân tích liên kết.

CASE 29

Bệnh nhân nam 49 tuổi được chuyển tới Bệnh viện để tìm hiểu nguyên nhân APTT kéo dài.

Kết quả đông máu như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	19 s	11 – 14 s
APTT	74 s	23 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	3.4 g/L	2 – 4 g/L
Số lượng tiểu cầu	259 x 10 ⁹ /L	150 – 400 x 10 ⁹ /L

Câu hỏi 1 : Hãy bình luận về kết quả trên ?

Câu hỏi 2 : Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Các kết quả xét nghiệm sau đó có kết quả như sau :

- Chức năng gan : bình thường
- Công thức máu : bình thường
- Nhóm máu : Nhóm B Rh+

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	19 s	11 – 14 s
APTT	74 s	23 – 35 s
Factor II	0.89 IU/mL	0.52 – 1.45 IU/mL
Factor V	0.08 IU/mL	0.49 – 1.48 IU/mL
Factor VIII	0.289 IU/mL	0.5 – 1.5 IU/mL
Factor X	1.01 IU/mL	0.5 – 1.5 IU/mL
VWF: Act	1.44 IU/mL	0.41 – 1.27 IU/mL
VWF:Ag	1.94 IU/mL	0.53 – 1.49 IU/mL

LA Screen	dRVVT: 1.77 dRVVT + PL Correction: 7.91% LA APTT ratio: 1.15	dRVVT: 0.00 – 1.19 dRVVT + PL Correction <22% LA APTT ratio: 0.0 - 1.29
-----------	---	---

Câu hỏi 3 : Nhận xét các kết quả trên ?

Câu hỏi 4 : Chẩn đoán của bạn là gì và bạn cần thêm xét nghiệm gì ?

Câu hỏi 5 : Tóm tắt cơ chế của các bất thường này ?

Câu hỏi 1 : Hãy bình luận về kết quả trên ?

Xét nghiệm sàng lọc cho thấy PT và APTT đều kéo dài. Có rất nhiều khả năng giả thích cho hiện tượng trên :

a/ Thiếu nhiều yếu tố đông máu, ví dụ FV và FVIII ; thiếu các yếu tố phụ thuộc vitamin K (II, VII, IX, X).

b/ Thiếu hụt các yếu tố con đường đông máu chung (II, V, X). Xét nghiệm Fibrinogen bình thường nên loại trừ APTT và PT kéo dài do nguyên nhân này.

c/ Kháng đông Lupus có khả năng gây các bất thường này. Kháng đông LA gây kéo dài APTT và trong một số trường hợp ức chế hoạt động của yếu tố II dẫn đến giảm FII (Prothrombin) và kéo dài PT.

Câu hỏi 2 : Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Mixtest : Xem PT và APTT có về bình thường trên hỗn hợp MIX không ?

Yếu tố đông máu : II, VII, IX, X, V, VIII.

VWF để loại trừ bệnh VWD

Sàng lọc kháng đông Lupus

Bạn cũng nên lặp lại xét nghiệm PT và APTT để khẳng định kết quả. Trong thực tế, tất cả các phòng xét nghiệm nên làm việc này đầu tiên.

Câu hỏi 3 : Nhận xét các kết quả trên ?

Kết quả xét nghiệm thêm chứng minh PT và APTT kéo dài do FV và FVIII giảm . Điều này gợi ý nhiều tới bệnh thiếu hụt kết hợp FV và FVIII.

dRVVT dương tính và gợi ý sự có mặt kháng đông lupus LA nhưng không bình thường với dRVVT + PL, hơn nữa LA APTT trong giới hạn bình thường. Đây là trường hợp sàng lọc kháng đông Lupus dương tính giả do yếu tố V và VIII giảm.

Câu hỏi 4 : Chẩn đoán của bạn là gì và bạn cần thêm xét nghiệm gì ?

Các xét nghiệm thêm khẳng định có giảm FV và FVIII và chẩn đoán sơ bộ là thiếu FV và FVIII kết hợp.

Các xét nghiệm yếu tố nên được lặp lại để khẳng định kết quả là đúng.

Phân tích gen LMAN 1 và MCFD 2 nên được thực hiện để xác định đột biến gen giải thích cho hiện tượng FV và FVIII giảm.

Các thành viên trong gia đình cũng nên được kiểm tra để phát hiện tình trạng bệnh (nếu có).

Câu hỏi 5 : Tóm tắt cơ chế của các bất thường này ?

Thiếu hụt kết hợp FV và FVIII là bệnh do đột biến di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường với tỉ lệ mắc khoảng 1/100.000 – 1/1000.000 trong cộng đồng. Rối loạn này phổ biến hơn ở các quốc gia có kết hôn cận huyết.

Rối loạn này xuất hiện do đột biến gen LMAN1 (nằm trên nhiễm sắc thể số 18 ;q21) hoặc đột biến gen MCFD2 (nằm trên nhiễm sắc thể số 2). Phức hợp LMAN1-MCFD2 được cho là một thu thể trung gian, vận chuyển FV và FVIII từ ER tới thể Golgi qua khoang trung gian.

Phân tích đột biến gen LMAN1 và MCFD2 được thực hiện và xác nhận đột biến 780delT ở gen LMAN1.

Đột biến gen LMAN1 ước tính chiếm 70% các ca thiếu hụt FV và FVIII kết hợp và chỉ bao gồm đột biến null. Đột biến gen MCFD2 chiếm khoảng 30% các ca bệnh và bao gồm cả đột biến null và đột biến vô nghĩa.

Tóm tắt : Đây là trường hợp thiếu hụt FV và FVIII do đồng hợp tử đột biến 780delT trên gen LMAN1.

CASE 30

Bệnh nhân nữ 32 tuổi đến khám bác sĩ gia đình vì Giảm tiểu cầu kéo dài.

Kết quả công thức máu như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
Hb	120 g/L	115 – 160 g/L
WBC	$8.2 \times 10^9 /L$	$4.0 - 11.0 \times 10^9 /L$
Tiểu cầu	$79 \times 10^9 /L$	$150 - 400 \times 10^9 /L$
MCV	81 fL	80 - 100 fL
MPV	14.3 fL	9.4 – 12.3 fL
Phân loại bạch cầu	Bình thường	

Câu hỏi 1 : Những kết quả này gợi ý điều gì và cần có các chẩn đoán phân biệt nào?

Câu hỏi 2 : Bạn sẽ chỉ định thêm những xét nghiệm nào ?

Xét nghiệm lại công thức máu và chỉ định làm tiêu bản máu ngoại vi. Các xét nghiệm này đều khẳng định tiểu cầu kích thước lớn với nhuộm thông thường. Hồng cầu và hình thái bạch cầu bình thường, không có bằng chứng của thể Dohle.

Chức năng gan thận không có bất thường.

Kháng thể kháng nhân âm tính và vì vậy loại trừ tình huống có tự kháng thể. Tìm hiểu tỉ mỉ tiền sử chảy máu phát hiện bệnh nhân có xuất huyết kéo dài và hơn nữa, cha mẹ bệnh nhân là anh em họ gần.

Kết quả xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu ở bệnh nhân như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
ADP 3.3 μ M	47 AU/min	≥ 39 AU/min
ADP 6.6 μ M	-	≥ 39 AU/min
Arachidonic acid (AA) 0.5nM	55 AU/min	≥ 57 AU/min
Collagen 0.6 μ g/mL	66 AU/min	≥ 52 AU/min
Ristocetin 0.77 μ g/mL	0 AU/min	≥ 64 AU/min
Ristocetin 0.2 μ g/mL	0 AU/min	≥ 20 AU/min

Kết quả phân tích tiểu cầu bằng phương pháp tế bào dòng chảy có kết quả như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Chứng
CD41	99%	100%
CD42B biểu hiện yếu khi so sánh với mẫu bình thường		

Chú ý : CD42B là dấu ấn bề mặt tiểu cầu giảm khi so sánh với mẫu chứng bình thường.

Kết quả sàng lọc đông máu và yếu tố vWF có kết quả như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11- 14 s
APTT	34 s	23 – 35 s
Fibrinogen	3.1 g/L	2.0 -4.0 g/L
VWF: Act	95 IU/mL	50 -150 IU/mL

Câu hỏi 3 : Dựa vào các kết quả trên, chẩn đoán có thể là gì ?

Câu hỏi 4 : Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Câu hỏi 1 : Những kết quả này gợi ý điều gì và cần có các chẩn đoán phân biệt nào ?

Kết quả công thức máu có biểu hiện tiểu cầu lớn, do vậy nhìn chung có 2 cách giải thích như sau :

a/ Bệnh tiểu cầu lớn di truyền

b/ Bệnh tiểu cầu lớn mắc phải, ví dụ Giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune Thrombocytopenia – ITP).

Câu hỏi 2 : Bạn sẽ chỉ định thêm những xét nghiệm nào ?

Tiền sử xuất huyết nên được điều tra tỉ mỉ để xem xét khả năng của các bệnh rối loạn chảy máu bẩm sinh. Nếu không có tiền sử xuất huyết hoặc các vấn đề chỉ mới bắt đầu trong thời gian gần đây thì gợi ý một bệnh mắc phải hơn là một bệnh di truyền.

Phả hệ gia đình nên được thiết lập, điều này giúp tìm hiểu các bệnh rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc các kết hôn cận huyết trong gia đình.

Nên chỉ định phết lam máu ngoại vi. Xét nghiệm này sẽ giúp xem xét hình thái tiểu cầu, đánh giá xem chúng có bình thường hay không. Nếu hình thái tiểu cầu không bình thường, nó có thể là hội chứng tiểu cầu xám (Gray Platelet Syndrome). Hơn nữa, hình thái Neutrophil nên được xem xét cẩn thận để tìm kiếm sự có mặt của thể Dohle. Thể Dohle trong bào tương của bạch cầu trung tính tương đối không đặc hiệu, nó có thể có trong trường hợp phản ứng viêm cấp hoặc trong bệnh cảnh nhiễm trùng. Tuy nhiên, khi có hình ảnh tiểu cầu to cộng với phát hiện thể Dohle thì có thể nghĩ tới các bất thường tiểu cầu bẩm sinh như bất thường May-Hegglin, hội chứng Sebastian, hội chứng Fechtner hoặc hội chứng Epstein. Hơn nữa, tìm thấy thể Dohle cũng hữu ích để loại trừ các bất thường chức năng tiểu cầu bẩm sinh như hội chứng Bernard Soulier.

Sàng lọc kháng thể kháng nhân ANA và kháng thể kháng ds-DNA là logic và nếu dương tính, có thể nghĩ tới tiểu cầu kích thước lớn là vấn đề mắc phải dẫn đến tăng phá huỷ tiểu cầu ở máu ngoại vi. Tiểu cầu mới sinh kích thước lớn hơn tiểu cầu trưởng thành và do vậy thể tích tiểu cầu MPV chuyển phải, chính là tăng MPV.

Xét nghiệm chức năng tiểu cầu là xét nghiệm cần làm.

Một số trung tâm có thể sử dụng phương pháp tế bào dòng chảy để thăm dò sự có mặt hay không của các thụ thể chìa khoá (GpIb-V-IX và GpIIb-IIIa) trên bề mặt tiểu cầu, điều này có thể giúp ích chẩn đoán.

Các xét nghiệm đông máu cơ bản và xét nghiệm vWF nên được thực hiện. Mặc dù VWD type 2N và VWD type 2B có liên quan đến giảm tiểu cầu nhưng thể tích tiểu cầu thường trong giới hạn bình thường.

Phân tích gen. Đây là phần quan trọng, nhưng có thể trì hoãn đến sau khi đã có đầy đủ các xét nghiệm khác.

Câu hỏi 3 : Dựa vào các kết quả trên, chẩn đoán có thể là gì ?

Giảm ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin nhưng bình thường với các chất kích tập tiểu cầu khác cho thấy bất thường phức hợp GpIb-I-X của tiểu cầu. Xét nghiệm tế bào dòng chảy cho biết dấu ấn CD41 bình thường. CD41 nhận biết thụ thể GpIIb trên bề mặt tiểu cầu (chuỗi integrin alpha IIb) là chuỗi không liên kết cộng hoá trị với GpIIIa (chuỗi integrin beta 3) để tạo nên phức hợp GpIIb/IIIa. Điều này giúp loại trừ chẩn đoán Suy nhược tiểu cầu Glanzmann.

Biểu hiện yếu CD42B trên màng tiểu cầu so sánh với mẫu chứng phù hợp với xét nghiệm chức năng tiểu cầu và chỉ ra bất thường trên thụ thể GpIb-V-IX trên màng tiểu cầu.

Các kết quả này phù hợp với chẩn đoán Hội chứng Bernard Soulier.

Câu hỏi 4 : Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Phân tích gen nên được thực hiện để tìm kiếm bất thường trên gen mã hoá cho phức hợp GpIb-V-IX.

Kết quả chứng minh đột biến đồng hợp tử gen GP9 (c.182 A>G, p.Asn61Ser). Đột biến này làm suy yếu phức hợp GpIb-V-IX và do đó giảm tương tác của tiểu cầu với yếu tố vWF dẫn đến kiểu hình của bệnh nhân.

Tóm tắt : Đây là trường hợp hội chứng Bernard Soulier do đột biến gen GP9, là đột biến dẫn đến suy yếu phức hợp thụ thể GpIb-V-IX trên bề mặt tiểu cầu.

Phần 4: Bất thường chức năng tiểu cầu

CASE 31

Bạn được yêu cầu nhận xét kết quả ngưng tập tiểu cầu sau:

Chất kích tập	Tỉ lệ ngưng tập	
	Bệnh nhân	Chứng
ADP (2 μ mol/L)	0%	100%
Adrenaline (2 μ mol/L)	0%	100%
Collagen (1 mg/ml)	0%	100%
Ristocetin (1.5 mg/ml)	54%	100%
Ristocetin (0.5 mg/ml)	0%	0%

Câu hỏi 1 : Nhận xét các kết quả trên và đưa ra các chẩn đoán có thể ?

Câu hỏi 2 : Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Câu hỏi 1 : Nhận xét các kết quả trên và đưa ra các chẩn đoán có thể ?

Kết quả trong bảng cho thấy tiểu cầu không ngưng tập với hầu hết các chất kích tập (ADP, Collagen, Adrenaline) nhưng ngưng tập tiểu cầu (thực ra là chức năng dính – agglutination) với Ristocetin (ở nồng độ cao) bình thường, mặc dù đây cũng là ngưng tập không hoàn toàn.

Có 2 hướng giải thích cho hiện tượng trên :

a/ Glanzmann's Thrombasthenia (GTT) trong đó có sự khiếm khuyết ở thụ thể GpIIb/IIIa.

b/ Bất thường Fibrinogen. Fibrinogen cần thiết để chức năng tiểu cầu bình thường và nếu không có Fibrinogen, tiểu cầu không thể ngưng tập. Fibrinogen không cần cho hoạt động của Ristocetin, do đó hiện tượng dính (không phải là ngưng tập vì ngưng tập cần sự gắn của Fibrinogen với thụ thể GPIIb/IIIa) vẫn quan sát được tuy nhiên thường chỉ có sóng thứ nhất, vì sóng thứ 2 cần có sự hoạt hoá của thụ thể GPIIb/IIIa và gắn với Fibrinogen.

Câu hỏi 2 : Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Các xét nghiệm sau nên cân nhắc để chỉ định :

a/ Fibrinogen Clauss – Xét nghiệm này nên được thực hiện trước khi xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu.

b/ Xét nghiệm tế bào dòng chảy để phân tích chi tiết thụ thể GPIIb/IIIa.

c/ Phân tích gen có thể hữu ích khi chẩn đoán GTT được xác định. Phân tích gen trong trường hợp này chứng minh đột biến đồng hợp tử ở gen ITGB3 mã hoá chuỗi beta của thụ thể GPIIIa : c.725G>A ; p.Arg216Glu).

Khi xác định được chẩn đoán, nghiên cứu gia đình và phân tích di truyền là rất quan trọng. Cá thể bị GTT và những người đã được truyền tiểu cầu trước đây có thể phát triển kháng thể với thụ thể GPIIb/IIIa bị mất dẫn đến các lần

truyền tiểu cầu sau kém hiệu quả. Sàng lọc kháng thể chống lại thụ thể GPIIb/IIIa ở những cá nhân này là rất quan trọng. Những bệnh nhân có kháng thể kháng thụ thể GPIIb/IIIa có thể được điều trị bằng FVIIa tái tổ hợp.

Chú ý :

a/ Liều thấp Ristocetin (0.5mg/ml) thường được dùng để sàng lọc VWD type 2B và VWD type tiểu cầu. Đột biến trong mỗi bất thường trên liên quan tới đột biến tăng chức năng và tăng ngưng tập tiểu cầu ở liều Ristocetin thấp. Sự tăng ngưng tập ở liều thấp này không thấy trong trường hợp vWF bình thường hoặc tiểu cầu bình thường.

b/ GTT có thể được phân loại thành type I và type II. Ở type I, tiểu cầu mất thụ thể GPIIb/IIIa và do vậy, không thể gắn với Fibrinogen. Ở type II, tiểu cầu biểu hiện thụ thể GPIIb/IIIa ở mức yếu do đó có thể gắn Fibrinogen một phần.

c/ GTT là bệnh di truyền, nói chung, là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen ITGA2B (mã hoá cho tiểu đơn vị alpha của phức hợp GPIIb/IIIa) hoặc đột biến gen ITGB3 (mã hoá cho tiểu đơn vị beta của phức hợp GPIIb/IIIa).

Tóm tắt : Đây là trường hợp giảm chức năng tiểu cầu do đồng hợp tử đột biến ở gen ITGB3 gây bệnh Granzmann's Thrombasthenia.

CASE 32

Bạn được yêu cầu nhận xét về kết quả ngưng tập tiểu cầu của bệnh nhân nữ 23 tuổi có tiền sử chảy máu niêm mạc. Kết quả thể hiện trong bảng dưới đây :

Chất kích tập	Tỉ lệ ngưng tập	
	Bệnh nhân	Chứng
ADP (2 μ mol/L)	100%	100%
Adrenaline (2 μ mol/L)	100%	100%
Collagen (1 mg/ml)	100%	100%
Ristocetin (1.5 mg/ml)	2 %	100%

Câu hỏi 1 : Nhận xét các kết quả trên và đưa ra chẩn đoán ?

Câu hỏi 2 : Bạn nghi ngờ hội chứng Bernard Soulier hoặc VWD. Bạn làm gì để phân biệt 2 bệnh này ?

Câu hỏi 1 : Nhận xét các kết quả trên và đưa ra chẩn đoán ?

Ngưng tập tiểu cầu bình thường với tất cả các chất kích tập trừ Ristocetin. Điều này gợi ý vấn đề nằm ở tiểu đơn vị GPIIb α của phức hợp thụ thể GPIIb-V-IX.

Thụ thể GPIIb có vai trò gắn với vWF và do vậy, kiểu ngưng tập này có thể gợi ý tới hội chứng Bernard Soulier (BSS) hoặc VWD (có thể là type 1 hoặc type 3).

Việc gắn của tiểu cầu với VWF thông qua phức hợp GPIIb-V-IX là then chốt cho phép tiểu cầu tương tác với nội mạc mạch máu bị tổn thương.

Câu hỏi 2: Bạn nghi ngờ hội chứng Bernard Soulier hoặc VWD. Bạn làm gì để phân biệt 2 bệnh này ?

Bạn có thể cân nhắc các công việc sau :

a/ Định lượng nồng độ vWF – bạn nên làm xét nghiệm này trước khi chỉ định xét nghiệm chức năng tiểu cầu.

b/ Xét nghiệm tế bào dòng chảy sử dụng hàng loạt các kháng thể đơn dòng đặc hiệu với thụ thể GPIIb α để đánh giá biểu hiện của thụ thể GPIIb α .

c/ Phân tích gen có thể có giá trị khi bạn đã chẩn đoán và do đó xác định được gen nào bạn cần phân tích.

Bệnh nhân này bị BSS do đồng hợp tử đột biến sai nghĩa ở gen GPIIbA (c.434T>C p.Leu145Pro), là gen mã hoá cho tiểu đơn vị GPIIb α .

Tóm tắt : Đây là ca bệnh bất thường chức năng tiểu cầu do đồng hợp tử đột biến ở gen GPIIbA dẫn đến hội chứng Bernard Soulier.

CASE 33

Bệnh nhân nữ 23 tuổi cần được tìm hiểu nguyên nhân rối loạn chảy máu.

Dưới đây là xét nghiệm của cô ấy:

Công thức máu:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
Hb	134 g/L	115 – 165 g/L
MCV	82 fL	80 – 96 fL
WBC	6.7 x 10 ⁹ /L (thành phần WBC bình thường)	6 -10 x 10 ⁹ /L
PLT	72 x 10⁹/L	150 – 400 x 10 ⁹ /L
MPV	11.2 fL	9.4 - 12.3 fL

Các xét nghiệm khác:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
PT	12 s	11- 14 s
APTT	42 s	25 – 35 s
Fibrinogen	2.9 g/L	1.5 – 4.0 g/L
FVIII	34 IU/dL	45 – 149 IU/dL
FIX	88 IU/dL	50 – 151 IU/dL
FXI	86 IU/dL	45 – 150 IU/dL
vWF: Ag	24 IU/dL	45 – 145 IU/dL
vWF: RCo	24 IU/dL	45 – 145 IU/dL
Lupus Anticoagulant	Không phát hiện được	-
APTT mixing tests	APTT bình thường ở mix 50:50 với huyết tương bình thường	-

Câu hỏi 1: Dựa vào các kết quả xét nghiệm trên, bạn có cần thêm xét nghiệm gì để chẩn đoán bệnh?

Bạn chỉ định xét nghiệm chức năng tiểu cầu và dưới đây là kết quả:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
Ristocetin (0.5 mg/mL)	64%	0 %
Ristocetin (1.5 mg/mL)	87 fL	85%
Collagen (5 µg/mL)	85%	90%
ADP (5 µg/mL)	91%	91%
Arachidonic acid (500 µg/mL)	87%	90%

Câu hỏi 2: Nhận xét các kết quả trên?

Câu hỏi 3: Bạn chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Dựa trên kết quả ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp quang học trên, bạn yêu cầu thêm xét nghiệm trộn và kết quả như sau:

	Ngưng tập với Ristocetin 0.5mg/mL (%)
Mix A: Huyết tương bệnh nhân + Tiểu cầu bình thường	3%
Mix B: Tiểu cầu bệnh nhân + huyết tương bình thường	66%

Câu hỏi 4: Nhận xét kết quả của các xét nghiệm trên?

Câu hỏi 5: Tại sao việc phân biệt 2 bệnh lý này lại rất quan trọng?

Câu hỏi 6: Bất thường này là gì và tại sao lại gây giảm tiểu cầu?

Câu hỏi 1: Dựa vào các kết quả xét nghiệm trên, bạn có cần thêm xét nghiệm gì để chẩn đoán bệnh?

Kết quả công thức máu thể hiện tình trạng giảm tiểu cầu nhưng Hb và WBC bình thường.

APTT kéo dài (41s) và trở về bình thường ở hỗn hợp trộn với huyết tương bình thường. Điều này gợi ý rằng APTT kéo dài do nguyên nhân thiếu hụt yếu tố đông máu nhiều hơn là do chất ức chế hoặc kháng thể kháng phospholipid (ví dụ kháng đông Lupus). FVIII và vWF giảm và do vậy, nó có vẻ phù hợp với chẩn đoán VWD. Kết quả vWF bất thường trong bệnh cảnh tiểu cầu giảm gợi ý có thể VWD type 2B hoặc VWD type tiểu cầu.

Cần làm thêm các xét nghiệm sau:

a/ RIPA liều thấp (Ristocetin Induced Platelet Agglutination – ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin liều thấp) để tìm kiếm bằng chứng tăng ngưng tập với Ristocetin.

b/ Phân tích gen VWF và gen GPIBA là gen mã hóa cho thụ thể GpIb α .

Câu hỏi 2: Nhận xét các kết quả trên?

Xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu thể hiện tăng ngưng tập với Ristocetin liều thấp phù hợp với chẩn đoán VWD 2B hoặc VWD type tiểu cầu.

Câu hỏi 3: Bạn chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Để phân biệt 2 bệnh lý này, ngưng tập tiểu cầu trên các Mix nên được thực hiện:

Mix A: Huyết tương bệnh nhân + tiểu cầu bình thường + liều thấp Ristocetin

Mix B: Tiểu cầu bệnh nhân + huyết tương bệnh nhân + liều thấp Ristocetin

Nếu bất thường do VWD type 2B thì ngưng tập tiểu cầu với liều thấp Ristocetin sẽ xuất hiện ở Mix A mà không xuất hiện ở Mix B. Ngược lại, nếu vấn đề là đột biến bất thường chức năng của thụ thể GPIb α thì Mix A sẽ

bình thường còn Mix B sẽ có hiện tượng tăng ngưng tập (thực ra là tăng dính).

Phân tích đột biến sẽ được thực hiện để phân biệt 2 bệnh lý này nhưng thường mất nhiều thời gian chờ đợi hơn là làm ngưng tập tiểu cầu Mix.

Câu hỏi 4: Nhận xét kết quả của các xét nghiệm mới trên?

Ở bệnh nhân này, Mix A không ngưng tập với liều Ristocetin thấp nhưng Mix B có ngưng tập. Kết quả này phù hợp với chẩn đoán VWD type tiểu cầu.

Câu hỏi 5: Tại sao việc phân biệt 2 bệnh lý này lại rất quan trọng?

Việc phân biệt được 2 bệnh lý này rất quan trọng vì điều trị 2 bệnh này khác nhau. Trong điều trị VWD 2B, cần bổ sung vWF cô đặc (thỉnh thoảng mới cần truyền tiểu cầu) nhưng trong điều trị VWD thể tiểu cầu, chỉ cần truyền tiểu cầu.

Câu hỏi 6: Bất thường này là gì và tại sao lại gây giảm tiểu cầu?

Đột biến trong bệnh VWD thể tiểu cầu này là đột biến tăng chức năng trên gen GPIBA (di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường) mã hóa cho protein GPIB α trên bề mặt tiểu cầu. Đột biến này dẫn đến tăng ái lực gắn với vWF, kết quả gây giảm tiểu cầu và nồng độ vWF thấp (và mất vWF multimers trọng lượng phân tử cao).

Ở bệnh nhân này, đột biến tại amino acid 249 dẫn đến thay thế Glycine bằng Valine (c.746G>T p.Gly249Val) ảnh hưởng tới vùng bản lề và vòng lặp của cấu trúc GPIB α .

Đột biến trong gen GPIBA tiểu cầu cũng dẫn đến hội chứng Bernard Soulier (BSS) nhưng phổ đột biến khác và được di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Ngược với đột biến gây bệnh VWD thể tiểu cầu, đột biến ở bệnh BSS được vùi trong phân tử và có xu hướng ảnh hưởng miền cuối N của protein.

Tóm tắt: Đây là bệnh Von Willebrand thể tiểu cầu.

CASE 34

Bệnh nhân nữ người Ấn Độ được làm xét nghiệm để tìm hiểu nguyên nhân xảy thai và rong kinh lặp lại.

Kết quả xét nghiệm như sau:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
PT	>120 s	11.5- 13.2 s
APTT	>120 s	26 – 32 s
Fibrinogen (Clauss)	Không chỉ định	2.0 – 4.0 g/L
Thời gian máu chảy	>20 phút	< 10 phút
PFA100: Collagen-ADP	>300 s	< 110 s
PFA100: Collagen-Adrenaline	>300 s	< 112 s

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả xét nghiệm trên? Chẩn đoán có thể nhất là gì?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Câu hỏi 3: Bạn sẽ điều trị cho bệnh nhân này như thế nào trong lần mang thai tiếp theo?

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả xét nghiệm trên? Chẩn đoán có thể nhất là gì?

Chẩn đoán có thể nghĩ tới nhiều nhất là Thiếu hụt Fibrinogen. Fibrinogen cần cho xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu thông qua thụ thể GpIIb/IIIa. Hy vọng xét nghiệm Fibrinogen sẽ được thực hiện trước khi chỉ định xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Về mặt logic, xét nghiệm Fibrinogen Clauss nên được thực hiện tiếp theo.

Câu hỏi 3: Bạn sẽ điều trị cho bệnh nhân này như thế nào trong lần mang thai tiếp theo?

Bổ sung Fibrinogen trong quá trình mang thai/sinh nở và trong vài tuần sau khi sinh.

Thiếu hụt Fibrinogen là một bệnh hiếm với tỉ lệ mắc ước tính 1/1000.000. Đây là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, hậu quả của đột biến một trong 3 gene mã hóa cho 3 chuỗi polypeptide của fibrin, nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể số 4.

Bổ sung Fibrinogen trong quá trình mang thai với mục tiêu duy trì nồng độ fibrinogen hoạt tính $>0.6 - 1.0$ g/L và >1.5 g/L tại thời điểm sinh để có quá trình mang thai và sinh nở an toàn, giảm chảy máu. Tuy nhiên, ở một số phụ nữ, điều này cũng không thể dự phòng tất cả mọi biến chứng sinh đẻ. Liều cao Fibrinogen cô đặc là cần thiết để duy trì hoạt động của fibrin trong quá trình mang thai.

Tóm lại: Đây là một trường hợp thiếu hụt Fibrinogen.

CASE 35

Bệnh nhân nam 23 tuổi được làm xét nghiệm chẩn đoán các bệnh lý tiểu cầu di truyền. Anh ta có thời gian dài dễ bị bầm tím và chảy máu sau nhổ răng. Xét nghiệm công thức máu bình thường ngoại trừ số lượng tiểu cầu $55 \times 10^9/L$. MPV là 11.2 fL và tiêu bản máu kết luận tiểu cầu kích thước lớn. Dưới đây là kết quả tế bào dòng chảy của bệnh nhân sử dụng 3 kháng thể đơn dòng riêng biệt là CD 41, CD61 và CD42b – kết quả báo cáo dưới dạng đậm độ huỳnh quang trung bình.

Mẫu	PLT	MPV (fL)	CD41	CD61	CD42B
Chứng	268	8.6	4.87	28.7	6.23
Bệnh nhân	55	11.2	19.9	55.2	2.39

Trong xét nghiệm này, có 3 kháng thể đơn dòng CD 41, CD61, CD42b được sử dụng, các kháng thể này gắn trực tiếp với các glycoprotein trên màng tiểu cầu.

Kháng thể	Tính đặc hiệu
CD41	CD41 gắn với GpIIb trên màng tiểu cầu (chuỗi integrin alpha 2b), đây là glycoprotein liên kết không hóa trị với GpIIIa (chuỗi integrin beta 3) để tạo phức hợp GpIIb/IIIa.
CD61	CD61 nhận biết GpIIIa màng (chuỗi integrin beta 3).
CD42b	CD42b phản ứng với GpIb trên mẫu tiểu cầu và tiểu cầu. CD42b cũng ức chế Ristocetin – gắn độc lập của vWF với tiểu cầu và gây nên ngưng tập tiểu với Ristocetin.

Câu hỏi 1: Bạn giải thích các kết quả trên như thế nào?

Câu hỏi 2: Có thể chẩn đoán bệnh nhân này là gì và bạn làm gì để khẳng định chẩn đoán?

Câu hỏi 3: Bạn dự đoán xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp quan học ở bệnh nhân này sẽ như thế nào?

Câu hỏi 1: Bạn giải thích các kết quả trên như thế nào?

Có tình trạng giảm đậm độ huỳnh quang với CD42b, kháng thể gắn với GpIb. Điều này gợi ý hội chứng Bernard Soulier (BSS).

Trong BSS, tiểu cầu thường lớn (MPV tăng) và vì vậy sẽ có tăng biểu hiện của thụ thể GpIIb/IIIa. Kết quả của việc này là đậm độ huỳnh quang của dấu ấn CD41 và CD61 tăng, đây là 2 kháng thể đặc hiệu với thụ thể GpIIb và GpIIIa.

Câu hỏi 2: Có thể chẩn đoán bệnh nhân này là gì và bạn làm gì để khẳng định chẩn đoán?

Chẩn đoán là BSS.

Chẩn đoán này có thể được khẳng định bằng phân tích gen. Xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu cũng có giá trị chẩn đoán.

Câu hỏi 3: Bạn dự đoán xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp quan học ở bệnh nhân này sẽ như thế nào?

Trong BSS, ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp LTA (Light transmission Aggregometry) sẽ thấy hiện tượng giảm ngưng tập với Ristocetin nhưng ngưng tập bình thường với ADP, Adrenaline và Collagen.

Tóm tắt: Đây là trường hợp hội chứng Bernard Soulier do bất thường Glycoprotein màng thể hiện bằng CD42b

CASE 36

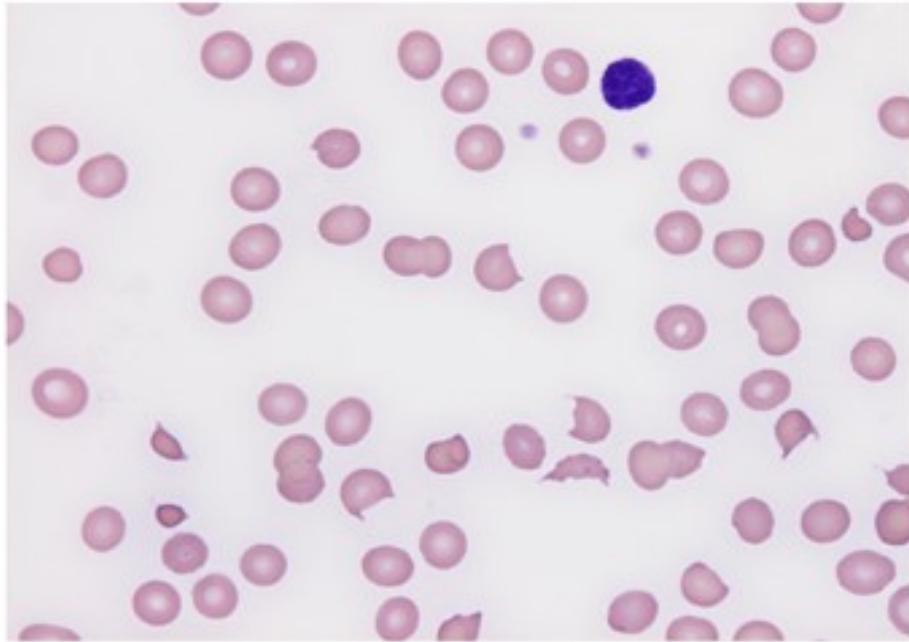
Bệnh nhân nữ 32 tuổi được nhập viện khoa cấp cứu với biểu hiện dễ bị bầm tím thời gian gần đây. Cô ấy khá bối rối.

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
PT	12.5 s	11.5- 13.2 s
APTT	33 s	26 – 32 s
Fibrinogen (Clauss)	1.9 g/L	2.0 – 4.0 g/L
Thrombin time	14.5 s	12.5 – 13.9 s

Câu hỏi 1: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Các kết quả xét nghiệm sau đó có kết quả như sau:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
Số lượng tiểu cầu	34 x 10⁹ /L	150 – 400x10 ⁹ /L
Hb	86 g/L	115 – 165 g/L
WBC	11.2 x 10⁹ /L	6.0 -10.0 x 10 ⁹ /L
Lam máu	Hình ảnh phía dưới	
LDH	2400 U/L	< 450 U/L
Troponin T	0.9 µg/L	0 -0.01 µg/L
Serum Creatinine	356 µmol/L	52 – 90 µmol/L



Hình ảnh lam máu ngoại vi

Câu hỏi 2: Chẩn đoán có thể là gì?

Câu hỏi 3: Bạn có cần thêm xét nghiệm gì không?

Câu hỏi 4: Ý nghĩa của việc tăng Troponin T và LDH?

Câu hỏi 1: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Xét nghiệm công thức máu và tiêu bản máu ngoại vi là cần thiết trong trường hợp này. Hơn nữa, xét nghiệm chức năng gan thận nên được chỉ định trong trường hợp bệnh nhân có bầm tím và tâm lý bối rối.

Câu hỏi 2: Chẩn đoán có thể là gì?

Tiền sử của bệnh nhân, công thức máu, hình ảnh lam máu và việc tăng LDH, Troponin T và Creatinin phù hợp với chẩn đoán Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – TTP).

Câu hỏi 3: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Bạn nên chỉ định thêm các xét nghiệm sau:

a/ ADAMTS13 + bằng chứng chất ức chế

b/ Bệnh nhân có thai không?

c/ HIV

d/ Sàng lọc Lupus ban đỏ hệ thống

e/ Một số thuốc như Clopidogrel, Ticlopidine có thể liên quan tới việc xuất hiện bệnh TTP.

Bạn cũng nên cân nhắc khả năng bệnh nhân có đột biến di truyền trong gen ADAMTS13 bởi vì một số trường hợp nó có thể biểu hiện ở tuổi trưởng thành.

Câu hỏi 4: Ý nghĩa của việc tăng Troponin T và LDH?

Troponin tăng có ý nghĩa tại thời điểm chẩn đoán ($>0.25\mu\text{g/L}$) và LDH tăng rất cao (>10 lần so với bình thường) chứng tỏ có tổn thương mô và đây là yếu tố tiên lượng xấu.

Nồng độ ADAMTS13 $< 5\%$ (Bình thường: 66 – 126%). Xét nghiệm kháng thể ADAMTS13 IgG = 943 AU/ml (Bình thường <110 AU/ml).

Tóm tắt: Đây là trường hợp TTP do chất ức chế.

CASE 37

Bệnh nhân nam 39 tuổi tới khoa cấp cứu với triệu chứng chảy máu cam và dễ bị bầm tím lặp đi lặp lại trong thời gian gần đây. Không có tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình nào đáng chú ý và bệnh nhân không sử dụng bất cứ loại thuốc nào trong 10 tuần gần đây.

Kết quả xét nghiệm như sau:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
PT	11 s	11 - 14 s
APTT	29 s	23 -35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.9 g/L	2.0 – 4.0 g/L
Hb	101 g/L	135 – 175 g/L
WBC	7.2 x 10 ⁹ /L (thành phần bạch cầu bình thường)	4- 11 x 10 ⁹ /L
PLT	255 x 10 ⁹ /L	150 – 400 x 10 ⁹ /L
MPV	7.8 fL	7.2 – 11.2 fL
FVIII	125 IU/dL	50 -150 IU/dL
vWF: Act	119 IU/dL	47 – 135 IU/dL
FXIII	78 IU/dL	50 -150 IU/dL

Kết quả xét nghiệm chức năng tiểu cầu:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
ADP (4 µg/mL)	89%	90%
ADP (8 µg/mL)	88%	89%
Ristocetin (1.5 mg/mL)	3 %	93 %
Ristocetin (3.0 mg/mL)	4%	4%

Collagen (0.26mg/mL)	94%	99%
Epinephrine (10 μ M)	94%	94%
Arachidonic acid (500 μ g/mL)	86%	88%

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên, các kết quả này gợi ý điều gì?

Câu hỏi 2: Bạn cần làm thêm xét nghiệm gì để tìm hiểu chi tiết hơn về bệnh?

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên, các kết quả này gợi ý điều gì?

Tiền sử của bệnh nhân phù hợp với các bệnh lý rối loạn chảy máu mắc phải. Các xét nghiệm ban đầu không đưa ra được giải thích nào rõ ràng tuy nhiên xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu thấy không ngưng tập với Ristocetin, còn với các chất khác ngưng tập tiểu cầu bình thường.

Điều này gợi ý tới các bệnh lý sau:

a/ Bệnh von Willebrand disease – nhưng vWF:Act lại bình thường.

b/ Hội chứng Bernard Soulier (BSS) – nhưng tiền sử có vẻ không phù hợp với một rối loạn bẩm sinh, do đó có thể là BSS mắc phải.

Câu hỏi 2: Bạn cần làm thêm xét nghiệm gì để tìm hiểu chi tiết hơn về bệnh?

Mixing studies (Xét nghiệm trộn tiểu cầu) có thể có giá trị để phân biệt trường hợp này có phải do chất ức chế phức hợp GpIv-V-X hay không. Một cách tóm tắt là sử dụng huyết tương nghèo tiểu cầu của bệnh nhân trộn với tiểu cầu bình thường và sau đó thực hiện xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu trên Mix. Một cách tiếp cận tương tự là có thể sử dụng máy tế bào dòng chảy để xem ban đầu có hiện tượng giảm gắn kháng thể với phức hợp GpIb-V-IX hay không, sau đó hiện tượng này sẽ bị ức chế nếu huyết tương nghèo tiểu cầu của bệnh nhân được ủ với tiểu cầu bình thường.

Trong trường hợp này, bệnh nhân có kháng thể chống lại phức hợp GpIb-V-IX gây bệnh BSS mắc phải.

Tóm tắt: Đây là trường hợp bệnh BSS mắc phải do chất ức chế.

CASE 38

Bệnh nhân nữ 4 tuổi với tiền sử dễ bầm tím được đưa tới bệnh viện để chẩn đoán. Không có triệu chứng nào khác đáng chú ý và trẻ phát triển thể chất bình thường. Tuy nhiên, bố của bệnh nhân có tiền sử tiểu cầu thấp giống như em trai của anh ta, nhưng chưa giải thích được nguyên nhân.

Khám lâm sàng không có gì đặc biệt ngoại trừ bầm tím ở chi dưới.

Xét nghiệm ban đầu cho kết quả như sau:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
PT	11 s	11 - 14 s
APTT	29 s	23 -35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.9 g/L	2.0 – 4.0 g/L
Hb	116 g/L	115 – 135 g/L
WBC	9.1 x 10 ⁹ /L (thành phần bạch cầu bình thường)	5- 11 x 10 ⁹ /L
PLT	19 x 10⁹/L	150 – 400 x 10 ⁹ /L
MPV	13.2 fL	7.2 – 11.2 fL
Tiêu bản máu	Tiểu cầu kích thước lớn Trung tính có cấu trúc bình thường, không có các bất thường khác.	

Kết quả Glycoprotein màng tiểu cầu phân tích trên Flowcytometry cho kết quả như sau:

Kháng thể	Đậm độ huỳnh quang trung bình	
	Bệnh nhân	Chứng
CD41	1800	942
CD61	3444	1792
CD42b	255	400

Trong đó:

CD41: gắn với GpIIb trên màng tiểu cầu (chuỗi integrin alpha 2b), đây là glycoprotein liên kết không hóa trị với GpIIIa (chuỗi integrin beta 3) để tạo phức hợp GpIIb/IIIa.

CD61: nhận biết GpIIIa màng (chuỗi integrin beta 3).

CD42b: phản ứng với GpIb trên mẫu tiểu cầu và tiểu cầu. CD42b cũng ức chế Ristocetin – gắn độc lập của vWF với tiểu cầu và gây nên ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin.

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả xét nghiệm trên? Các kết quả này gợi ý điều gì?

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả xét nghiệm trên? Các kết quả này gợi ý điều gì?

Tiền sử bệnh nhân và tiền sử gia đình gợi ý đây là một bệnh bất thường tiểu cầu di truyền. Xét nghiệm công thức máu thấy tiểu cầu kích thước lớn nhưng không có bất thường khác trên lam máu. Có rất nhiều nguyên nhân của tiểu cầu kích thước lớn di truyền:

a/ Hội chứng Bernard Soulier/ Hội chứng Velocardiofacial.

b/ VWD thể tiểu cầu.

c/ Hội chứng tiểu cầu Montreal.

d/ Hội chứng tiểu cầu xám.

e/ Bất thường Magg-Hegglin/Hội chứng Sebastian.

f/ Tiểu cầu to hình cầu/ Hội chứng Epstein/ Hội chứng Fechtner.

g/ Tiểu cầu to địa trung hải

Rất nhiều các bất thường trên được loại trừ bởi hình thái tiểu cầu bình thường, không có bất thường trong phát triển hoặc bất thường tim mạch, không có trung tính với thể Dohle bên trong. Nguyên nhân có thể còn lại là Hội chứng Bernard Soulier hoặc Bệnh tiểu cầu to hình cầu (Hereditary Macrothrombocytopaenia).

Xét nghiệm tế bào dòng chảy thể hiện khiếm khuyết của thụ thể GpIb trên màng tiểu cầu và do đó phù hợp với bệnh cảnh Hội chứng Bernard Soulier. Đậm độ huỳnh quang cao hơn ở CD41 và CD61 so với mẫu chứng là do kích thước tiểu cầu lớn nên số lượng glycoprotein màng nhiều hơn, do vậy khả năng gắn nhiều kháng thể hơn.

Rất khó để thực hiện xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu trên máy truyền sáng (LTA) ở bệnh nhân lứa tuổi này vì thể tích máu sử dụng lớn, do vậy FCM có thể giải quyết vấn đề này.

Phân tích đột biến ở bệnh nhân này cho kết quả đột biến di hợp tử C>T tại nucleotid 515 trên gen GPIBA dẫn đến thay thế Alanine tại vị trí 156 bằng Valine (p.Ala156Val) và khẳng định chẩn đoán Hội chứng Bernard Soulier thể Bolzano trong gia đình này. Đột biến này làm giảm khả năng tương tác của GPIb α với yếu tố vWF.

Hội chứng Bernard Soulier thể Bolzano có xu hướng ít xuất huyết trầm trọng hơn so với BSS nhưng nó là một bất thường có thể sàng lọc ở các cá thể có Macrothrombocytopaenia.

Tóm tắt: Đây là trường hợp Hội chứng Bernard Soulier thể Bolzano di truyền trội nhiễm sắc thể thường.

CASE 39

Bệnh nhân nam 10 tuổi được xét nghiệm để xác định bệnh lý rối loạn chảy máu. Bệnh nhân có tiền sử dễ bầm tím và chảy máu cam lặp đi lặp lại. Mẹ và ông ngoại của bệnh nhân có tiền sử bệnh tương tự nhưng không được chẩn đoán và không biết nguyên nhân.

Xét nghiệm ban đầu cho kết quả như sau:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
PT	12 s	11 - 14 s
APTT	33 s	23 -35 s
Fibrinogen (Clauss)	3.2 g/L	2.0 – 4.0 g/L
Hb	142 g/L	135 – 175 g/L
WBC	8.1 x 10 ⁹ /L (thành phần bạch cầu bình thường)	4- 11 x 10 ⁹ /L
PLT	213 x 10 ⁹ /L	150 – 400 x 10 ⁹ /L
MPV	8.9 fL	7.2 – 11.2 fL
FVIII	89 IU/dL	50 -150 IU/dL
vWF: RCo	95 IU/dL	50 -150 IU/dL
Tiêu bản máu	Không có bất thường, đặc biệt bạch cầu trung tính không tìm thấy các thể bất thường.	

Xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp truyền sáng (LTA) cho kết quả như sau:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
ADP (20 μ M)	32%	92%
ADP (15 μ M)	5 %	90 %
ADP (10 μ M)	0%	90 %
ADP (5 μ M)	0%	90 %
ADP (2.5 μ M)	0%	90 %
Ristocetin (1.5 mg/mL)	89 %	92 %
Collagen (1.0 mg/mL)	5 %	88 %

Câu hỏi 1: Các xét nghiệm trên gợi ý điều gì?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Câu hỏi 1: Các xét nghiệm trên gợi ý điều gì?

Tiền sử bệnh nhân và tiền sử gia đình phù hợp với một bệnh rối loạn chảy máu di truyền.

Xét nghiệm ban đầu không có bất thường tuy nhiên xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu LTA cho thấy giảm ngưng tập rõ rệt với ADP tại tất cả các nồng độ mặc dù có ngưng tập một chút tại ADP nồng độ cao. Điều này gợi ý khiếm khuyết ở thụ thể ADP trên màng tiểu cầu.

Có 2 thụ thể ADP trên màng tiểu cầu:

a/ Thụ thể P2Y1 là trung gian huy động ion calci và chịu trách nhiệm thay đổi hình dạng tiểu cầu gây ra do ADP, gây ngưng tập yếu và thoáng qua.

a/ Thụ thể P2Y12 chịu trách nhiệm hoàn thành việc thay đổi hình dạng tiểu cầu và khuếch đại đáp ứng với ADP cũng như các chất kích tập khác như Thromboxane A2, thrombin và collagen.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Sàng lọc các thành viên trong gia đình để xác định bất thường ngưng tập tiểu cầu tương tự ở các thành viên trong gia đình, người có tiền sử chảy máu.

Sau đó, sàng lọc đột biến trên gen P2RY12, gen mã hóa cho thụ thể P2Y12.

Phân tích đột biến khẳng định sự có mặt của đột biến dị hợp tử trên gen P2RY12 (c.364C>T p.Arg122Cys). Đột biến này và hình thái ngưng tập tiểu cầu tương tự cũng được tìm thấy ở các thành viên khác trong gia đình, những người có tiền sử chảy máu nhưng không tìm thấy ở những thành viên không có triệu chứng.

Tóm tắt: Đây là trường hợp suy giảm chức năng tiểu cầu và biểu hiện chảy máu do đột biến ở thụ thể ADP (P2Y12).

CASE 40

Bệnh nhân nữ 31 tuổi từ Ấn độ được làm xét nghiệm tìm nguyên nhân bệnh xuất huyết. Cô ấy có tiền sử kéo dài của bệnh xuất huyết như chảy máu sau cắt amidan, phẫu thuật nha khoa và thêm nữa là rong kinh. Không có tiền sử gia đình nào đáng chú ý.

Xét nghiệm ban đầu cho kết quả như sau:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
PT	11 s	11 - 14 s
APTT	33 s	23 -35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.7 g/L	2.0 – 4.0 g/L
Hb	133 g/L	115 – 165 g/L
WBC	6.9 x 10 ⁹ /L (thành phần bạch cầu bình thường)	4- 11 x 10 ⁹ /L
PLT	105 x 10⁹/L	150 – 400 x 10 ⁹ /L
MPV	8.9 fL	7 – 11 fL
Tiêu bản máu	Không có bất thường	
FVIII (1-stage assay)	78 IU/dL	50 -150 IU/dL
vWF: RCo	84 IU/dL	50 -150 IU/dL

Câu hỏi 1: Bạn nhận xét gì về các kết quả trên?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Dưới đây là kết quả ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp LTA:

Chỉ số	Kết quả bệnh nhân	Chứng
ADP (2.5 μ M)	3 AU.min	>51 AU.min
Ristocetin (1.5 mg/mL)	35 AU.min	>63 AU.min
Ristocetin (0.5 mg/mL)	0 AU.min	< 20 AU.min
Collagen (1.0 mg/mL)	2 AU.min	>59 AU.min
Arachodonic acid (1.5mM)	0 AU.min	>59 AU.min
Epinephrine (300 μ M)	2 AU.min	>62 AU.min
TRAP6 (12.5 μ M)	4 AU.min	>62 AU.min

Câu hỏi 3: Nhận xét các kết quả trên?

Câu hỏi 4: Bạn chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Dưới đây là kết quả FCM:

Mẫu	PLT (x 10 ⁹ /L)	CD41 (%)	CD61 (%)	CD42b (%)
Chứng	268	>99	>99	>99
Bệnh nhân	98	0	0	100

Câu hỏi 5: Những xét nghiệm này nói lên điều gì?

Câu hỏi 6: Chẩn đoán cuối cùng của bạn là gì?

Câu hỏi 1: Bạn nhận xét gì về các kết quả trên?

Tiền sử của bệnh nhân gợi ý mạnh mẽ tới một bệnh rối loạn chảy máu và vấn đề xuất hiện trong thời gian dài có xu hướng là một bệnh di truyền hơn là một bệnh mắc phải.

Các xét nghiệm ban đầu thể hiện tình trạng giảm tiểu cầu nhẹ nhưng không có bất thường khác. Các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu nên được tìm hiểu chi tiết hơn.

Nguyên nhân có thể là một bệnh lý di truyền hoặc mắc phải và mặc dù tiền sử gợi ý một bệnh di truyền nhưng cũng không thể loại trừ hoàn toàn các vấn đề mắc phải bắt đầu từ nhỏ, ví dụ ITP. Điều quan trọng là phân tích MPV và lam máu ngoại vi bởi vì những xét nghiệm này giúp loại bỏ rất nhiều bệnh lý giảm tiểu cầu có tiểu cầu lớn và hơn nữa, ITP thường không có tiểu cầu to.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Xét nghiệm chức năng tiểu cầu nên được thực hiện để xác định các bất thường chức năng tiểu cầu.

Câu hỏi 3: Nhận xét các kết quả trên?

Xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp LTA thấy tình trạng giảm ngưng tập với hầu hết các chất kích tập tiểu cầu, ngoại trừ ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin, nhưng cũng không bình thường.

Điều này có thể là:

- a/ Thiếu Fibrinogen – tuy nhiên APTT/PT và Fibrinogen bình thường.
- b/ Glanzmann's Thrombasthenia (GTT)

Câu hỏi 4: Bạn chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Các xét nghiệm nên được chỉ định thêm là:

- a/ Phân tích đột biến gen
- b/ Xét nghiệm tế bào dòng chảy để xem xét chi tiết thụ thể GPIIb/IIIa.

Câu hỏi 5: Những xét nghiệm này nói lên điều gì?

Trong xét nghiệm này, 3 kháng thể CD41, CD61 và CD42b gắn trực tiếp với glycoprotein màng tiểu cầu được sử dụng:

CD41: gắn với GpIIb trên màng tiểu cầu (chuỗi integrin alpha 2b), đây là glycoprotein liên kết không hóa trị với GpIIIa (chuỗi integrin beta 3) để tạo phức hợp GpIIb/IIIa.

CD61: nhận biết GpIIIa màng (chuỗi integrin beta 3).

CD42b: phản ứng với GpIb trên mẫu tiểu cầu và tiểu cầu. CD42b cũng ức chế Ristocetin – gắn độc lập của vWF với tiểu cầu và gây nên ngưng tập tiểu với Ristocetin.

Kết quả cho thấy không có hiện tượng gắn với CD41 hoặc CD61, thể hiện mất hoặc bất thường hình dạng dẫn đến khiếm khuyết gắn với GPIIb và GPIIIa. Điều này khẳng định chẩn đoán GTT.

GTT là một bệnh lý di truyền lặn nhiễm sắc thể thường và nguyên nhân do đột biến gene ITGA2B và ITGB3. Người mang gen dị hợp tử không biểu hiện triệu chứng. Cả 2 gene nằm trên nhiễm sắc thể số 17 (17q 21-23).

Trong trường hợp này, phân tích gen chứng minh đột biến đồng hợp tử C>T tại nucleotid 642 dẫn đến Leu241Pro trên gen ITGA2B.

Câu hỏi 6: Chẩn đoán cuối cùng của bạn là gì?

Chẩn đoán xác định là Glanzmann's Thrombasthenia.

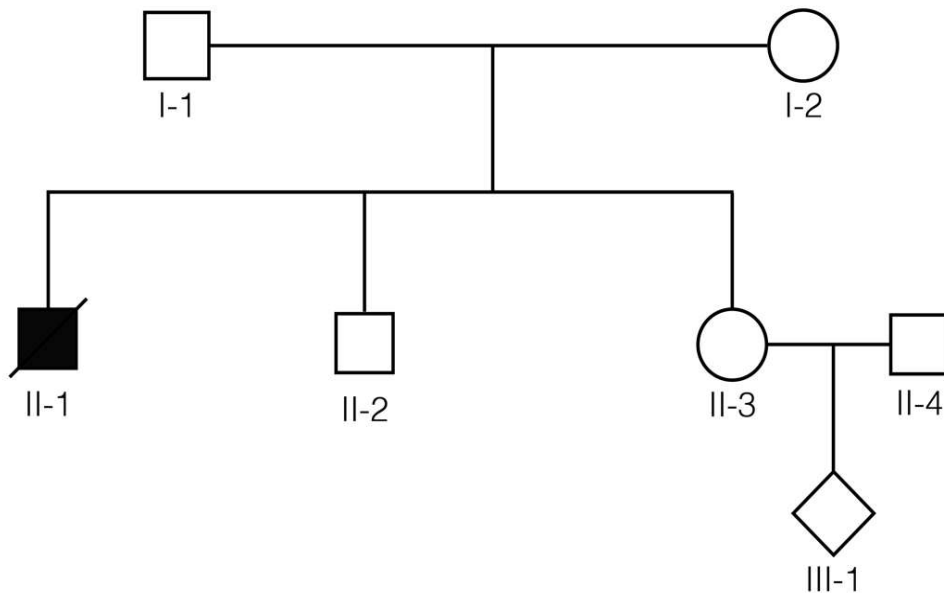
Tóm tắt: Đây là trường hợp bệnh Glanzmann's Thrombasthenia do đồng hợp tử đột biến trên gen ITGA2B.

Phần 5: Huyết khối - Tắc mạch

CASE 41

Bệnh nhân nữ 34 tuổi (II-3 trong phả hệ sau) mang thai 12 tuần. Cô ấy có người anh trai (II-1) chết do xuất huyết sơ sinh và hiện tượng đó được cho rằng do thiếu hụt Protein C.

Dưới đây là phả hệ gia đình:



Kết quả định lượng Protein C của các thành viên trong gia đình như sau:

Bệnh nhân	Protein C (Chromogenic)	Khoảng tham chiếu
I-1	54 U/dL	65 – 135 U/dL
I-2	79 U/dL	
II-1	54 U/dL	
II-2	53 U/dL	
II-3	75 U/dL	
II-4	82 U/dL	

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên. Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Bạn yêu cầu xét nghiệm Protein C bằng phương pháp cục đông, có kết quả như sau:

Bệnh nhân	Protien C (Chromogenic)	Protein C (Clotting)	Khoảng tham chiếu
I-1	54 U/dL	51 U/dL	65 – 135 U/dL
I-2	79 U/dL	53 U/dL	
II-1	54 U/dL	<1 U/dL	
II-2	53 U/dL	51 U/dL	
II-3	75 U/dL	50 U/dL	
II-4	82 U/dL	85 U/dL	

Câu hỏi 2: Tại sao có sự khác biệt kết quả Protein C giữa 2 phương pháp?

Câu hỏi 3: Xác suất em bé III-1 sinh ra với bệnh thiếu hụt Protein C đồng hợp tử là bao nhiêu? Mẹ em bé và người bạn đời không có quan hệ huyết thống và tỉ lệ thiếu hụt Protein C dị hợp tử là 1/1000 (giả dụ).

Câu hỏi 4: Xác suất em bé III- 1 bị thiếu hụt Protein C đồng hợp tử là bao nhiêu nếu II -4 có Protein C giảm thấp do dị hợp tử đột biến gây thiếu Protein C.

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên. Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Kết quả định lượng Protein C bằng phương pháp Chromogenic không ủng hộ cho chẩn đoán thiếu hụt Protein C ở bệnh nhân tử vong do xuất huyết sơ sinh (II-1).

Bạn nên chỉ định:

a/ Định lượng Protein C bằng phương pháp cục đông.

b/ Protein S.

Câu hỏi 2: Tại sao có sự khác biệt kết quả Protein C giữa 2 phương pháp?

Xét nghiệm cục đông cho kết quả ủng hộ cho chẩn đoán thiếu hụt Protein C ở II-1. Xét nghiệm Chromogenic không xác định được các đột biến ở vùng GLA của Protein C (hoặc các serine proteases tương tự khác).

Câu hỏi 3: Xác suất em bé III-1 sinh ra với bệnh thiếu hụt Protein C đồng hợp tử là bao nhiêu? Mẹ em bé và người bạn đời không có quan hệ huyết thống và tỉ lệ thiếu hụt Protein C dị hợp tử là 1/1000 (giả dụ).

Từ phân tích phả hệ, suy ra khả năng II-3 mang gen dị hợp tử bệnh thiếu hụt Protein C là 2/3. Kết quả Protein C của II-3 có vẻ phù hợp với giả thuyết II-3 mang gen dị hợp tử. Bởi vì kết quả Protein C thấp ở phương pháp cục đông nhưng bình thường ở phương pháp GLA cho nên đột biến có thể nằm trên miền GLA của gen Protein C (PROC).

Do vậy khả năng có em bé bị đồng hợp tử Protein C là $1/2 \times 1/1000 = 1/2000$.

Câu hỏi 4: Xác suất em bé III- 1 bị thiếu hụt Protein C đồng hợp tử là bao nhiêu nếu II -4 có Protein C giảm thấp do dị hợp tử đột biến gây thiếu Protein C.

Trong trường hợp này, xác suất III-1 đồng hợp tử gen gây thiếu hụt Protein C là $1/2 \times 1/2 = 1/4$.

Tóm tắt: Đây là trường hợp thiếu hụt Protein C, nguyên nhân do 2 đột biến riêng biệt trên gen PROC (2 đột biến dị hợp tử) dẫn đến sự khác biệt kết quả Protein C bằng phương pháp Chromogenic và phương pháp cực đông

CASE 42

Bệnh nhân nữ 23 tuổi được đưa tới bệnh viện với tiền sử thuyên tắc mạch phổi xuất hiện sau một chuyến bay đường dài 6 tháng trước.

Kết quả sàng lọc đông máu như sau (bệnh nhân không sử dụng thuốc kháng đông trong thời gian xét nghiệm)

Xét nghiệm	Bệnh nhân	Khoảng tham chiếu
AT act	92 U/dL	>78 U/dL
Protein C act	34 U/dL	>63 U/dL
Protein S act	35 U/dL	>60 U/dL
Lupus anticoagulant	Not detected	-
IgG anti-β2 GP1 antibody	2.9 units/mL	1-6 units/mL
IgG Anticardiolipin antibody	6.2 units/mL	< 10 units/mL
PT	13 s	11 -14 s
APTT	33 s	23 -35 s
Fibrinogen	2.7 g/L	1.5 -4.0 g/L

Câu hỏi 1: Chẩn đoán là gì?

Câu hỏi 2: Bạn cần thêm xét nghiệm gì và tại sao?

Câu hỏi 1: Chẩn đoán là gì?

Xét nghiệm đông máu thấy giảm nồng độ Protein C và Protein S. Điều quan trọng cần lưu ý: đây là xét nghiệm Protein C và Protein S hoạt tính.

Thiếu hụt kết hợp Protein C và Protein S hiếm gặp và có một số nguyên nhân sau:

a/ Thiếu vitamin K, tuy nhiên PT bình thường do vậy nguyên nhân này có thể loại trừ. Hơn nữa, bệnh nhân đang không sử dụng các thuốc chống đông máu.

b/ Thiếu Protein C và Protein S thật sự.

c/ Kết quả dương tính giả do đột biến FV Leiden.

Câu hỏi 2: Bạn cần thêm xét nghiệm gì và tại sao?

Sàng lọc kháng Protein C hoạt hóa (APCr) và Factor V Leiden. Trong thực hành, hầu hết các phòng xét nghiệm cũng sàng lọc đột biến Prothrombin G20210A bởi vì xét nghiệm này thường kết hợp với xét nghiệm Factor V Leiden.

Xét nghiệm cho kết quả đồng hợp tử đột biến Factor V Leiden và dẫn đến giảm Protein C và Protein S. Xét nghiệm Chromogenic Protein C và xét nghiệm miễn dịch Protein S cho kết quả bình thường.

Tóm tắt: Đây là trường hợp đồng hợp tử đột biến Factor V Leiden dẫn đến nồng độ Protein C và Protein hoạt tính S giảm giả.

CASE 43

Bệnh nhân nam 34 tuổi tới khám tại khoa cấp cứu với triệu chứng đau chân trái 2 ngày. Bạn nghi ngờ bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và chỉ định cho bệnh nhân được siêu âm, kết quả siêu âm khẳng định tình trạng DVT.

Trước khi kê thuốc chống đông, bạn yêu cầu các xét nghiệm đông máu và có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Bệnh nhân	Khoảng tham chiếu
PT	13 s	11.5 – 13 s
APTT	22 s	28 – 34 s
Fibrinogen (Clauss)	4.1 g/L	2.0 – 4.0 g/L
PLT	356 x 10 ⁹ /L	150 - 400 x 10 ⁹ /L

Câu hỏi 1: Bạn cần hỏi thêm ở bệnh nhân những thông tin gì?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm các xét nghiệm gì?

Không có yếu tố nguy cơ nào rõ ràng có thể gợi ra lý do tại sao xuất hiện DVT. Tuy nhiên anh trai của bệnh nhân và cậu (anh/em của mẹ) có tiền sử unprovoked DVTs.

Bạn nghi ngờ kết quả APTT ngắn (22 s) cho chỉ định xét nghiệm lại, có kết quả tương tự (21.5 s).

Câu hỏi 3: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì để làm rõ nguyên nhân APTT ngắn?

Bạn yêu cầu xét nghiệm FVIII, FIX, FXI và FXII.

Kết quả FIX tăng cao (6.56 IU/mL - bình thường là 0.5 -1.5 IU/mL). Các yếu tố khác bình thường.

Câu hỏi 4: Bạn nghĩ trường hợp này có thể giải thích như thế nào?

Câu hỏi 5: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Câu hỏi 1: Bạn cần hỏi thêm ở bệnh nhân những thông tin gì?

Bạn cần tìm hiểu liệu có các yếu tố nguy cơ thúc đẩy phát triển DVT ở bệnh nhân hay không. Điều này rất quan trọng để xác định bệnh nhân có cần dùng thuốc chống đông máu kéo dài hay không?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm các xét nghiệm gì?

Bạn nên xác định xem có tiền sử gia đình về bệnh huyết khối tĩnh mạch hay tiềm ẩn bệnh huyết khối tĩnh mạch hay không. Điều này sẽ giúp bạn xác định liệu có bất thường di truyền trong gia đình hay không.

Bạn cần chú ý rằng APTT ngắn và nên yêu cầu lặp lại xét nghiệm này để khẳng định kết quả.

Câu hỏi 3: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì để làm rõ nguyên nhân APTT ngắn?

APTT ngắn thường do tăng nồng độ FVIII hoặc FIX, bạn nên chỉ định xét nghiệm yếu tố đông máu.

Câu hỏi 4: Bạn nghĩ trường hợp này có thể giải thích như thế nào?

Xét nghiệm FIX tăng cao rõ rệt và xét nghiệm này nên được lặp lại để khẳng định kết quả. Nguyên nhân của hiện tượng FIX tăng cao có thể được giải thích bằng phân tích đột biến gen F9.

Phân tích trình tự gen F9 ở bệnh nhân này và sau đó là các thành viên trong gia đình có biểu hiện, xác định đột biến tại vị trí 338 trong đó Arginine bị thay bằng Leucine (R338L). Xét nghiệm FIX bằng phương pháp miễn dịch (FIX: Antigen) bình thường và do vậy đây là đột biến tăng chức năng, được gọi là FIX Padua. Vùng này của FIX rất quan trọng trong việc gắn với FX và đột biến này làm tăng hiệu quả của việc gắn này.

Câu hỏi 5: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Bệnh nhân này có unprovoked DVT và nguyên nhân là bất thường tiền yếu tố đông máu. Nguy cơ tái phát DVT tăng rõ ràng và bệnh nhân nên được duy trì thuốc chống đông suốt đời.

Tóm tắt: Đây là trường hợp huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) do đột biến tăng chức năng trên gen F9.

CASE 44

Bệnh nhân nữ 42 tuổi có tiền sử 5 lần sảy thai liên tiếp trong quý đầu thai kỳ. Bệnh nhân được sàng lọc kháng thể kháng phospholipid và có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Bệnh nhân	Khoảng tham chiếu
Silica Clotting time	1.12	< 1.54
dRVVT	1.09	<1.2
IgG antiCardiolipin antibody	3.2 GPLU/mL	1-12 GPLU/mL
IgM antiCardiolipin antibody	5.3 GPLU/mL	1-9 GPLU/mL

Câu hỏi 1: Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Bạn yêu cầu xét nghiệm kháng thể IgG anti- β 2 glycoprotein. Kết quả là 221 units/mL với khoảng tham chiếu là 1-6 units/mL.

Câu hỏi 2 : Bạn giải thích các kết quả này như thế nào ?

Câu hỏi 3 : Bạn sẽ kiểm soát lần mang thai tiếp theo cho bệnh nhân như thế nào ?

Câu hỏi 1: Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Tiền sử của bệnh nhân gợi ý hội chứng kháng phospholipid (APS) và do vậy, nên chỉ định các xét nghiệm sàng lọc kháng đông Lupus bằng 2 phương pháp : phương pháp dựa trên APTT và phương pháp dựa vào dRVVT. Các xét nghiệm này đều cho kết quả âm tính.

Nồng độ kháng thể Anti-Cardiolipin không tăng. Tuy nhiên anti- β 2 glycoprotein chưa được thực hiện, do vậy cần chỉ định xét nghiệm này.

Câu hỏi 2 : Bạn giải thích các kết quả này như thế nào ?

Nồng độ IgG anti- β 2 glycoprotein tăng cao và cần được xét nghiệm lại để khẳng định. Xét nghiệm lặp lại cho kết quả tương tự. Xét nghiệm kháng thể anti-Cardiolipin sử dụng một kháng nguyên có nguồn gốc từ bò trong khi xét nghiệm anti- β 2 glycoprotein sử dụng β 2 glycoprotein người tái tổ hợp, và có sự khác nhau chút ít về epitope giữa 2 loại này. Trong một số trường hợp, như ở bệnh nhân này, có thể có kháng thể kháng lại β 2 glycoprotein người nhưng không kháng lại anti- β 2 glycoprotein bò như trong xét nghiệm anti-Cardiolipin.

Câu hỏi 3 : Bạn sẽ kiểm soát lần mang thai tiếp theo cho bệnh nhân như thế nào ?

Sẽ có giá trị nếu ANA và ENA được xét nghiệm để loại trừ sự có mặt của kháng thể Anti_Ro. Kháng thể này có thể liên quan đến tim bẩm sinh ở trẻ nhỏ.

Bệnh nhân này cần được điều trị Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) và Aspirin liều thấp trong thời gian mang thai, phù hợp với các hướng dẫn

điều trị APS ở phụ nữ mang thai. Cần có sự kết hợp chặt chẽ giữa bác sĩ sản khoa và bác sĩ nhi sơ sinh khi bệnh nhân sinh con.

Tóm tắt: Đây là trường hợp sảy thai nhiều lần do sự có mặt của kháng thể anti- β 2 glycoprotein.

CASE 45

Bệnh nhân nam 83 tuổi được làm xét nghiệm do nghi ngờ bệnh lý ác tính đại tràng. Tiền sử y khoa của bệnh nhân và tiền sử gia đình không có gì đặc biệt. Bệnh nhân được làm xét nghiệm đông máu và cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Bệnh nhân	Khoảng tham chiếu
PT	13 s	11 – 14 s
APTT	66 s	25 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	2.7 g/L	1.5 – 4.0 g/L
PLT	204 x 10 ⁹ /L	150 - 400 x 10 ⁹ /L

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên và bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm nào?

Kết quả xét nghiệm FVIII, IX, XI, XII bình thường.

Bạn yêu cầu xét nghiệm kháng đông Lupus, kết quả như sau:

Xét nghiệm	Bệnh nhân	Khoảng tham chiếu
Silica Clotting time (SCT)	2.77	< 1.54
SCT + PL	39%	<15%
dRVVT	2.01	<1.2
dRVVT + PL	44.1%	< 15%

Câu hỏi 2: Nhận xét các kết quả trên?

Bác sĩ ngoại khoa băn khoăn về nguy cơ chảy máu do APTT kéo dài.

Câu hỏi 3: Bạn đưa ra lời khuyên gì cho bác sĩ ngoại khoa?

Câu hỏi 4: Các bệnh nhân có kháng đông Lupus có nguy cơ chảy máu không và tại sao?

Câu hỏi 5: Tiêu chuẩn sử dụng để xác định kháng đông Lupus?

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên và bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm nào?

Có hiện tượng APTT kéo dài nhưng bệnh nhân không có tiền sử y khoa hoặc tiền sử gia đình nào đáng chú ý. Có vẻ như không phải là các bất thường bẩm sinh, tuy nhiên sẽ có giá trị nếu thực hiện các đánh giá chuẩn.

Trong trường hợp APTT kéo dài và không có tiền sử chảy máu có ý nghĩa, có thể nghĩ tới các nguyên nhân sau:

a/ Bệnh lý chảy máu mắc phải, ví dụ có chất ức chế FVIII.

b/ Kháng đông Lupus.

Sẽ là phù hợp nếu bạn nên chỉ định xét nghiệm yếu tố VIII, IX, XI, XII và kháng đông Lupus. Mặc dù thiếu FXII thường không liên quan với các biểu hiện chảy máu, tuy nhiên nó có thể làm APTT kéo dài, và vì vậy nên xét nghiệm để loại trừ.

Một số phòng xét nghiệm có thể lặp lại xét nghiệm APTT sử dụng hóa chất không nhạy với Lupus. Nếu có mặt kháng đông Lupus thì APTT sẽ trở về bình thường – sau đó các xét nghiệm sàng lọc kháng đông Lupus nên được thực hiện. Phòng xét nghiệm nên sử dụng thuốc thử APTT nhạy với kháng đông Lupus khi sàng lọc kháng thể này, đó là thuốc thử APTT có nồng độ thấp phospholipid.

Câu hỏi 2: Nhận xét các kết quả trên?

Các xét nghiệm sàng lọc kháng đông Lupus cho thấy SCT kéo dài và dRVVT kéo dài kể cả sau khi đã bổ sung phospholipid ngoại sinh, khẳng định sự có mặt của kháng thể kháng phospholipid, đó là kháng đông Lupus.

Sẽ rất có ích nếu sàng lọc kháng thể Anti-Cardiolipin và kháng thể Anti- β 2GPI và các nguyên nhân khác gây kháng đông Lupus (ví dụ ANA), tuy

nhiên nguyên nhân ác tính cũng được xác định là nguyên nhân gây kháng đông Lupus.

Câu hỏi 3: Bạn đưa ra lời khuyên gì cho bác sĩ ngoại khoa?

Nguy cơ chảy máu rất thấp nhưng nguy cơ tăng đông tiềm ẩn rất đáng chú ý do khả năng bệnh đại tràng ác tính. Điều trị dự phòng chống đông nên được thực hiện ở bệnh nhân này.

Câu hỏi 4: Các bệnh nhân có kháng đông Lupus có nguy cơ chảy máu không và tại sao?

Các bệnh nhân có kháng đông Lupus nói chung sẽ tăng nguy cơ tắc mạch (cả động mạch và tĩnh mạch) nhiều hơn là nguy cơ chảy máu. Tuy nhiên, các bệnh nhân này cũng thường có tiểu cầu giảm và trong một số trường hợp có giảm FII, và chảy máu nếu có là do lý do này. Xét nghiệm PT của bệnh nhân bình thường, tuy nhiên thuốc thử PT thường có nồng độ cao Phospholipid và có thể trung hòa các kháng đông Lupus yếu. Nếu có bất kể vấn đề gì gợi ý các rối loạn chảy máu hoặc bất kỳ bất kỳ bất kỳ nào khác thì xét nghiệm FII nên được thực hiện.

Câu hỏi 5: Tiêu chuẩn sử dụng để xác định kháng đông Lupus?

Tiêu chuẩn để định nghĩa sự có mặt của kháng đông Lupus là:

- a/ Kéo dài các xét nghiệm đông máu phụ thuộc phospholipid.
- b/ Chứng minh sự có mặt của chất ức chế ở xét nghiệm Mixtest.
- c/ Chứng minh sự phụ thuộc phospholipid của chất ức chế.

Tóm tắt: Đây là trường hợp APTT kéo dài do sự có mặt của kháng đông Lupus.

CASE 46

Bệnh nhân nam 4 tuổi nhập viện do **Purpura Fulminans**.

Trẻ được làm các xét nghiệm đông máu và cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Bệnh nhân	Khoảng tham chiếu
AT act	109 U/dL	>78 U/dL
Protein C act	82 U/dL	>63 U/dL
Protein S act	2 U/dL	>60 U/dL
Free Protein S Antigen	3 U/dL	>61 U/dL
APCr	2.3	>2.20
Prothrombin G20210A	G/G (Wild Type Sequence)	-
PT	19 s	11 – 14 s
APTT	42 s	25 – 35 s
Fibrinogen (Clauss)	1.1 g/L	1.5 – 4.0 g/L
PLT	82 x 10⁹/L	150 - 400 x 10 ⁹ /L

Câu hỏi 1: Các kết quả xét nghiệm trên gợi ý điều gì?

Câu hỏi 2: Bạn cần thêm thông tin hoặc xét nghiệm gì?

Tiền sử duy nhất đáng chú ý là gần đây bệnh nhân có ban dạng phỏng nước, phù hợp với chẩn đoán thủy đậu (Varicella Zoster).

Câu hỏi 3: Điều này có ý nghĩa gì không?

Câu hỏi 1: Các kết quả xét nghiệm trên gợi ý điều gì?

Xét nghiệm đông máu cho thấy giảm Protein S antigen tự do đồng thời giảm Protein S hoạt tính, phù hợp với tình trạng thiếu hụt Protein S. Thêm nữa, PT và APTT kéo dài cùng với giảm Fibrinogen và giảm tiểu cầu – các xét nghiệm này phù hợp với chẩn đoán DIC.

Câu hỏi 2 : Bạn cần thêm thông tin hoặc xét nghiệm gì?

Lặp lại xét nghiệm Protein S. Sàng lọc chất ức chế Protein S nên được thực hiện. Điều này tương tự như sàng lọc chất ức chế FVIII, trộn huyết tương bệnh nhân và huyết tương bình thường tỉ lệ tương đương, ủ và đo nồng độ Protein S trên hỗn hợp MIX. Nếu nồng độ Protein S của MIX giảm thì gợi ý có chất ức chế Protein S. Nồng độ chất ức chế có thể định lượng bằng xét nghiệm tương tự xét nghiệm Bethesda nhưng là đo nồng độ Protein S chứ không phải nồng độ FVIII.

Mức Protein S thấp không có nghĩa là bệnh thiếu hụt Protein S bẩm sinh nhưng có thể quan trọng, định hướng việc tìm hiểu tiền sử gia đình hoặc tiền sử y khoa của bệnh nhân có gì đáng chú ý hay không.

Câu hỏi 3: Điều này có ý nghĩa gì không?

Thiếu hụt Protein S thứ phát sau nhiễm trùng virus thủy đậu (Varicella Zoster) đã được báo cáo mặc dù đây là một biến chứng hiếm gặp. Điều trị rất đa dạng bao gồm truyền plasma hoặc trao đổi huyết tương, thuốc chống đông và thuốc kháng virus.

Tóm tắt: Đây là trường hợp thiếu hụt Protein S thứ phát sau nhiễm virus thủy đậu (Varicella Zoster).

CASE 47

Một luật sư 39 tuổi được nhập viện do DVT. Một bác sĩ rất nhiệt tình kiểm tra nồng độ Homocysteine tổng của cô ấy và kết quả tăng cao $220\mu\text{mol/L}$ (khoảng tham chiếu là $<16\mu\text{mol/L}$).

Câu hỏi 1: Giải thích hiện tượng này?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ hỏi bệnh nhân thêm thông tin gì?

Câu hỏi 3: Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm nào?

Câu hỏi 4: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Câu hỏi 1: Giải thích hiện tượng này?

Total Homocysteine (tHcy) tăng cao, việc đầu tiên là lặp lại xét nghiệm này để khẳng định kết quả. Mẫu phân tích Homocysteine cần được thực hiện ngay lập tức sau khi lấy mẫu bởi vì nồng độ chất này có thể tăng cao nếu quá trình xét nghiệm bị trì hoãn.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ hỏi bệnh nhân thêm thông tin gì?

Tiền sử gia đình là điều cần chú ý. Bệnh nhân đang sử dụng thuốc gì? Bệnh nhân thuộc dân tộc nào?

Câu hỏi 3: Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm nào?

Bạn cần chỉ định lại xét nghiệm Hcy để khẳng định tình trạng bất thường. Bạn cũng nên xét nghiệm nồng độ vitamin B12, Folate và có thể là vitamin B6. Bạn cũng cần kiểm tra chức năng thận. Các xét nghiệm đặc hiệu hơn của enzym (hoặc xét nghiệm gen) liên quan đến chuyển hóa Hcy cũng nên được cân nhắc, nó có thể cần thiết để xác định nguyên nhân Hcy tăng cao.

Câu hỏi 4: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Bạn nên điều trị DVT bằng thuốc chống đông.

Bạn có thể bổ sung Vitamin B12, Folate và B6 cho bệnh nhân bởi vì những vitamin này có thể làm giảm nồng độ Hcy. Trong một số trường hợp, bổ sung chế độ ăn có Betaine có thể làm giảm nồng độ Hcy.

Có thể là Hcy tăng cao do thiếu hụt một trong các enzym tham gia vào chuyển hóa Hcy. Xét nghiệm gen nên được thực hiện để xác định các bất thường di truyền và thông tin này có thể sử dụng để tư vấn cho các thành viên có liên quan trong gia đình. Có thể là nồng độ Hcy không trở về bình thường sau khi bổ sung vitamin, nếu vậy thì bệnh nhân này nên được điều trị thuốc chống đông lâu dài.

Tóm tắt: Đây là trường hợp huyết khối tĩnh mạch sau do tăng Homosysteine máu.

CASE 48

Bệnh nhân nam 45 tuổi tới khoa cấp cứu với triệu chứng sưng đau chân trái. Ông ta được chỉ định siêu âm, xác nhận tình trạng DVT. Bệnh nhân được kê đơn sử dụng Warfarin.

Không có yếu tố nguy cơ nào rõ ràng của việc xuất hiện DVT. Xét nghiệm công thức máu và chức năng thận bình thường.

3 tháng sau bệnh nhân tới phòng khám ngoại trú để xác định xem ông ta có phải sử dụng thuốc chống đông kéo dài hay không. Trong quá trình điều trị, bệnh nhân không có tác dụng phụ nào với Warfarin và đặc biệt, không có chảy máu.

Bệnh nhân đồng ý ngừng Warfarin 4 tuần và được thực hiện xét nghiệm D dimer. Kết quả D dimer của bệnh nhân là 750ng/ml (khoảng tham chiếu là <500ng/mL)

Câu hỏi 1: Bệnh nhân có khả năng tái phát DVT hay không?

Câu hỏi 2: Nguy cơ chảy máu trong khi duy trì Warfarin?

Câu hỏi 1: Bệnh nhân có khả năng tái phát DVT hay không?

Điểm DASH ở bệnh nhân này là 4 dựa trên tuổi, giới và D dimer sau 4 tuần ngừng sử dụng Warfarin. Bệnh nhân có 19,9% nguy cơ tái phát VTE hàng năm và lời khuyên là nên duy trì sử dụng Warfarin.

Câu hỏi 2: Nguy cơ chảy máu trong khi duy trì Warfarin?

Nguy cơ chảy máu rất thấp (<0.1%) và do vậy, nên tiếp tục sử dụng thuốc chống đông.

Tóm tắt: Đây là trường hợp bệnh nhân nam 45 tuổi có tình trạng unprovoked DVT. Nguy cơ tái phát cao, nên sử dụng kháng đông lâu dài.

CASE 49

Bệnh nhân nữ 46 tuổi nhập viện do yêu cầu của bác sĩ phẫu thuật với chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch mạc treo. Bệnh nhân được chỉ định các xét nghiệm đông máu, không có thuốc chống đông nào được sử dụng khi bệnh nhân làm xét nghiệm.

Kết quả như sau:

Xét nghiệm	Bệnh nhân	Khoảng tham chiếu
PT	13 s	11.5 – 13 s
APTT	33 s	28 – 34 s
Fibrinogen (Clauss)	4.1 g/L	2.0 – 4.0 g/L
PLT	689 x 10⁹/L	150 - 400 x 10 ⁹ /L

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên? Bạn có cần chỉ định thêm xét nghiệm nào nữa không?

Bạn yêu cầu xét nghiệm gen JAK2 và có kết quả đột biến dị hợp đột biến gen JAK2V617F.

Câu hỏi 2: Điều này có ý nghĩa gì?

Câu hỏi 3: Bạn sẽ điều trị huyết khối tĩnh mạch mạc treo như thế nào?

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên? Bạn có cần chỉ định thêm xét nghiệm nào nữa không?

Các xét nghiệm ban đầu cho thấy số lượng tiểu cầu tăng có thể tiên phát hoặc thứ phát. Ở những bệnh nhân có huyết khối ở các vị trí không thường gặp, đặc biệt huyết khối tĩnh mạch mạc treo, điều quan trọng là sàng lọc các bệnh tăng sinh tủy. Do vậy sàng lọc đột biến gen JAK2 và CALR cần được thực hiện. Trong một số ít trường hợp, bất thường có thể gây ra bởi đột biến gen MPL, THPO và TET2.

Câu hỏi 2: Điều này có ý nghĩa gì?

Các xét nghiệm sau đó tìm thấy đột biến JAK2V617F.

Đột biến JAK2 đã được coi là đột biến nguy cơ cao cho huyết khối tĩnh mạch mạc treo. Trong một số trường hợp, đột biến JAK2 có số lượng tiểu cầu bình thường.

Yếu tố nguy cơ cho việc xuất hiện huyết khối tĩnh mạch mạc treo ở bệnh nhân có tăng sinh tủy bao gồm đột biến JAK2 V617F, tuổi trẻ, giới nữ, và sự có mặt của những bệnh lý huyết khối khác.

Câu hỏi 3: Bạn sẽ điều trị huyết khối tĩnh mạch mạc treo như thế nào?

Điều trị thuốc chống đông được chỉ định ở bệnh nhân có rối loạn tăng sinh tủy. Tỷ lệ tái phát cao mặc dù đã sử dụng thuốc chống đông.

Tóm tắt: Đây là trường hợp huyết khối tĩnh mạch mạc treo do di hợp tử đột biến JAK2 V617F.

CASE 50

Bệnh nhân nam 65 tuổi được nhập viện thay van động mạch chủ sinh học (AVR). Bệnh nhân ổn định trong thời gian sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể, nhưng 3 ngày sau thì có xuất hiện huyết khối tĩnh mạch chậu. Bệnh nhân được điều trị Heparin không phân đoạn (UFH) nhưng tiểu cầu bắt đầu giảm và 5 ngày sau điều trị, bệnh nhân có số lượng tiểu cầu $28 \times 10^9/L$. Tiểu cầu của bệnh nhân thời điểm sau mổ là $228 \times 10^9/L$.

Xét nghiệm	Bệnh nhân	Khoảng tham chiếu
INR	1.2	1.0
APTT	65 s	28 – 34 s
Fibrinogen (Clauss)	3.4 g/L	2.0 – 4.0 g/L
Thrombin time	>60 s	11.5 – 13 s
PLT	$28 \times 10^9/L$	150 - 400 $\times 10^9/L$

Câu hỏi 1: Điểm 4T của bệnh nhân là bao nhiêu?

Câu hỏi 2: Bạn cần thêm những xét nghiệm gì?

Điểm 4T của bệnh nhân tăng (7) chỉ ra khả năng cao của HIT và bệnh phẩm nên được chuyển ngay lập tức để sàng lọc HIT.

Câu hỏi 3: Các xét nghiệm nào có thể sử dụng để sàng lọc HIT?

Câu hỏi 4: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Câu hỏi 1: Điểm 4T của bệnh nhân là bao nhiêu?

Tính điểm 4T dựa vào:

- a/ Hiện tượng giảm số lượng tiểu cầu (+2)
- b/ Sử dụng Heparin trong vòng 30 ngày (+2)
- c/ Tắc mạch mới (+2)
- d/ Nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu (+1)

Điểm 4T của bệnh nhân là 7. Điểm 4T có giá trị tiên đoán âm cao nhưng có giá trị tiên đoán dương thấp. Khoảng điểm 6 – 8 chỉ ra khả năng cao HIT ($\approx 64\%$).

Câu hỏi 2: Bạn cần thêm những xét nghiệm gì?

Lý giải phù hợp nhất cho tình trạng giảm tiểu cầu và huyết khối tĩnh mạch cặn là HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia) và điều này được ủng hộ bằng việc tăng điểm 4T. Mẫu bệnh phẩm nên được gửi đi để sàng lọc HIT.

Câu hỏi 3: Các xét nghiệm nào có thể sử dụng để sàng lọc HIT?

i/ Ngưng tập tiểu cầu do Heparin :

a/ Ngưng tập tiểu cầu bằng phương pháp LTA: Đây là xét nghiệm chức năng tiểu cầu bằng phương pháp LTA tiêu chuẩn sử dụng tiểu cầu bình thường với huyết tương bệnh nhân và Heparin. Tuy nhiên, độ nhạy của xét nghiệm này rất khác nhau (35 – 85%).

Lựa chọn người cho cho xét nghiệm này rất quan trọng bởi vì tiểu cầu đáp ứng với kháng thể HIT rất khác nhau. Kháng thể HIT gây hoạt hóa tiểu cầu tại nồng độ Heparin 0.1 – 0.3 IU/ml và biến mất tại nồng độ Heparin cao (100IU/mL).

Độ nhạy của xét nghiệm có thể tăng khi sử dụng tiểu cầu rửa nhưng yêu cầu kỹ thuật phức tạp

Xét nghiệm này không được khuyến nghị để sàng lọc HIT rộng rãi do độ nhạy không cao.

b/ Phương pháp multi-plate cho ngưng tập tiểu cầu trở kháng sử dụng máu toàn phần, là phương pháp cao cấp hơn phương pháp LTA, tương tự xét nghiệm giải phóng Serotonin và được báo cáo có độ nhạy khoảng 90%.

ii/ [¹⁴C] - Serotonin Release Assay (SRA). Trong xét nghiệm này, tiểu cầu của người cho tải [¹⁴C] serotonin được ủ với Heparin và huyết tương bệnh nhân, sau đó đo tỉ lệ Serotonin giải phóng ra. SRA có độ nhạy và độ đặc hiệu 95% nhưng kỹ thuật rất phức tạp và không được khuyến nghị sử dụng.

iii/ Xét nghiệm Heparin-Induced Platelet Activation (HIPA). Đây là xét nghiệm chức năng phát hiện kháng Heparin có ý nghĩa lâm sàng. HIPA có độ nhạy tương tự SRA nhưng không được sử dụng rộng rãi.

iv/ Xét nghiệm kháng nguyên. Có rất nhiều xét nghiệm sẵn có để đo lường kháng thể IgG hoặc IgG/IgA/IgM trong các trường hợp nghi ngờ HIT. Nếu dương tính, xét nghiệm Elisa có thể lặp lại sử dụng liều cao Heparin (100 U/ml). Độ ức chế - kết quả dương tính (giảm >50% mật độ quang) là đặc điểm của kháng thể HIT.

Xét nghiệm miễn dịch có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thấp và xét nghiệm dương tính mạnh có ý nghĩa hơn dương tính yếu và do vậy, khuyến nghị các phòng xét nghiệm trả kết quả dưới dạng OD (mật độ quang), độ ức chế bởi Heparin, điểm cắt của xét nghiệm dương tính, chứ không chỉ đơn thuần báo cáo kết quả dương tính hay âm tính.

Câu hỏi 4: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Cần dừng UFH và bệnh nhân có thể sử dụng chất chống đông khác thay thế, có thể là Argatroban và Danaparoid.

Tóm tắt: Đây là trường hợp bệnh nhân sau khi sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể thì xuất hiện biến chứng HIT gây ra huyết khối tĩnh mạch chậu.

Phần 6: Các ca lâm sàng tổng hợp

CASE 51

Bệnh nhân nữ 20 tuổi đang mang thai tuần 32/40. Cô ấy tới khoa tiền sản để khám định kỳ. Xét nghiệm công thức máu được thực hiện và có kết quả như sau:

Chỉ số	Bệnh nhân	Khoảng tham chiếu
Hb	101 g/L	115 – 135 g/L
WBC	6.2 x 10 ⁹ /L	6 – 10 x 10 ⁹ /L
PLT	80 x 10⁹/L	150 -400 x 10 ⁹ /L
MPV	13.1 fL	7.5 – 9.2 fL
MCV	89 fL	80 – 98 fL
Phân loại bạch cầu	Bình thường	

Câu hỏi 1: Những kết quả này nói lên điều gì và nguyên nhân giải thích cho các kết quả này là gì?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Bạn yêu cầu:

a/ Đếm tiểu cầu trên ống chống đông citrat, cho kết quả tiểu cầu 78 x 10⁹/L.

a/ Tiêu bản máu đần được báo cáo là bình thường, không có các đám tiểu cầu.

c/ Sàng lọc kháng đông Lupus có kết quả âm tính

d/ ANA dương tính và ENA thể hiện sự có mặt của Anti-Ro (nồng độ 60 U/mL – khoảng tham chiếu là < 8 U/mL) và kháng thể Anti-La = 70 U/mL (bình thường < 8 U/mL).

Câu hỏi 3: Bạn sẽ làm gì tiếp?

Khi thai được 36 tuần, tiểu cầu của bệnh nhân là $62 \times 10^9/L$.

Câu hỏi 4: Bạn đưa ra lời khuyên gì cho bác sĩ sản khoa và các sĩ khoa và bác sĩ gây mê sản khoa?

Câu hỏi 1: Những kết quả này nói lên điều gì và nguyên nhân giải thích cho các kết quả này là gì?

Kết quả công thức máu thể hiện tình trạng thiếu máu nhẹ, macrothrombocytopaenia. Các nguyên nhân có thể là:

- a/ Giảm tiểu cầu thai nghén – tiểu cầu giảm hơn bình thường trong thời kỳ mang thai.
- b/ Giảm tiểu cầu miễn dịch
- c/ Macrothrombocytopaenia di truyền.
- d/ Tiên sản giât
- e/ Rối loạn chức năng gan

Giảm tiểu cầu nhân tạo phải được loại trừ bằng cách chỉ định xét nghiệm đếm tiểu cầu bằng ống citrated. Tuy nhiên, nó thường không liên quan với tình trạng tăng MPV. Tiêu bản máu ngoại vi nên được phân tích để tìm kiếm bằng chứng của các đám tiểu cầu, loại trừ các nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu (ví dụ Hegglin anomaly) và tìm kiếm mảnh vỡ hồng cầu, có thể gợi ý các chẩn đoán như TTP, HELLP hoặc các tan máu vi mạch khác (MAHA). Cũng quan trọng nếu có thể xem lại các công thức máu trước đây của bệnh nhân, để xác định tình trạng Macrothrombocytopaenia có được chú ý trước đây chưa đặc biệt khi bệnh nhân chưa mang thai.

Có rất nhiều nguyên nhân gây giảm tiểu cầu thai kỳ cao gồm:

- a/ Rối loạn tự miễn, ví dụ SLE.
- b/ DIC
- c/ Các rối loạn liên quan tới thuốc.
- d/ VWD
- e/ Lách to

f/ Thiếu vitamin B12 và acid folic.

Rất nhiều các nguyên nhân trên sẽ được loại trừ bằng nghiên cứu tiền sử bệnh nhân, bao gồm cả tiền sử chảy máu.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Lặp lại xét nghiệm công thức máu và phân tích lam máu ngoại vi.

Đếm tiểu cầu bằng ống chống đông Citrat (hoặc tương tự). Khoảng 1/200 dân số có giảm tiểu cầu do EDTA và khoảng 20% các trường hợp hiện tượng này vẫn tồn tại khi mẫu máu đã được lấy bằng ống chống đông citrate. Lấy mẫu sang ống chống đông Heparin có thể tránh được vấn đề này.

Nếu khẳng định tình trạng Macrothrombocytopenia, thì sau đó nên:

a/ Sàng lọc kháng thể kháng Phospholipid (Kháng đông Lupus, anti-cardiolipin, và anti - β 2 GPI).

b/ ANA + ENA

c/ Huyết thanh học virus – việc này có vẻ như được thực hiện ở các giai đoạn đầu mang thai như một xét nghiệm tiền sản routine, thực hiện ở tất cả các phụ nữ mang thai tại UK.

Xem xét khả năng đây là một Macrothrombocytopenia di truyền đặc biệt nếu số lượng tiểu cầu ngoài giai đoạn mang thai cũng thấp và/hoặc có tiền sử gia đình của Macrothrombocytopenia hoặc có các triệu chứng lâm sàng liên quan ví dụ nghi ngờ đột biến gen MyH9.

Công thức máu cho thấy thiếu máu nhẹ và vì vậy, nên sàng lọc các nguyên nhân thiếu máu trong thai kỳ.

Câu hỏi 3: Bạn sẽ làm gì tiếp?

Kết quả ENA Anti-Ro/Anti-La dương tính ủng hộ khả năng bệnh nhân có thể có một bệnh lý nên là các rối loạn miễn dịch như Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc hội chứng Sjogren's để giải thích cho nguyên nhân tiểu cầu giảm và kích thước lớn. Kháng thể AntiRo/AntiLa liên quan tới nguy cơ block nhĩ

thất ở em bé, do vậy bạn nên cảnh báo bác sĩ sản khoa/bác sĩ sơ sinh về vấn đề này. Có nhiều nguyên nhân khác liên quan tới sự có mặt của kháng thể ở thai nhi bao gồm hội chứng lupus sơ sinh.

Bạn nên lặp lại xét nghiệm ANA và ENA và sắp xếp cho bệnh nhân khám lại để kiểm tra lại số lượng tiểu cầu.

Bạn cũng nên để ý rằng MPV tăng. Điều này gợi ý rằng nguyên nhân tiểu cầu giảm có khả năng do tăng phá huỷ tiểu cầu ở máu ngoại vi hơn là do giảm sinh tại tủy. Ở những người có giảm tiểu cầu do nguyên nhân tủy xương thì MPV thường thấp. Trong thời kỳ mang thai, MPV thường cao.

Câu hỏi 4: Bạn đưa ra lời khuyên gì cho bác sĩ sản khoa và các sĩ khoa và bác sĩ gây mê sản khoa?

Số lượng tiểu cầu đo trên máy xét nghiệm tự động hầu hết dựa vào kích thước tiểu cầu và ở những bệnh nhân có MPV tăng, số lượng tiểu cầu có thể không được xác định chính xác. Vì những nguyên nhân này, nên kiểm tra tiểu cầu bằng phương pháp miễn dịch. Đó là gắn việc gắn kháng thể miễn dịch với các thụ thể GpIIb/IIIa, sau đó đếm trên máy tế bào dòng chảy, và do vậy số lượng tiểu cầu được đếm mà không phụ thuộc số lượng.

Ở bệnh nhân này, tiểu cầu đo bằng phương pháp miễn dịch là $93 \times 10^9/L$. Nhìn chung, nếu giả định chức năng tiểu cầu bình thường thì số lượng tiểu cầu $>80 \times 10^9/L$ là đủ cho quá trình sinh đẻ bình thường và cho gây mê tủy sống. Tiểu cầu từ $50 - 80 \times 10^9/L$ có thể an toàn cho cuộc đẻ tuy nhiên nên tránh gây mê tủy sống. Nếu tiểu cầu $<50 \times 10^9/L$ thì nên truyền tiểu cầu để nâng số lượng tiểu cầu trong cuộc đẻ.

Nếu bạn không thể loại trừ ITP ở sản phụ này, có khả năng đứa trẻ sinh ra sẽ có tiểu cầu giảm do sự truyền Immunoglobulins qua rau thai thông qua thụ thể Fc sơ sinh. Bạn nên đề nghị đếm tiểu cầu ở máu cuống rốn, và nếu tiểu cầu ở máu cuống rốn thấp, nó có thể tiếp tục giảm nữa tới mức nguy hiểm ở

ngày thứ 3 sau sinh. Bác sĩ sản khoa nên cảnh giác trong cuộc đẻ và không nên dùng thủ thuật kẹp kéo thai như forceps, giác hút...

Sản phụ này có kháng thể Anti-Ro và Anti-La dương tính, do vậy bạn nên cân nhắc viễn cảnh đứa trẻ sinh ra có block nhĩ thất và cần điều trị ổn định nhịp tim ngay lập tức và đứa trẻ có thể có giảm tiểu cầu do truyền IgG miễn dịch qua rau thai. Điện tim nên được làm nhiều lần trong quá trình mang thai.

Có vẻ như sản phụ này có rối loạn miễn dịch gây giảm tiểu cầu do việc tìm thấy kháng thể Anti-Ro và AntiLa nhưng có thể bất thường chức năng tiểu cầu không thể được loại trừ hoàn toàn và nó có thể ảnh hưởng tới quyết định điều trị hoặc lời khuyên của bạn cho bác sĩ sản khoa/bác sĩ gây mê.

Điều quan trọng là theo dõi số lượng tiểu cầu sau sinh đặc biệt là quan sát các đáp ứng điều trị. Các xét nghiệm khác như chức năng tiểu cầu và phân tích di truyền nên được chỉ định để xác định nguyên nhân Macrothrombocytopenia nếu điều trị không đáp ứng như mong đợi.

Bệnh nhân này sau đó được chẩn đoán bởi các bác sĩ khớp là Lupus ban đỏ hệ thống (SLE).

Tóm tắt: Đây là trường hợp Macrothrombocytopenia ở phụ nữ mang thai thứ phát do bệnh lý rối loạn miễn dịch.

CASE 52

Bệnh nhân nam 23 tuổi được xét nghiệm để chẩn đoán các rối loạn chảy máu khi bệnh nhân không ở UK. Bệnh nhân có xét nghiệm máu chảy kéo dài 26 phút (bình thường <10 phút). Anh ta trở lại UK để tìm hiểu nguyên nhân xét nghiệm máu chảy của anh ta kéo dài.

Câu hỏi 1: Tóm tắt nguyên lý của xét nghiệm máu chảy.

Câu hỏi 2: Bất thường nào có thể giải thích tình trạng máu chảy kéo dài?

Câu hỏi 3: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Một số xét nghiệm được thực hiện và cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	11.2 s	11 – 14 s
APTT	51 s	23 – 35 s
FVIII:C	0.12 IU/mL	0.5 – 1.5 IU/mL
vWF:Ag	0.11 IU/mL	0.5 – 1.5 IU/mL
vWF:Act	0.12 IU/mL	0.5 – 1.5 IU/mL

Xét nghiệm công thức máu bình thường.

Câu hỏi 4: Các xét nghiệm trên gợi ý điều gì?

Câu hỏi 5: Các xét nghiệm này có thể giải thích tại sao thời gian máu chảy kéo dài không?

Câu hỏi 6: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Câu hỏi 7: Xét nghiệm máu chảy có thường xuyên được thực hiện hay không?

Câu hỏi 1: Tóm tắt nguyên lý của xét nghiệm máu chảy.

Phương pháp Ivy là phương pháp kinh điển để xét nghiệm thời gian máu chảy. Trong phương pháp Ivy, băng huyết áp được đặt trên cánh tay và duy trì áp lực khoảng 40mmHg. Dùng một lancet để tạo 2 điểm cắt ở cẳng tay, thường cách nhau 5-10cm. Khởi động đồng hồ bấm giây ngay lập tức và mỗi 30s, dùng giấy thấm để thấm máu. Thời gian từ khi tạo điểm chảy máu ở cẳng tay đến khi máu ngừng chảy gọi là thời gian máu chảy.

Để chuẩn hoá xét nghiệm máu chảy, phương pháp Template được phát triển. Trong đó sử dụng một lưỡi dao tự động tạo tại vết cắt có kích thước chuẩn (khoảng 6mm chiều dài và 1mm chiều sâu) ở cạnh trong cẳng tay.

Xét nghiệm phụ thuộc vào số lượng và chức năng tiểu cầu dính vào tế bào nội mạc để ngưng tập. Thời gian máu chảy kéo dài nếu:

Bất thường Collagen	Ví dụ hội chứng Ehlers Danlos
Tiểu cầu giảm	Quan trọng là đếm số lượng tiểu cầu trước khi thực hiện xét nghiệm máu chảy (BT). Nếu tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$ thì thường sẽ cho BT kéo dài.
	Bất thường tiểu cầu bẩm sinh hoặc mắc phải bao gồm sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu như Aspirin và Clopidogrel sẽ làm BT kéo dài. BT không thể dự đoán nguy cơ chảy máu trong phẫu thuật nên bệnh nhân sử dụng các thuốc này.
Bất thường chất lượng tiểu cầu	Paraprotein máu có thể dẫn đến bất thường chức năng tiểu cầu, và do đó gây BT kéo dài.
	Các bất thường chức năng tiểu cầu mắc phải khác như trong thiếu máu và rối loạn sinh tủy,

	tăng sinh tuỷ cũng có thể có BT kéo dài.
Von Willebrand Disease (VWD)	Thiếu vWF có thể làm BT kéo dài nhưng không phải tất cả các trường hợp. BT không được khuyến nghị sử dụng trong chẩn đoán VWD.
Thiếu máu nặng	Bệnh nhân có thiếu máu sẽ có thay đổi trong phân bố tiểu cầu và giảm tương tác của tiểu cầu với tế bào nội mô thành mạch, kết quả là BT kéo dài. Điều trị thiếu máu sẽ làm BT trở về bình thường.
Thiếu Fibrinogen	Fibrinogen cần cho tương tác giữa tiểu cầu và tiểu cầu, và do vậy BT sẽ kéo dài khi Fibrinogen giảm.

Câu hỏi 2: Bất thường nào có thể giải thích tình trạng máu chảy kéo dài?

Xét nghiệm BT bị ảnh hưởng bởi rất nhiều yếu tố (tất nhiên đã loại trừ nguyên nhân kỹ thuật) như số lượng và chất lượng tiểu cầu, nồng độ và chất lượng yếu tố vWF và khi có bất thường lớp collagen/nội mô thành mạch. Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng tiểu cầu sẽ có BT kéo dài. Bởi vì có rất nhiều yếu tố khách quan và chủ quan ảnh hưởng tới kỹ thuật này, do đó hiện nay tại UK, xét nghiệm máu chảy không còn được khuyến nghị sử dụng.

Câu hỏi 3: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Trong bối cảnh BT kéo dài, sẽ hợp lý nếu bạn kiểm tra công thức máu, số lượng tiểu cầu và xét nghiệm FVIII, vWF. Hơn nữa, các câu hỏi tiền sử và phả hệ gia đình nên được xây dựng để tìm hiểu chẩn đoán.

Câu hỏi 4: Các xét nghiệm trên gợi ý điều gì?

Dữ liệu cho thấy APTT kéo dài và giảm FVIII, vWF kháng nguyên và hoạt tính. Trong trường hợp này, chẩn đoán là VWD type I, loại này chiếm khoảng 80% các trường hợp VWD.

Câu hỏi 5: Các xét nghiệm này có thể giải thích tại sao thời gian máu chảy kéo dài không?

Có. Thiếu VWF có nghĩa là tiểu cầu không thể gắn vào vị trí tổn thương thành mạch, do đó làm thời gian máu chảy kéo dài.

Câu hỏi 6: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

a/ Nhóm máu

b/ Phân tích phá hệ gia đình để tìm các thành viên cùng bị bệnh.

c/ Phân tích di truyền để xác định đột biến gen VWF.

d/ Thử nghiệm điều trị DDAVP để quan sát đáp ứng với DDAVP. Trong trường hợp đáp ứng kém với DDAVP, có thể là biến thể của VWF như biến thể Vicenza. Trong trường hợp này, định lượng VWF bằng phương pháp VWF:pp sẽ có giá trị chẩn đoán, mặc dù hiện nay phương pháp này không được sử dụng rộng rãi. Xét nghiệm gen sẽ giúp giải quyết vấn đề.

Câu hỏi 7: Xét nghiệm máu chảy có thường xuyên được thực hiện hay không?

Không. Xét nghiệm BT bị ảnh hưởng bởi rất nhiều yếu tố (tất nhiên đã loại trừ nguyên nhân kỹ thuật) như số lượng và chất lượng tiểu cầu, nồng độ và chất lượng yếu tố vWF và khi có bất thường lớp collagen/nội mô thành mạch. Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng tiểu cầu sẽ có BT kéo dài. Bởi vì có rất nhiều yếu tố khách quan và chủ quan ảnh hưởng tới kỹ thuật này, do đó hiện nay tại UK, xét nghiệm máu chảy không còn được khuyến nghị sử dụng.

Sẹo tại vị trí máu chảy có thể xảy ra và bệnh nhân cần được giải thích về hiện tượng này. Vì lý do này nên BT rất hiếm được thực hiện ở trẻ em.

Tóm tắt: Đây là trường hợp thời gian máu chảy kéo dài do Type I VWD.

CASE 53

Bệnh nhân nam 56 tuổi có tiền sử COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) kéo dài được nhập viện để phẫu thuật.

Xét nghiệm trước mổ của ông ta cho kết quả Hb 190 g/L và Hct là 0.58.

Kết quả PT và APTT như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	20 s	11 – 14 s
APTT	47 s	23 – 35 s

Câu hỏi 1: Giải thích các kết quả trên như thế nào?

Câu hỏi 2: Bạn đưa ra lời khuyên nào?

Câu hỏi 1: Giải thích các kết quả trên như thế nào?

Bệnh nhân này có tăng Hb và Hct, và đây là giải thích hợp lý nhất cho tình trạng kéo dài PT và APTT. Khi bệnh nhân có Hct cao được lấy máu xét nghiệm vào ống chống đông Citrat để làm xét nghiệm PT và APTT, lượng plasma thu được ít hơn so với bình thường, do vậy nồng độ citrat trong mẫu huyết tương bệnh nhân cao hơn so với trường hợp bệnh nhân có Hct bình thường. Khi huyết tương được phục hồi canxi trong xét nghiệm PT và APTT, chỉ một phần calci được phục hồi do vì nồng độ citrat cao và do đó thời gian đông máu kéo dài.

Câu hỏi 2: Bạn đưa ra lời khuyên nào?

Vấn đề sẽ được giải quyết bằng cách điều chỉnh lượng chống đông citrat trong ống xét nghiệm trước khi lấy mẫu cho bệnh nhân này.

Tóm tắt: Đây là trường hợp PT và APTT kéo dài giả tạo do tăng Hct.

CASE 54

Bệnh nhân nữ 45 tuổi biểu hiện DVT cẳng chân trái tự phát. Bà ta được điều trị thuốc chống đông Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) và sau đó là Warfarin để duy trì INR khoảng 2.5.

Thời gian ngắn sau sử dụng Warfarin, bệnh nhân bị bầm tím và 5 tuần sau điều trị Warfarin, bệnh nhân có tụ máu lớn ở bắp chân phải. Xét nghiệm của bệnh nhân như sau (trước khi dùng chống đông, PT-APTT và Fib bình thường).

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
INR	2.3	1.0
APTT	117 s	28 – 34.5 s
Fib (Clauss)	3.9 g/L	2 – 4 g/L
Hemoglobin	122 g/L	135 – 162 g/L
Tiểu cầu	298 x 10 ⁹ /L	150 -400 x 10 ⁹ /L

Câu hỏi 1: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì và tại sao?

Chức năng gan của bệnh nhân bình thường. Không có tiền sử gia đình hoặc tiền sử của bệnh nhân về các bệnh lý rối loạn chảy máu.

Bạn yêu cầu xét nghiệm yếu tố đông máu và có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân (U/dL)	Dải tham chiếu
FVIII	120	50 - 150
FIX	<1	50 - 150
FXI	83	50 - 150
FXII	112	50 - 150
FX	23	50 - 150

Câu hỏi 2: Bạn giải thích các kết quả trên như thế nào?

Câu hỏi 3: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Kết quả sàng lọc kháng thể kháng FIX âm tính.

Phân tích gen F9 ở bệnh nhân xác định đột biến (Ala-10Thr) tại vị trí Ala-10 trong propeptide của FIX.

Câu hỏi 4: Nhận xét các kết quả trên?

Câu hỏi 5: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì và tại sao?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì và tại sao?

APTT kéo dài không cân xứng với INR gợi ý các bất thường liên quan tới yếu tố VIII, IX, XI, XII. Bởi vì PT và APTT bình thường trước khi bệnh nhân sử dụng thuốc chống đông cho nên đây là một bất thường mắc phải (tất cả bệnh nhân muốn bắt đầu sử dụng thuốc chống đông đều cần được làm xét nghiệm PT, APTT và Fib).

Bạn nên chỉ định:

- a. Xét nghiệm Mixtest 50:50 với huyết tương bình thường để loại trừ chất ức chế và kháng đông Lupus.
- b. Xét nghiệm yếu tố VIII, IX, XI, XII. Thiếu hụt yếu tố XII thường không có biểu hiện chảy máu trên lâm sàng nhưng trong thực hành vẫn nên xét nghiệm yếu tố này.
- c. Bạn nên xét nghiệm chức năng gan để chắc chắn rằng chức năng gan bình thường.
- d. Sẽ có giá trị nếu bạn xét nghiệm một trong các yếu tố phụ thuộc vitamin K như yếu tố X.
- e. Xác định xem liệu có bất kỳ tiền sử bệnh nhân hoặc tiền sử gia đình gợi ý các bệnh lý chảy máu hay không?

Câu hỏi 2: Bạn giải thích các kết quả trên như thế nào?

Bệnh nhân có giảm yếu tố IX và đặc biệt yếu tố X (là một yếu tố phụ thuộc vitamin K) cũng giảm.

Đây có thể là bệnh nhân có chất ức chế yếu tố IX mặc dù tình huống này rất hiếm gặp. Có vẻ phù hợp hơn trong tình huống giảm yếu tố IX ở bệnh nhân bắt đầu sử dụng thuốc kháng vitamin K như Warfarin là có đột biến trên gen F9.

Câu hỏi 3: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Phân tích đột biến gen F9.

Câu hỏi 4: Nhận xét các kết quả trên?

Đột biến Ala-10Thr trên gen F9 gây trở ngại cho vị trí nhận dạng gamma-glutamylcarboxylase - enzyme tham gia vào quá trình carboxylation của acid glutamic của các yếu tố phụ thuộc vitamin K. Trong trường hợp có đột biến Ala-10Thr, dẫn tới giảm gắn với enzyme carboxylase, làm cho yếu tố IX nhạy cảm hơn với Warfarin. Do vậy, nồng độ FIX đo được sẽ giảm hơn so với nồng độ các yếu tố phụ thuộc vitamin K khác.

Câu hỏi 5: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Có nhiều cách:

- a. Bạn nên quay lại sử dụng LMWH ở bệnh nhân này.
- b. Bạn có thể chuyển sang sử dụng DOAC.

Tóm tắt: Đây là trường hợp thiếu hụt FIX mắc phải do đột biến gen F9 (Ala-10Thr) dẫn đến giảm yếu tố IX không tương ứng khi sử dụng Warfarin.

CASE 55

Bệnh nhân nam 57 tuổi không có tiền sử đặc biệt, cần được thay van động mạch chủ. Ông ta được sàng lọc đông máu trước mổ cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 -14 s
APTT	>120 s	28 – 34.5 s
Fib (Clauss)	3.9 g/L	2 – 4 g/L
Thrombin time	14 s	11.5 – 13.5 s
Tiểu cầu	358 x 10 ⁹ /L	150 -400 x 10 ⁹ /L

Câu hỏi 1: Bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Bạn sử dụng các câu hỏi về tiền sử chảy máu nhưng không phát hiện gì bất thường. Bệnh nhân đã được làm các thủ thuật nha khoa nhiều lần nhưng không có vấn đề gì xảy ra.

APTT về bình thường trong xét nghiệm Mixtest.

Yếu tố VIII, IX, XI bình thường.

Câu hỏi 2: Chẩn đoán có thể là gì?

Bệnh nhân có yếu tố XII < 1 IU/dL.

Câu hỏi 3: Bác sĩ phẫu thuật yêu cầu các điều trị cần thiết cho bệnh nhân thiếu hụt yếu tố XII trong trường hợp bệnh nhân phải phẫu thuật tim. Bạn sẽ điều trị như thế nào?

Câu hỏi 4: Bác sĩ gây mê yêu cầu bạn tư vấn về sử dụng Heparin khi bệnh nhân sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể và liệu họ có thể sử dụng xét nghiệm ACT để theo dõi đông máu và điều chỉnh liều Heparin hay không?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Bệnh nhân có APTT không đông nhưng không có tiền sử y tế nào liên quan. Có 2 khả năng có thể xảy ra:

- a. Nguyên nhân APTT kéo dài mới xuất hiện trong thời gian gần đây.
- b. APTT kéo dài không liên quan tới các biểu hiện chảy máu trên lâm sàng. Điều quan trọng là xác định xem có các bất thường chảy máu đáng chú ý trong tiền sử không, do vậy bộ câu hỏi về chảy máu Quantitative Bleeding Questionnaire nên được sử dụng.

Bạn nên xác định xem APTT có trở về bình thường trong xét nghiệm Mixtest hay không. Nếu có thì xét nghiệm yếu tố VIII, IX, XI, XII nên được thực hiện. Nếu APTT không về bình thường ở xét nghiệm Mixtest thì các xét nghiệm sàng lọc chất ức chế và kháng đông Lupus nên được thực hiện.

Câu hỏi 2: Chẩn đoán có thể là gì?

Chẩn đoán có thể có lý nhất là thiếu hụt FXII do vậy xét nghiệm định lượng yếu tố XII nên được thực hiện.

Câu hỏi 3: Bác sĩ phẫu thuật yêu cầu các điều trị cần thiết cho bệnh nhân thiếu hụt yếu tố XII trong trường hợp bệnh nhân phải phẫu thuật tim. Bạn sẽ điều trị như thế nào?

Bạn cần khẳng định với bác sĩ phẫu thuật rằng bệnh nhân sẽ không chảy máu do thiếu hụt yếu tố XII và do vậy bệnh nhân không cần truyền thay thế FXII.

Câu hỏi 4: Bác sĩ gây mê yêu cầu bạn tư vấn về sử dụng Heparin khi bệnh nhân sử dụng tuân hoàn ngoài cơ thể và liệu họ có thể sử dụng xét nghiệm ACT để theo dõi đông máu và điều chỉnh liều Heparin hay không?

Kiểm soát đông máu khi sử dụng tuân hoàn ngoài cơ thể sẽ khó khăn bởi vì ACT đã kéo dài trước khi sử dụng Heparin. Trong trường hợp này bạn cần kiểm soát đông máu bằng xét nghiệm antiXa. Việc này cần sự phối hợp chặt

chê giữa bác sĩ phẫu thuật/gây mê và khoa xét nghiệm. Mức AntiXa >4.0 U/mL là cần thiết chứng tỏ lượng chống đông sử dụng là phù hợp.

Tóm tắt: Đây là trường hợp APTT kéo dài do thiếu hụt nặng FXII với gợi ý theo dõi đông máu khi sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể.

CASE 56

Bệnh nhân nam 67 tuổi nhập khoa điều trị mạch vành do đau thắt ngực. Bệnh nhân được nong mạch vành cấp cứu và được sử dụng 5000 đơn vị Unfractionated Heparin và Abciximab để dự phòng tái tắc mạch vành. 3 ngày sau thủ thuật, bệnh nhân có bầm tím và tiểu cầu đếm được là $5 \times 10^9/L$ (khi nhập viện, tiểu cầu là $189 \times 10^9/L$). Các chỉ số khác của công thức máu bình thường.

Câu hỏi 1: Nguyên nhân giảm tiểu cầu là gì?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Câu hỏi 3: Cơ chế giảm tiểu cầu trong trường hợp này?

Câu hỏi 4: Abciximab là gì?

Câu hỏi 1: Nguyên nhân giảm tiểu cầu là gì?

Trường hợp này, cần chẩn đoán phân biệt giảm tiểu cầu cho Abciximab hay do Heparin (HIT). HIT có vẻ không phù hợp vì bệnh nhân mới dùng liệu Heparin duy nhất ngay cả nếu bệnh nhân đã có tiền sử của HIT. Trong thực hành, hầu hết các bác sĩ lâm sàng sẽ sàng lọc HIT và tránh sử dụng tiếp UFH. Do đó chẩn đoán là giảm tiểu cầu do Abciximab.

Điều quan trọng là cần loại trừ giảm tiểu cầu giả bằng phân tích lam máu ngoại vi.

Câu hỏi 2: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Truyền tiểu cầu, cần truyền 4 – 5 ngày tới khi vấn đề giảm tiểu cầu được giải quyết.

Câu hỏi 3: Cơ chế giảm tiểu cầu trong trường hợp này?

Bệnh nhân này bị giảm tiểu cầu do Abciximab. Điều này là do sự xuất hiện kháng thể anti-chimeric người. Ở một số bệnh nhân, kháng thể xuất hiện tự nhiên và gắn với các tiểu cầu gắn Abciximab, kết quả làm tăng phá hủy tiểu cầu tại lách, gây giảm tiểu cầu. Trong một số trường hợp khác, kháng thể xuất hiện sau điều trị Abciximab và thường xuất hiện trong vòng 30 ngày kể từ liều đầu tiên.

Tỉ lệ gặp giảm tiểu cầu nặng ($<20 \times 10^9/L$) sau sử dụng Abciximab khoảng 0.3 – 0.69% sau liều đầu tiên, 1-2% nếu bệnh nhân dùng lần thứ 2 và cao hơn nếu bệnh nhân dùng trong 2 tuần.

Diễn hình, tiểu cầu sẽ giảm sau 2 – 4 h sau khi bắt đầu điều trị và cần 5 – 10 ngày để giải quyết vấn đề này.

Chất ức chế GpIIb/IIIa gắn với thụ thể trên bề mặt tiểu cầu và tạo nên các vị trí gắn phối tử. So với bình thường, thì việc thêm chất ức chế GpIIb/IIIa có thể dẫn đến mở rộng vị trí gắn phối tử, làm tăng phá hủy tiểu cầu.

Câu hỏi 4: Abciximab là gì?

Abciximab là một kháng thể đơn dòng lai giữa chuột và người, ức chế GpIIb/IIIa và là một trong các chất ức chế thụ thể GpIIb/IIIa. Tuy nhiên Eptifibatide và Tirofiban là phân tử chống thụ thể tổng hợp. Nó ngăn cản Fib, vWF và các phân tử khác gắn vào tiểu cầu.

Tóm tắt: Đây là trường hợp giảm tiểu cầu do Abciximab.

CASE 57

Bệnh nhân nam 64 tuổi đến khám bác sĩ gia đình vì dễ bị bầm tím và chảy máu cam nhiều lần. Bệnh nhân không sử dụng loại thuốc gì mới và không có tiền sử nào gợi ý các bất thường chảy máu. Khám lâm sàng không có gì đặc biệt ngoài tiếng thổi tâm thu phù hợp với hẹp động mạch chủ.

Bệnh nhân được làm công thức máu và đông máu cơ bản cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	12 s	11 -14 s
APTT	33 s	28 – 34.5 s
Fib (Clauss)	3.6 g/L	2 – 4 g/L
Thrombin time	14 s	11.5 – 13.5 s
Tiểu cầu	$314 \times 10^9/L$	$150 -400 \times 10^9/L$
Hb	112 g/L	115 – 155 g/L
WBC	$7.6 \times 10^9/L$	$5 -16 \times 10^9/L$

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả xét nghiệm trên?

Câu hỏi 2: Các xét nghiệm nào sẽ có giá trị để chẩn đoán tình trạng của bệnh nhân này?

Bạn yêu cầu thêm một số xét nghiệm và có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
FVIII	89 IU/dL	57 – 141 IU/dL
VWF: Ag	75 IU/dL	50 – 150 IU/dL
VWF: RCo	38 IU/dL	50 – 150 IU/dL
PFA100 (Collagen:ADP)	155 s	<113 s

Câu hỏi 3: Nhận xét các kết quả xét nghiệm trên?

Câu hỏi 4: Bạn cần thêm những xét nghiệm gì?

Bạn chỉ định xét nghiệm VWF multimers – xét nghiệm này xác định mức multimers trọng lượng phân tử cao.

Câu hỏi 5: Chẩn đoán là gì và bạn điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả xét nghiệm trên?

Các xét nghiệm ban đầu không phát hiện bất thường. Tuy nhiên trong bệnh cảnh bệnh nhân có bầm tím dễ dàng và chảy máu cam tái đi tái lại trong thời gian gần đây gợi ý các bất thường chảy máu mắc phải. Tiền sử của bệnh nhân gợi ý bất thường chức năng tiểu cầu hoặc bệnh lý VWD.

Câu hỏi 2: Các xét nghiệm nào sẽ có giá trị để chẩn đoán tình trạng của bệnh nhân này?

Các xét nghiệm sau sẽ có giá trị để chẩn đoán bệnh:

- a/ Chức năng tiểu cầu, phương pháp LTA hoặc trở kháng.
- b/ Xét nghiệm yếu tố VIII và yếu tố VWF. Xét nghiệm APTT ở hầu hết các labo sẽ bình thường nếu nồng độ FVIII, IX, XI hoặc XII > 40 IU/dL.

Câu hỏi 3: Nhận xét các kết quả xét nghiệm trên?

FVIII trong giới hạn bình thường nhưng VWF: Rco giảm, hơn nữa PFA-100 kéo dài. Các kết quả này gợi ý VWD và trong hoàn cảnh các triệu chứng mới xuất hiện gần đây, nên đây là hội chứng von Willebrand mắc phải (AVWS).

Câu hỏi 4: Bạn cần thêm những xét nghiệm gì?

Bạn cần:

- a/ Lặp lại xét nghiệm FVIII và VWF.
- b/ Lặp lại xét nghiệm PFA-100 để khẳng định khiếm khuyết chức năng tiểu cầu.

Khi nghi ngờ hội chứng von Willebrand mắc phải, bạn nên chỉ định các xét nghiệm:

- a/ Điện di protein huyết thanh và Ig.
- b/ Chức năng gan thận
- c/ Công thức máu, để loại trừ các bệnh lý rối loạn tăng sinh tủy
- d/ Điện tim để đánh giá triệu chứng thổi tâm thu trên lâm sàng

e/ Xem xét khả năng bệnh tự miễn và chất ức chế vWF.

Câu hỏi 5: Chẩn đoán là gì và bạn điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Kết quả xét nghiệm VWF multimers phù hợp với VWD type 2 (nhưng không phải type 2M).

Chẩn đoán là bệnh von Willebrand type 2 mắc phải. Phần quan trọng trong tiền sử và khám lâm sàng là các triệu chứng mới xuất hiện và phát hiện hẹp động mạch chủ.

Bệnh VWD type 2 mắc phải đã được báo cáo trên nhiều bệnh nhân hẹp động mạch chủ (NEJM 2003;349:343-349). Chúng xuất hiện do áp lực máu tăng qua van động mạch chủ dẫn đến thay đổi hình dạng yếu tố vWF, làm cho vWF dễ bị cắt bởi ADAMTS13, kết quả là mất các multimers trọng lượng phân tử cao. Vấn đề chảy máu sẽ được giải quyết khi bệnh nhân được thay van động mạch chủ.

Hội chứng Heyde's là hội chứng chảy máu đường tiêu hoá do chảy máu ở các thương tổn mạch máu nhỏ tại ruột (Angiodysplastic) trong bệnh cảnh hẹp động mạch chủ.

Tóm tắt: Đây là trường hợp hội chứng von Willebrand mắc phải do hẹp động mạch chủ.

CASE 58

Bệnh nhân nam 47 tuổi nhập viện khoa cấp cứu với triệu chứng dễ bầm tím trong vòng 2 tuần và gần gây chảy máu cam lâu cầm. Tiền sử y khoa của bệnh nhân không có gì đặc biệt. Anh ta không sử dụng thuốc gì mới và tiền sử gia đình không có gì đáng chú ý.

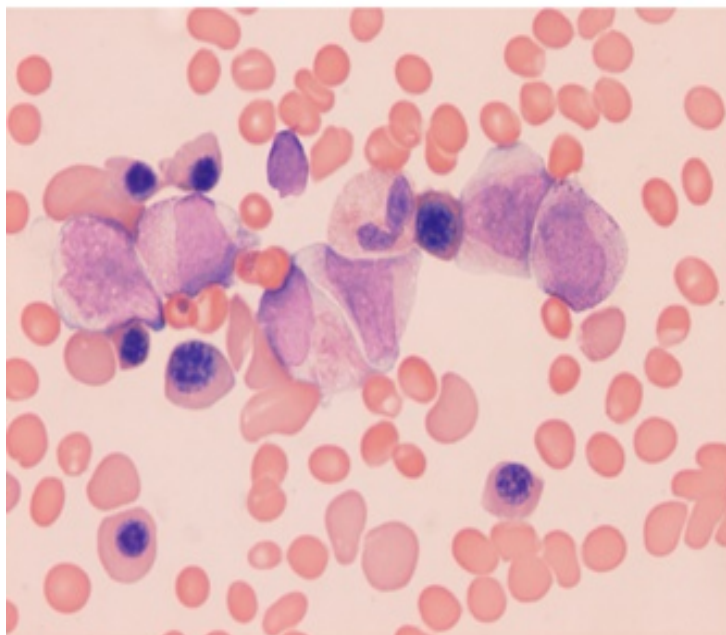
Bệnh nhân được làm xét nghiệm công thức máu và đông máu cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	15.9 s	11 -14 s
APTT	41.3 s	28 – 34.5 s
Fib (Clauss)	0.6 g/L	2 – 4 g/L
D dimer	>60.000 ng/mL	0 -230 ng/mL
Tiểu cầu	14 x 10⁹/L	150 -400 x 10 ⁹ /L
Hb	72 g/L	115 – 155 g/L
WBC	276 x 10⁹/L	5 -16 x 10 ⁹ /L

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên?

Câu hỏi 2: Bạn cần chỉ định thêm các xét nghiệm gì?

Bạn chỉ định xét nghiệm huyết đồ cấp và có hình ảnh lam máu như sau:



Câu hỏi 3: Nhận xét hình ảnh lam máu trên?

Câu hỏi 4: Tại sao bệnh nhân bị chảy máu?

Câu hỏi 1: Nhận xét các kết quả trên?

Kết quả cho thấy WBC tăng cao và PT/APTT kéo dài, Fib giảm, D dimer tăng gợi ý có thể bệnh nhân bị DIC.

Câu hỏi 2: Bạn cần chỉ định thêm các xét nghiệm gì?

Cần phân tích lam máu ngoại vi để đánh giá tình trạng tăng bạch cầu.

Câu hỏi 3: Nhận xét hình ảnh lam máu trên?

Lam máu ngoại vi phù hợp với chẩn đoán Bạch cầu cấp thể tiền tuỷ bào (M3). Phân tích di truyền sau khẳng định PML-RARa do chuyển đoạn t(15;17).

Câu hỏi 4: Tại sao bệnh nhân bị chảy máu?

Khác với bệnh lý đông máu liên quan tới DIC, rối loạn đông máu trong Bạch cầu cấp thể tiền tuỷ bào (APML) do tăng tiêu sợi huyết.

Cơ chế do:

- a. Yếu tố mô (Tissue Factor) bộc lộ trên tế bào bạch cầu non
- b. Yếu tố tiền đông ung thư – một cysteine tiền đông được phát hiện trên tế bào bạch cầu non, có thể hoạt hoá yếu tố X một cách độc lập với yếu tố VIIa.
- c. Tăng biểu hiện của Annexin (A2I) trên bề mặt tế bào non APL, có thể tác động như một thụ thể bề mặt cho plasminogen và t-PA và do đó điều hoà tiêu sợi huyết.
- d. Elastase, Cathepsin-G và proteinase-3 có mặt trong hạt của tế bào non APL và có thể giáng hoá trực tiếp nhiều yếu tố đông máu bao gồm Fib, vWF và alpha-2 anti plasmin.
- e. Tăng biểu hiện của uPA, tPA, thụ thể uPAR trên tế bào non APML.

Tóm lại: Đây là trường hợp tăng tiêu sợi huyết thứ phát do APML.

CASE 59

Bệnh nhân nam 57 tuổi được chuyển tới ITU (Intensive Therapy Unit) sau phẫu thuật bắc cầu động mạch vành. Bệnh nhân có xét nghiệm thường qui sau mổ cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	11 s	11 -14 s
APTT	34 s	28 – 34.5 s
Fib (Clauss)	2.2 g/L	2 – 4 g/L
Thrombin time	>120 s	11.5 – 13.5 s
Tiểu cầu	187 x 10 ⁹ /L	150 -400 x 10 ⁹ /L

Câu hỏi 1: Nguyên nhân giải thích cho các kết quả trên?

Câu hỏi 2: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Bạn lặp lại xét nghiệm Thrombin time và có kết quả TT = 110s. Bạn chỉ định xét nghiệm Reptilase time, có kết quả bình thường (13s).

24 h sau bạn lặp lại xét nghiệm TT, có kết quả TT >60s. Bệnh nhân này không sử dụng Heparin và mẫu bệnh phẩm không được lấy từ đường ven có Heparin.

Câu hỏi 3: Bạn có thể giải thích cho các kết quả trên như thế nào?

Câu hỏi 4: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Bạn lặp lại xét nghiệm TT nhưng sử dụng Thrombin người (mà không phải Thrombin bò) và có kết quả TT bình thường.

Câu hỏi 5: Bạn giải thích hiện tượng trên như thế nào?

Câu hỏi 1: Nguyên nhân giải thích cho các kết quả trên?

Bệnh nhân này có trải qua giai đoạn sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể (CPB), cho nên có sử dụng UFH. Heparin này tồn dư sau giai đoạn phẫu thuật, và có thể được trung hoà bằng Protamin Sulphate. Thrombin time rất nhạy cảm với UFH, và việc TT kéo dài có khả năng do UFH vẫn tồn tại và lượng Protamin Sulphate sử dụng để trung hoà UFH sau mổ không đủ. Tuy nhiên APTT bình thường và mặc dù không nhạy cảm với UFH như TT nhưng điều này gợi ý rằng UFH không phải là giải thích hợp lý cho hiện tượng TT kéo dài. Fibrinogen bình thường, loại trừ nguyên nhân TT kéo dài do giảm Fib.

Câu hỏi 2: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Lặp lại xét nghiệm TT. Liệu mẫu bệnh phẩm có phải đã được lấy từ đường truyền có Heparin hay không? Rất phù hợp nếu bạn chỉ định làm thời gian Reptilase. Reptilase time sẽ bình thường nếu UFH là nguyên nhân làm TT kéo dài.

Câu hỏi 3: Bạn có thể giải thích cho các kết quả trên như thế nào?

TT vẫn kéo dài 24h sau khi ngừng CPB. Khả năng còn tồn dư UFH có vẻ không đúng. Quan trọng là chắc chắn mẫu bệnh phẩm không được lấy từ đường truyền có Heparin. Hơn nữa, APTT bình thường khi bệnh nhân ngừng CPB, do vậy nguyên nhân do UFH có vẻ không phù hợp. Hơn nữa, Fib bình thường nên TT dài do giảm Fib bị loại trừ.

Câu hỏi 4: Bạn cần thêm xét nghiệm gì?

Các dữ liệu cho thấy vấn đề có thể nằm ở xét nghiệm TT, do vậy cần lặp lại xét nghiệm này. TT nên được lặp lại trên thuốc thử khác.

Câu hỏi 5: Bạn giải thích hiện tượng trên như thế nào?

TT sử dụng Thrombin bò kéo dài là do bệnh nhân có kháng thể anti-bovine. Kháng thể này có thể xuất hiện tự nhiên hoặc sau phơi nhiễm với thrombin

bò. Bệnh nhân cần được theo dõi sự có mặt UFH bằng xét nghiệm TT sử dụng Thrombin người.

Tóm tắt: Đây là trường hợp xét nghiệm Thrombin time dài đơn độc do sự có mặt của kháng thể anti-bovine.

CASE 60

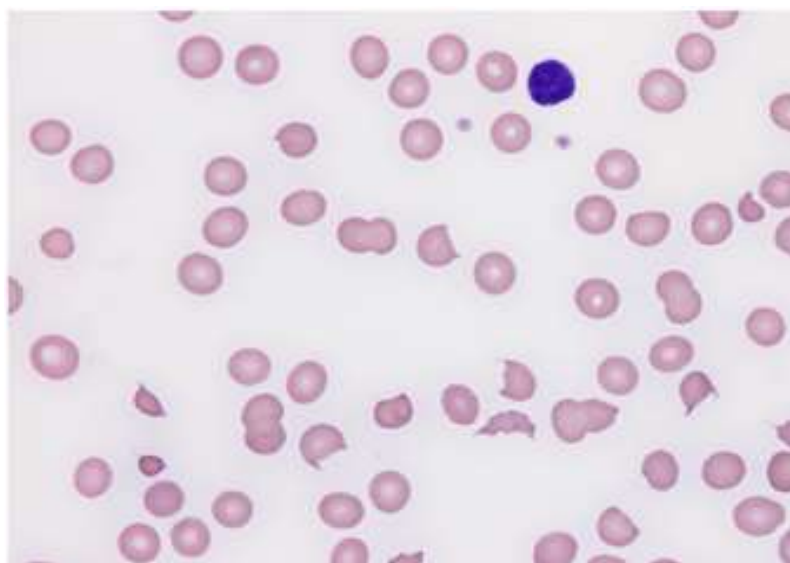
Bệnh nhân nữ 56 tuổi nhập viện khoa cấp cứu và tai nạn do chồng cô phát hiện cô bị lơ mơ, lú lẫn tại nhà.

Xét nghiệm ban đầu có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	14 s	11 -14 s
APTT	35 s	28 – 34.5 s
Fib (Clauss)	2.1 g/L	2 – 4 g/L
Thrombin time	14 s	11.5 – 13.5 s
Hb	86 g/L	115 – 135 g/L
Tiểu cầu	23 x 10⁹/L	150 -400 x 10 ⁹ /L
WBC	11.2 x 10⁹/L	6 – 10 x 10 ⁹ /L
LDH	2342 U/L	< 450 U/L
Creatinin	356μmol/L	52 – 90 μmol/L

Câu hỏi 1: Bạn cần thêm những xét nghiệm gì?

Bạn yêu cầu phân tích huyết đồ và có hình ảnh như sau:



Câu hỏi 2: Hình ảnh trên gợi ý điều gì?

Câu hỏi 3: Chẩn đoán có thể là gì?

Câu hỏi 4: Những thông tin gì bạn cần hỏi thêm và thảo luận với chồng của bệnh nhân?

Câu hỏi 5: Bạn nghĩ tới chẩn đoán Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). Xét nghiệm gì có thể giúp chẩn đoán bệnh này?

Bạn chỉ định xét nghiệm ADAMTS13 và kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
ADAMTS13 Act	< 5%	66 – 126 %
IgG Anti- ADAMTS13	85%	< 4.2%

Câu hỏi 6: Nhận xét kết quả trên?

Câu hỏi 1: Bạn cần thêm những xét nghiệm gì?

Dựa vào tiền sử, kết quả xét nghiệm có tăng LDH, Creatinin và giảm tiểu cầu, xét nghiệm huyết đồ cần được chỉ định.

Câu hỏi 2: Hình ảnh trên gợi ý điều gì?

Lam máu ngoại vi có hình ảnh mảnh vỡ hồng cầu.

Câu hỏi 3: Chẩn đoán có thể là gì?

Triệu chứng lâm sàng, kết quả xét nghiệm có tăng LDH, Creatinin và giảm tiểu cầu, mảnh vỡ hồng cầu trên lam máu ngoại vi gợi ý chẩn đoán là TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura).

Câu hỏi 4: Những thông tin gì bạn cần hỏi thêm và thảo luận với chồng của bệnh nhân?

Bạn nên thảo luận với gia đình liệu bệnh nhân có sử dụng thuốc gì mới gần đây, xem xét khả năng bệnh nhân có thai, bị HIV hoặc nguyên nhân khác gây TTP.

TTP bẩm sinh do đột biến trên gen ADAMTS13 có thể biểu hiện lần đầu tiên ở tuổi trưởng thành.

Câu hỏi 5: Bạn nghĩ tới chẩn đoán Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). Xét nghiệm gì có thể giúp chẩn đoán bệnh này?

Bạn nên chỉ định xét nghiệm ADAMTS13 cấp cứu cùng với sàng lọc chất ức chế. Nếu ADAMTS13 thấp và xét nghiệm chất ức chế âm tính thì cần giải trình tự gen ADAMTS13 để loại trừ đột biến.

Câu hỏi 6: Nhận xét kết quả trên?

Kết quả sàng lọc ADAMTS13 phù hợp với chẩn đoán TTP do chất ức chế của ADAMTS13.

Tóm tắt: Đây là trường hợp bệnh nhân Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) do có mặt tự kháng thể chống ADAMTS13.

CASE 61

Câu hỏi 1: Giải thích ngắn gọn nguyên lý của xét nghiệm ACT (Activated Clotting Time) và Thrombin Time (TT).

Câu hỏi 2: Các yếu tố ảnh hưởng tới xét nghiệm ACT?

Câu hỏi 3: Các yếu tố ảnh hưởng tới xét nghiệm TT?

Câu hỏi 4: Tại sao chúng ta sử dụng xét nghiệm ACT mà không phải là TT để kiểm soát bệnh nhân dùng thuốc ngoài cơ thể?

Câu hỏi 1: Giải thích ngắn gọn nguyên lý của xét nghiệm ACT (Activated Clotting Time) và Thrombin Time (TT).

ACT (Activated Clotting Time) là xét nghiệm đông máu tại chỗ cần thiết trong kiểm soát điều trị UFH ở bệnh nhân phẫu thuật có dùng tuần hoàn cơ thể, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation), nong mạch vành qua da, lọc máu hoặc chạy thận nhân tạo.

Trong những ngày đầu sử dụng tuần hoàn ngoài cơ thể (CPB), liều heparin được sử dụng để ngăn chặn cục đông trong vòng tuần hoàn ngoài cơ thể theo kinh nghiệm – thường là liều thấp nhất để cục máu đông không xuất hiện. Thời gian ACT tối thiểu an toàn là < 300s dựa trên quan sát rằng ở mức ACT này thì hiếm khi có xuất hiện cục máu đông trong vòng tuần hoàn ngoài cơ thể.

Trong hầu hết các trường hợp CPB- liều Heparin dao động từ 300 – 400 IU/kg trước thực hiện CPB cộng với liều bolus khi cần duy trì ACT >400s. Xét nghiệm ACT rất hữu ích cho theo dõi UFH khi heparin là biến thể duy nhất, nhưng khi có cả các biến thể khác thì nó trở nên không đặc hiệu với Heparin.

Xét nghiệm ACT lần đầu tiên được sử dụng trong lâm sàng giữa những năm 1970 để hướng dẫn sử dụng cũng như trung hoà Heparin trong phẫu thuật có tuần hoàn ngoài cơ thể. Mặc dù ban đầu ACT được sử dụng như một xét nghiệm sàng lọc thường qui trước mổ, ngày nay nó được sử dụng chủ yếu để theo dõi bệnh nhân dùng CPB.

Máu tươi toàn phần được thêm vào ống nghiệm có chứa chất hoạt hoá bề mặt (ban đầu là celite, nhưng những chất khác như kaolin, bóng thủy tinh cũng thường được sử dụng) - kết quả là hoạt hoá đông máu theo con đường nội sinh. Nguyên thủy, ống xét nghiệm sẽ được ủ ở 37°C trong 60s, lấy ra

và nghiêng 5s một lần đến khi hình thành cục đông. Thời gian để cục đông hình thành được gọi là thời gian ACT. Xét nghiệm ngày nay thường được thực hiện sử dụng phương pháp tự động hoàn toàn trong đó điểm đông được tự động ghi lại – tuy nhiên nguyên lý vẫn giữ nguyên. Xét nghiệm được thực hiện ngay lập tức trên máu toàn phần và bệnh phẩm không thể lưu lại sau xét nghiệm.

Thrombin time (TT) cần thêm Thrombin người hoặc bò vào huyết tương nghèo tiểu cầu. Thrombin sẽ chuyển Fibrinogen thành Fibrin nhưng cũng nhạy cảm với sự có mặt của các chất ức chế đông máu, ví dụ Heparin.

Thrombin sẽ chẻ Fibrinogen, tạo nên các fibrinpeptide A (FpA) và fibrinpeptideB (FpB). Sản phẩm ban đầu, fibrinpeptide A(FpA) được tách từ fibrin sau amino acid 16 và đôi khi là sau acid amin 19, trong khi sản phẩm thứ 2 fibrinpeptide B (FpB) được chẻ ra tại acid amin 14.

Câu hỏi 2: Các yếu tố ảnh hưởng tới xét nghiệm ACT?

Số lượng và chức năng tiểu cầu	ACT sẽ kéo dài trong trường hợp tiểu cầu giảm khi TC <30-50 x 10 ⁹ /L. Aspirin và Clopidogrel có nhiều ảnh hưởng rất khác nhau lên xét nghiệm ACT với một số nghiên cứu báo cáo làm kéo dài ACT, một số nghiên cứu khác cho rằng ảnh hưởng ít. Chất ức chế GpIIb/IIIa gây kéo dài ACT một cách có ý nghĩa.
Kháng đông Lupus	Ở một số bệnh nhân có kháng đông Lupus có dấu hiệu ACT nhưng một số bệnh nhân khác thì không thấy bị ảnh hưởng.
Thiếu yếu tố đông máu	ACT rất nhạy với thiếu yếu tố VIII (<25% bình thường), thiếu IX, X, XI, XII, ở bệnh nhân dùng

	<p>chống đông đường uống hoặc bệnh gan.</p> <p>Trước đây, ACT được sử dụng để đánh giá điều trị truyền thay thế yếu tố đông máu ở bệnh nhân Hemophilia và theo dõi điều trị Heparin.</p>
Kháng đông đường uống	ACT nhạy cảm với kháng đông đường uống vì giảm các yếu tố phụ thuộc vitamin K
Hạ nhiệt độ	<p>Hạ nhiệt độ gây kéo dài APTT ngay cả không có mặt Heparin. Khi bệnh nhân được làm ấm trở lại, có tăng thanh thải UFH và thông thường, dùng ACT để theo dõi tình trạng chống đông có thể cần thiết.</p> <p>Thanh thải Heparin tăng ở bệnh nhân nhi.</p>
Pha loãng máu	Pha loãng máu ảnh hưởng rõ rệt tới ACT do giảm nồng độ nhiều yếu tố đông máu.
Aprotinin	Aprotinin kéo dài ACT dùng yếu tố tiếp xúc là cilite nhưng ảnh hưởng ít hơn nếu ACT sử dụng yếu tố tiếp xúc là kaolin. Do vậy ACT dựa trên cilite có thể không đánh giá được nồng độ Heparin khi có mặt Aptotinin.
UFH liều cao	Với liều cao UFH, APTT không thể được sử dụng để theo dõi điều trị Heparin bởi vì APTT không đo được. Xét nghiệm ACT hoặc antiXa được sử dụng thay thế APTT trong trường hợp này.
ACT và APTT	Có nhiều nghiên cứu so sánh độ nhạy của ACT và APTT và thiết lập đường cong tuyến tính đáp ứng heparin/liều lượng cho ACT và đáp ứng logarite cho APTT. Tuy nhiên, dữ liệu ít ỏi so sánh APTT và

	ACT gợi ý rằng 2 xét nghiệm này không đủ và có thể thiếu sót trong đánh giá các nghiên cứu lâm sàng.
Heparinase	Heparinase được sử dụng để trung hoà UFH trong ACT, cho phép theo dõi tình trạng đông máu đã được che dấu bởi Heparin. Bằng việc thực hiện ACT có/hoặc không có Heparinase khi bệnh nhân ngừng CPB –bất kỳ lượng Heparin nào còn dư do không được trung hoà bằng Protamin Sulphate sẽ được xác định.

Câu hỏi 3: Các yếu tố ảnh hưởng tới xét nghiệm TT?

Giảm Fibrinogen	<p><u>Thiếu Fibrinogen bẩm sinh</u></p> <p>Giảm hoặc thiếu Fibrinogen máu</p> <p>Mất chức năng Fibrinogen: có thể có nồng độ Fibrinogen bình thường hoặc giảm.</p> <p><u>Thiếu Fibrinogen mắc phải</u></p> <p>DIC</p> <p>Sau điều trị tiêu cục máu đông</p> <p>Bệnh gan</p> <p>Bệnh ác tính</p>
Một số thuốc chống đông có thể gây TT kéo dài	<p>LMWHs thường không gây kéo dài TT trừ khi ở nồng độ rất cao, ví dụ quá liều.</p> <p>Hirudin</p> <p>Argatroban</p> <p>Warfarin không ảnh hưởng tới TT .</p>

	TT không được khuyến cáo sử dụng để theo dõi điều trị thuốc ức chế trực tiếp Thrombin.
Tăng Fibrinogen, Fibrin, sản phẩm giáng hoá của Fib (FDPs)	Những sản phẩm này ảnh hưởng tới quá trình polymer hoá Fibrin và ở nồng độ cao dẫn đến kéo dài TT.
Paraprotein	Có thể ảnh hưởng tới quá trình polymer hoá Fibrin và gây kéo dài TT.
Giảm Albumin máu	Việc này có thể dẫn đến kéo dài cả TT và Reptilase time. Hiện tượng kéo dài xảy ra ngoài cơ thể có thể được khắc phục bằng việc thêm Albumin vào huyết tương bệnh nhân, TT và RT sẽ trở lại bình thường. Những bệnh nhân này thường ít có nguy cơ chảy máu và có một số bằng chứng cho rằng họ có thể có tình trạng tăng ngưng tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ huyết khối.
Amyloidosis	Kéo dài TT và RT được quan sát thấy ở bệnh nhân bệnh Amyloidosis do ức chế sự chuyển fibrinogen thành fibrin.
Sau sử dụng Thrombin bò	Bệnh nhân phơi nhiễm với Thrombin bò có thể phát triển chất ức chế gây kéo dài TT dựa trên Thrombin bò. Nếu kháng thể phản ứng chéo với thrombin người, TT dựa trên thuốc thử thrombin người cũng bị kéo dài. RT sẽ bình thường khi có các chất ức chế này.
Ức chế đông máu	Chất chống đông giống Heparin đã được báo cáo

do bệnh lý	(hiếm) ở một số bệnh nhân có bệnh ác tính hoặc các rối loạn khác, dẫn đến kéo dài TT nhưng RT bình thường.
Tăng Fibrinogen máu	Tăng Fibrinogen máu thỉnh thoảng có liên quan với việc TT kéo dài (và cả RT). Cơ chế không rõ nhưng có thể phản ánh sự can thiệp vào việc tổ hợp fibrin do quá nhiều fibrin.
Fibrinogen bào thai	TT ở trẻ sơ sinh thường kéo dài do sự có mặt của Fibrinogen bào thai. Fibrinogen được chứng minh tồn tại ở dạng “bào thai” khi tồn tại trong máu cuống rốn của trẻ sơ sinh, với tăng acid sialic so với Fibrinogen người trưởng thành. Cần phải nhớ rằng, khi đánh giá đông cầm máu ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, cần sử dụng khoảng tham chiếu phù hợp.

Câu hỏi 4: Tại sao chúng ta sử dụng xét nghiệm ACT mà không phải là TT để kiểm soát bệnh nhân dùng tuần hoàn ngoài cơ thể?

Nồng độ cao UFH sử dụng để chống đông ở bệnh nhân sử dụng CPB làm xét nghiệm TT không đông được và do vậy không thể dùng TT để theo dõi những bệnh nhân này.

Tóm tắt: Xét nghiệm ACT và TT – nguyên lý và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm.

CASE 62

Bệnh nhân nam 64 tuổi sau mổ thay van động mạch chủ. Trước khi ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể (CPB), bệnh nhân được sử dụng Protamin Sulphate để trung hoà UFH. Huyết áp giảm dần và bệnh nhân bị hạ huyết áp trầm trọng.

Câu hỏi 1: Tại sao sử dụng Protamin Sulphate và cơ chế hoạt động như thế nào?

Câu hỏi 2: Tại sao bệnh nhân bị hạ huyết áp?

Câu hỏi 1: Tại sao sử dụng Protamin Sulphate và cơ chế hoạt động như thế nào?

Protamin Sulphate khởi đầu được phân lập từ tinh trùng cá hồi và một vài loại cá khác nhưng hiện nay thường được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp. Đây là một protein cationic cao, gắn mạnh mẽ với Heparin (chủ yếu là UFH) trung hoà tác dụng của chúng. Protamin Sulphate liều cao có tác dụng kháng đông kéo dài cả tuần. Khả năng trung hoà tác dụng chống đông của UFH rất hiệu quả, nhưng giảm hơn ở LMWHs và không có tác dụng đối với bệnh nhân dùng DOAC.

Một số bệnh nhân bị dị ứng cá có thể có phản vệ khi sử dụng Protamin. Sốc phản vệ đã được báo cáo ở một số bệnh nhân thất ồng dẫn tinh và một số bệnh nhân đã sử dụng Protamin chứa insulin trong quá khứ (loại này hiếm khi được sử dụng ngày nay). 1mg Protamine Sulphate trung hoà được 100IU UFH.

Câu hỏi 2: Tại sao bệnh nhân bị hạ huyết áp?

Bệnh nhân này có dị ứng cá và phát triển sốc phản vệ sau trung hoà UFH sử dụng trong khi dùng CPB.

Tóm tắt: Đây là trường hợp dị ứng với Protamine Sulphate.

CASE 63

Bệnh nhân nữ 84 tuổi sống một mình, được nhập viện do bầm tím diện rộng ở chân, bụng và cánh tay. Bệnh nhân cũng có chảy máu lợi hơn 8-10 tuần trước.

Kết quả xét nghiệm ban đầu có kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	12 s	11 -14 s
APTT	33 s	28 – 34.5 s
Fib (Clauss)	3.6 g/L	2 – 4 g/L
Hb	90 g/L	115 – 155 g/L
Tiểu cầu	$284 \times 10^9/L$	$150 -400 \times 10^9/L$
MCV	76 fL	78 – 98 fL
WBC	$7.6 \times 10^9/L$	$5 - 16 \times 10^9/L$
Chức năng thận	Bình thường	
Chức năng gan	Bình thường	

Câu hỏi 1: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

FVIII và vWF bình thường. Điện di Protein huyết thanh: không phát hiện band kháng thể đơn dòng.

Ngưng tập tiểu cầu: Ngưng tập bình thường với ADP, Collagen, Epinephrine, acid Arachidonic và dính bình thường với Ristocetin.

Vitamin B12, Folate và Ferritin đều giảm.

Câu hỏi 2: Chẩn đoán có thể là gì và tại sao có hiện tượng bầm tím/chảy máu?

Câu hỏi 1: Bạn sẽ chỉ định thêm xét nghiệm gì?

Hình thái chảy máu và tiền sử gợi ý các bất thường đông cầm máu thời kỳ đầu hơn là thiếu hụt các yếu tố đông máu. Hơn nữa, tiền sử của bệnh nhân gợi ý bệnh lý mắc phải chứ không phải bệnh di truyền bẩm sinh.

Xét nghiệm ban đầu thể hiện thiếu máu hồng cầu bình thường nhưng không có các bất thường khác.

Các xét nghiệm nên được chỉ định thêm bao gồm:

- a. Yếu tố VIII và vWF.
- b. Điện di Protein huyết thanh
- c. Ngưng tập tiểu cầu
- d. Vitamin B12, Folate và Ferritin
- e. Lam máu ngoại vi

Hơn nữa, nhật ký chế độ ăn cũng quan trọng.

Thời gian máu chảy hiện không còn được sử dụng rộng rãi nhưng nó là một trong số ít các xét nghiệm phản ánh tương tác của thành mạch với vWF và tiểu cầu.

Câu hỏi 2: Chẩn đoán có thể là gì và tại sao có hiện tượng bầm tím/chảy máu?

Sau khi có các xét nghiệm trên, có thể nghĩ đến là bệnh lý thành mạch kết hợp với thiếu vitamin C. Vì thế khai thác chế độ ăn uống rất quan trọng.

Chẩn đoán thiếu vitamin C được khẳng định bằng việc đo Acid Ascorbic bạch cầu hoặc lượng Acid Ascorbic trong máu toàn phần và ở bệnh nhân này Acid Ascorbic bạch cầu $< 60\text{nmol}/10^8$ tế bào và Acid Ascorbic máu $< 12\mu\text{mol}/\text{L}$ phù hợp với chẩn đoán thiếu vitamin C.

Dấu hiệu của thiếu vitamin C bao gồm chảy máu tự phát từ lợi, vết thương lâu lành, khối máu tụ và đau khớp.

Vitamin C cần thiết cho tổng hợp collagen bởi vì nó là đồng yếu tố cho quá trình hydroxyl hoá của proline tạo thành hydroxyproline trong quá trình hình thành collagen. Không có bước này, collagen không thể lắp ráp chính xác và việc thay thế lớp collagen (lớp cơ bản trong cấu trúc mạch máu) bằng collagen bị lỗi dẫn đến mất tính toàn vẹn của mạch máu gây hiện tượng chảy máu và bầm tím ở bệnh nhân.

Vitamin C cũng tăng hấp thụ sắt và có thể giải thích tại sao thiếu sắt cũng được thấy ở bệnh nhân thiếu vitamin C.

Tóm tắt: Đây là trường hợp thiếu hụt vitamin C dẫn đến bầm tím và chảy máu.

CASE 64

Bệnh nhân nữ 45 tuổi nhập viện để thay van hai lá. Phẫu thuật được thực hiện thành công không có xảy ra vấn đề ngoài ý muốn nhưng 5 ngày sau khi phẫu thuật, bệnh nhân bị DVT chi dưới và được chỉ định sử dụng UFH. Vào ngày +7, tiểu cầu của bệnh nhân (số lượng tiểu cầu bình thường trước khi mổ) giảm xuống còn $25 \times 10^9/L$ và đã được khẳng định bằng việc lặp lại xét nghiệm.

Câu hỏi 1: Giải thích nguyên nhân giảm tiểu cầu?

Câu hỏi 2: Bạn sẽ yêu cầu thêm xét nghiệm gì?

Câu hỏi 3: Điểm 4T bằng bao nhiêu?

Sàng lọc HIT dương tính.

Câu hỏi 4: Cơ chế giảm tiểu cầu trong HIT?

Câu hỏi 5: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Câu hỏi 1: Giải thích nguyên nhân giảm tiểu cầu?

Các khả năng có thể giải thích cho tình trạng giảm tiểu cầu trên là:

- a. HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia)
- b. DIC
- c. Nhiễm trùng
- d. Giảm tiểu cầu do thuốc (không phải HIT)
- e. Bệnh gan

Câu hỏi 2: Bạn sẽ yêu cầu thêm xét nghiệm gì?

Bạn cần cân nhắc các xét nghiệm sau:

- a. Công thức máu
- b. Chức năng gan thận
- c. Đông máu cơ bản: PT/APTT/Fib
- d. D dimers
- e. Sàng lọc nhiễm trùng bao gồm cả cấy máu
- f. Sàng lọc HIT

Câu hỏi 3: Điểm 4T bằng bao nhiêu?

Chỉ số	Kết quả	Điểm
Số lượng tiểu cầu	$25 \times 10^9/L$	+2
Bắt đầu giảm tiểu cầu rõ ràng trong 5-10 ngày	Có	+2
Tắc mạch hoặc biến chứng khác	Không	0
Các nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu	Không	+2
Tổng		+6

Điểm 4T của bệnh nhân là 6. Dấu hiệu DVT có thể bỏ qua khi tính điểm vì mặc dù bệnh nhân nhận UFH trong quá trình sử dụng tuần hoàn ngoài cơ

thể, số lượng tiểu cầu của bệnh nhân sau phẫu thuật là bình thường và số lượng tiểu cầu cũng bình thường khi bệnh nhân bị DVT.

Câu hỏi 4: Cơ chế giảm tiểu cầu trong HIT?

PF4 được dự trữ trong hạt α của tiểu cầu và được giải phóng khi tiểu cầu hoạt hóa. PF4 gắn với glycosaminoglycans (GAGs) trên tế bào nội mô thay thế Antithrombin.

PF4 có ái tính cao với UFH và khi có mặt UFH, sẽ kéo PF4 vào tuần hoàn nơi nó sẽ tương tác với Heparin để tạo thành phức hợp PF4-Heparin. PF4 cũng có thể gắn với vi khuẩn Gram âm và Gram dương, cùng với sự hoạt hóa tiểu cầu và giải phóng PF4, có thể kích thích đáp ứng miễn dịch sau phơi nhiễm với Heparin. Sự hình thành kháng thể chống lại phức hợp Heparin-PF4 dẫn đến hình thành phức hợp miễn dịch gắn với thụ thể Fc γ RIIa, dẫn đến hoạt hóa tiểu cầu và giải phóng các vi hạt tiền đông và giảm tiểu cầu. Tiểu cầu hoạt hóa trong HIT còn do Thrombin, có thể thông qua hoạt hóa thụ thể Fc γ RIIa của tế bào mono, do đó làm tăng biểu hiện của Tissue Factor và do đó tiểu cầu được hoạt hóa thông qua thrombin.

Câu hỏi 5: Bạn sẽ điều trị bệnh nhân này như thế nào?

Dùng truyền UFH và chuyển sang dùng các thuốc chống đông đường tiêm thay thế như Danaparoid.

Tóm tắt: Đây là trường hợp HIT sau sử dụng Unfractionated Heparin.

CASE 65

Bệnh nhân 22 ngày tuổi, tiền sử bình thường, bú mẹ, được bố mẹ phát hiện hôn mê tại nhà, có chảy máu từ miệng và lợi. Tiền sử đáng chú ý duy nhất là mẹ bệnh nhân bị băng huyết sau sinh và cần nhập viện cấp cứu.

Xét nghiệm đông máu như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	102 s	11 -14 s
APTT	>120 s	23 – 35 s
Fib (Clauss)	1.9 g/L	1.5 – 4 g/L
Thrombin time	13 s	10 – 13 s

Xét nghiệm công thức máu không có gì đặc biệt.

Câu hỏi 1: Chẩn đoán có thể là gì?

Câu hỏi 2: Bạn làm gì để khẳng định chẩn đoán?

Kết quả các xét nghiệm sau đó phù hợp với chẩn đoán thiếu hụt Vitamin K.

Câu hỏi 3: Tại sao trẻ sơ sinh có nguy cơ xuất huyết do thiếu vitamin K?

Câu hỏi 1: Chẩn đoán có thể là gì?

PT và APTT kéo dài rõ rệt với Fibrinogen và TT bình thường. Trong bệnh cảnh là bệnh nhân sơ sinh, thiếu hụt vitamin K là chẩn đoán nên nghĩ đến nhiều nhất. Tuy nhiên, khả năng thiếu hụt các yếu tố con đường chung cũng chưa thể loại trừ, do đó các yếu tố này nên được xét nghiệm. Mặc dù thiếu hụt kết hợp yếu tố V và VIII có thể gây bất thường PT và APTT nhưng thường nó không làm PT và APTT kéo dài ở mức độ như của bệnh nhân này.

Câu hỏi 2: Bạn làm gì để khẳng định chẩn đoán?

Xét nghiệm các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K, sử dụng khoảng tham chiếu dành cho trẻ sơ sinh. Nồng độ các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K không thể đạt tới mức bình thường như người lớn cho tới khi trẻ được 6 tháng tuổi, và đối với Protein C có thể lâu hơn nữa. Hơn nữa, yếu tố không phụ thuộc vitamin K như yếu tố V cũng cần được xét nghiệm.

Câu hỏi 3: Tại sao trẻ sơ sinh có nguy cơ xuất huyết do thiếu vitamin K?

Bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh thường do thiếu hụt vitamin K.

Trẻ sơ sinh bị thiếu hụt vitamin K do các nguyên nhân sau:

- a. Vitamin K không được truyền qua rau thai
- b. Ruột vô khuẩn và do vậy không thể tổng hợp được vitamin K. Trong thực tế, vitamin K được hấp thu ở đại tràng và <1% vitamin K tổng hợp bởi hệ vi khuẩn đường ruột được hấp thu. Phần lớn vitamin K được cung cấp từ chế độ ăn.
- c. Sữa mẹ không có vitamin K trong khi sữa bò thì giàu vitamin K.
- d. Gan chưa trưởng thành.

Vitamin K được bổ sung thường qui cho trẻ mới sinh ở UK để dự phòng bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh. Trong trường hợp này, đã bỏ qua việc bổ sung

vitamin K cho trẻ vì mẹ của em bé phải nhập viện cấp cứu do chảy máu nặng sau đẻ.

Tóm tắt: Đây là trường hợp Bệnh xuất huyết ở trẻ sơ sinh do thiếu vitamin K.

CASE 66

Bệnh nhân nam 73 tuổi khám tại khoa cấp cứu do tiểu máu, bầm tím và khó chịu nói chung. Tiền sử y khoa của bệnh nhân không có gì đặc biệt và bệnh nhân không sử dụng thuốc gì. Không có tiền sử gia đình nào đáng chú ý.

Một loạt các xét nghiệm được thực hiện và cho kết quả như sau:

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	32 s	11 -14 s
APTT	88 s	23 - 35 s
Fib (Clauss)	< 0.1 g/L	1.5 – 4 g/L
Thrombin time	110 s	10 – 13 s
Hb	90 g/L	123 – 175 g/L
Tiểu cầu	49 x 10⁹/L	150 -400 x 10 ⁹ /L
WBC	9.9 x 10 ⁹ /L	4.5 – 10.0 x 10 ⁹ /L
Lam máu	Leucoerythroblastic	
Chức năng thận	Bình thường	

Câu hỏi 1: Bạn giải thích các kết quả trên như thế nào và bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Kết quả D-dimer tăng = 2500ng/mL (khoảng tham chiếu là <300ng/mL).

PSA >500 ng/mL (khoảng tham chiếu là 1-25 ng/mL)

Câu hỏi 2: Các xét nghiệm này gợi ý điều gì?

Câu hỏi 3: Điểm DIC của bệnh nhân?

Câu hỏi 1: Bạn giải thích các kết quả trên như thế nào và bạn sẽ làm gì tiếp theo?

Kết quả xét nghiệm của bệnh nhân phù hợp với chẩn đoán DIC hoặc tăng tiêu sợi huyết – đặc biệt là chẩn đoán tăng tiêu sợi huyết do có Fibrinogen rất thấp.

Trong bệnh cảnh lam máu ngoại vi có Leucoerythroblastic (có hồng cầu có nhân và bạch cầu các tuổi trung gian ở máu ngoại vi), gợi ý khả năng bệnh nhân có bệnh ác tính hoặc nhiễm trùng nặng.

Các nguyên nhân này cần được tìm hiểu chi tiết hơn.

Câu hỏi 2: Các xét nghiệm này gợi ý điều gì?

Kết hợp kết quả D dimer và PSA của bệnh nhân, có thể nghĩ nhiều tới DIC hoặc Tăng tiêu sợi huyết do bệnh lý ác tính của tuyến tiền liệt.

Câu hỏi 3: Điểm DIC của bệnh nhân?

Điểm DIC theo ISTH của bệnh nhân là 8 và do vậy các dữ liệu xét nghiệm phù hợp với DIC (overt DIC).

Các xét nghiệm sau đó phát hiện các tổn thương xơ cứng diện rộng phù hợp với chẩn đoán ung thư tiền liệt tuyến di căn, và được khẳng định bằng chẩn đoán sinh thiết. DIC là một rối loạn đông máu thường gặp trong ung thư tiền liệt tuyến.

Tóm tắt: Đây là trường hợp DIC hoặc Tăng tiêu sợi huyết do ung thư tiền liệt tuyến di căn.

CASE 67

Nhận xét các trường hợp sau và trong mỗi trường hợp, bàn luận các câu hỏi được đặt ra.

Case 67A:

Bệnh nhân nam 74 tuổi có tiền sử Rung nhĩ được điều trị với Apixaban. Bệnh nhân cần sinh thiết khối u đại tràng và bác sĩ tiêu hóa đã chỉ định xét nghiệm đông máu có kết quả như sau, bạn được yêu cầu giải thích các kết quả xét nghiệm và đưa ra lời khuyên liệu bệnh nhân có an toàn nếu được tiến hành sinh thiết hay không?

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	12 s	11 -14 s
APTT	29 s	23 - 35 s
Fib (Clauss)	2.9 g/L	2 – 4 g/L
Thrombin time	12 s	11 – 17 s
Tiểu cầu	$325 \times 10^9/L$	$150 -400 \times 10^9/L$

Case 67B:

Bệnh nhân nữ 34 tuổi nhập viện do Huyết khối tĩnh mạch sâu. Bệnh nhân được điều trị chống đông bằng Rivaroxaban và được làm xét nghiệm đông máu. Nhận xét các kết quả dưới đây và liệu các kết quả này có giải thích được tình trạng huyết khối tĩnh mạch sâu của bệnh nhân hay không ?

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 -14 s
APTT	34 s	23 - 35 s
dRVVT	1.39	< 1.2
dRVVT+ phospholipid	1.28	-

Case 67C:

Bệnh nhân nam 52 tuổi có tiền sử rung nhĩ được điều trị Warfarin. Bệnh nhân nhập viện do chảy máu đường tiêu hóa và được làm các xét nghiệm đông máu. Nhận xét kết quả xét nghiệm của bệnh nhân.

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	14 s	11 -14 s
INR	1.2	-
APTT	35 s	23 - 35 s
Fib (Clauss)	2.9 g/L	2 – 4 g/L
Tiểu cầu	225 x 10 ⁹ /L	150 -400 x 10 ⁹ /L

Case 67D:

Bệnh nhân nam 65 tuổi đang điều trị Dabigatran do Rung nhĩ được nhập viện để thay khớp gối. Nhận xét các kết quả xét nghiệm trước phẫu thuật của bệnh nhân.

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	12 s	11 -14 s
APTT	33 s	23 – 35 s
Fib (Clauss)	2.9 g/L	2 – 4 g/L
Thrombin time	15 s	11 – 17 s
Tiểu cầu	195 x 10 ⁹ /L	150 -400 x 10 ⁹ /L

Case 67E:

Bệnh nhân nữ 54 tuổi nhập viện khoa cấp cứu do tiểu máu 2 ngày. Bệnh nhân có tiền sử bệnh tâm lý nên được sử dụng thuốc Fluoxetine.

Xét nghiệm của bệnh nhân như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	>120 s	11 -14 s
INR	>10	-
APTT	115 s	23 – 35 s
APTT 50:50 Mix	27 s	23 – 35 s
Fib (Clauss)	2.9 g/L	2 – 4 g/L
Tiểu cầu	195 x 10 ⁹ /L	150 -400 x 10 ⁹ /L
Chức năng gan thận	Bình thường	-

Nhận xét các kết quả trên. Bạn cần thêm xét nghiệm gì và giải thích hợp lý nhất cho các kết quả trên là gì ?

Case 67A:

Apixaban không ảnh hưởng tới xét nghiệm PT, TT hoặc số lượng tiểu cầu, chỉ ảnh hưởng chút ít tới APTT mặc dù APTT cũng phụ thuộc rất nhiều vào loại thuốc thử sử dụng.

Trong trường hợp này, đánh giá nồng độ Apixaban bằng xét nghiệm anti-Xa có thể có giá trị. Về cơ bản, lời khuyên cho trường hợp này là dừng Apixaban trước sinh thiết u và dùng lại sau khi sinh thiết.

Case 67B:

Kết quả xét nghiệm phù hợp với sự có mặt của Rivaroxaban. dRVVT hoạt hóa yếu tố X và do vậy, khi có mặt của thuốc ức chế yếu tố Xa như Rivaroxaban sẽ dẫn đến kéo dài dRVVT và dRVVT+PL.

Nên dừng Rivaroxaban 1 ngày và ngày làm xét nghiệm để đánh giá xem bệnh nhân có kháng đông Lupus hay không .

Case 67C:

PT bị kéo dài chút ít (thực tế là kết quả nằm ở giới hạn trên của khoảng tham chiếu), điều này gợi ý khả năng bệnh nhân không sử dụng Warfarin. Nhưng có vẻ không phù hợp, vì nếu không phải do thuốc chống đông thì tại sao bệnh nhân có tình trạng chảy máu đường tiêu hóa, tuy nhiên cũng có thể bệnh nhân mới dừng thuốc chống đông khi có biểu hiện chảy máu đường tiêu hóa. Cần hỏi tiền sử một cách cẩn thận để xác định xem bệnh nhân dùng Warfarin khi nào?

Case 67D:

Thrombin time rất nhạy cảm với sự có mặt của Dabigatran (chất ức chế trực tiếp Thrombin), do vậy từ kết quả xét nghiệm có thể dự đoán: bệnh nhân đang không sử dụng Dabigatran.

Case 67E:

Dữ liệu xét nghiệm cho thấy PT và APTT kéo dài rõ rệt và APTT trở về bình thường trên hỗn hợp Mix với huyết tương bình thường. Trường hợp này phù hợp với tình huống thiếu hụt yếu tố đông máu.

Cần định lượng nồng độ các yếu tố phụ thuộc vitamin K và các yếu tố không phụ thuộc vitamin K như yếu tố V. Trong thực hành, có thể cả các yếu tố con đường chung như yếu tố II và X cũng được định lượng.

Thời gian đông của PT và APTT gợi ý rằng dù là nguyên nhân gì thì đây cũng là trường hợp thiếu yếu tố nặng.

Kết quả sau đó cho thấy giảm nồng độ yếu tố II, VII, IX, X nhưng FV bình thường, phù hợp với tình huống dùng thuốc kháng vitamin K. Bệnh nhân sau khi nhập viện được chẩn đoán đã tiêu thụ một siêu Warfarin, khẳng định thông qua việc tìm thấy Difenacoum trong huyết thanh bệnh nhân. Difenacoum là một siêu Warfarin tác dụng kéo dài có trong thuốc diệt chuột, với thời gian bán thải trong huyết ≈ 20 ngày và trong mô là ≈ 62 ngày trên mô hình động vật.

Tóm tắt: Đây là một loạt các báo cáo chứng minh ảnh hưởng khác nhau của thuốc chống đông.

CASE 68

Bệnh nhân nữ 45 tuổi được thấy ở khoa cấp cứu với triệu chứng sưng đau cánh tay trái. Triệu chứng này đã xuất hiện 8 ngày. Tiền sử y khoa của và tiền sử gia đình của bệnh nhân không có gì đặc biệt mặc dù các thông tin bệnh nhân cung cấp sau đó có tiền sử bị bầm tím trong khoảng 6 tuần. Bệnh nhân không dùng thuốc gì trong 12 tuần gần đây.

Siêu âm vùng cánh tay cho thấy khối máu tụ lớn.

Câu hỏi 1 : Bạn sẽ chỉ định xét nghiệm gì để làm rõ nguyên nhân khối máu tụ ?

Kết quả các xét nghiệm ban đầu có kết quả như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	13 s	11 -14 s
APTT	33 s	28 – 34.5 s
Fib (Clauss)	4.2 g/L	2 – 4 g/L
Thrombin time	13 s	11.5 – 13.5 s
PFA -100 (Collagen:ADP)	Bình thường	-
FVIII	185 IU/dL	50 – 150 IU/dL
VWF:RCo	177 IU/dL	47 – 142 IU/dL
Hemoglobin	124 g/L	130 – 170 g/L
WBC	8.2 x 10 ⁹ /L Thành phần bạch cầu bình thường	4 – 11 x 10 ⁹ /L
Tiểu cầu	192 x 10 ⁹ /L	150 - 400 x 10 ⁹ /L
Chức năng gan thận	Bình thường	-

Câu hỏi 2 : Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Bạn chỉ định xét nghiệm FXIII và có kết quả như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
FXIII	< 1 IU/dL	60 – 130 IU/dL
Chất ức chế FXIII	Dương tính (45 BU)	-

Câu hỏi 3 : Chẩn đoán là gì và bạn điều trị bệnh nhân này như thế nào ?

Câu hỏi 1 : Bạn sẽ chỉ định xét nghiệm gì để làm rõ nguyên nhân khối máu tụ ?

Tiền sử và triệu chứng lâm sàng gợi ý bệnh lý rối loạn chảy máu mắc phải và phù hợp là chỉ định các xét nghiệm vòng đầu và kiểm tra chức năng tiểu cầu. Thường gặp nhất là chất ức chế yếu tố VIII, do vậy kiểm tra nồng độ yếu tố VIII và VWF là hợp lý.

Câu hỏi 2 : Bạn cần chỉ định thêm xét nghiệm gì ?

Các xét nghiệm ban đầu chưa giải thích được tình trạng chảy máu ở bệnh nhân. Do vậy bạn nên chỉ định thêm các xét nghiệm :

- a. FXIII
- b. TEG hoặc ROTEM

Câu hỏi 3 : Chẩn đoán là gì và bạn điều trị bệnh nhân này như thế nào ?

Kết quả sau đó phù hợp với chẩn đoán thiếu hụt yếu tố FVIII mắc phải thứ phát do chất ức chế yếu tố XIII. Đây là tình huống hiếm gặp và chỉ có một vài trường hợp được báo cáo. Trong một số trường hợp, bệnh cảnh này liên quan tới việc sử dụng Isoniazid nhưng không phải trường hợp bệnh nhân này.

Điều trị nên bao gồm :

- a. Tăng FXIII để kiểm soát chảy máu bằng sử dụng Cryoprecipitate, FFP hoặc FXIII cô đặc (nếu có).
- b. Loại bỏ chất ức chế bằng steroids và thuốc ức chế miễn dịch như cyclophosphamide. Rituximab đã được sử dụng trong thiếu FXIII mắc phải với hiệu quả tốt.

Tóm tắt : Đây là trường hợp có chất ức chế FXIII mắc phải.

CASE 70

Bệnh nhân nam 2 tuổi được chuyển tới từ bác sĩ phẫu thuật tai mũi họng do giảm tiểu cầu. Bệnh nhân có tiền sử chảy máu cam nhiều lần, dễ bầm tím và eczema nhẹ. Trẻ phát triển bình thường và không có tiền sử gia đình nào đặc biệt.

Xét nghiệm của bệnh nhân như sau :

Xét nghiệm	Kết quả bệnh nhân	Dải tham chiếu
PT	12 s	11 -14 s
APTT	32 s	28 – 34.5 s
Fib (Clauss)	3.1 g/L	2 – 4 g/L
Hb	140 g/L	135 – 175 g/L
WBC	11.5 x 10 ⁹ /L Thành phần bạch cầu bình thường	5 -10 x 10 ⁹ /L
MCV	82 fL	80 – 98 fL
Tiểu cầu	96 x 10⁹/L	150 – 400 x 10 ⁹ /L
MPV	5 fL	8 -11 fL

Câu hỏi 1 : Nhận xét các kết quả trên ? Chúng có gợi ý chẩn đoán nào không ?

Phân tích PFA-100 sử dụng cả ADP cartridge và Adrenaline cartridge có kết quả bất thường và kéo dài rõ rệt.

Câu hỏi 2 : Nhận xét kết quả trên và bạn sẽ làm gì tiếp theo ?

Câu hỏi 1 : Nhận xét các kết quả trên ? Chúng có gợi ý chẩn đoán nào không ?

Bệnh nhân có tiền sử chảy máu rõ rệt và chỉ có một bất thường phát hiện được trong xét nghiệm ban đầu là giảm tiểu cầu và tiểu cầu nhỏ (Microthrombocytopenia). Điều này gợi ý rằng bệnh nhân có thể bị hội chứng Wiskott Aldrich.

Định lượng FVIII và VWF là hợp lý bởi vì rối loạn các protein này thường gặp hơn nhưng nó không giải thích được tình trạng tiểu cầu giảm, kích thước nhỏ.

Xét nghiệm chức năng tiểu cầu bằng phương pháp LTA khá khó khăn để thực hiện ở lứa tuổi này của bệnh nhân do lượng máu xét nghiệm lớn, do vậy phương pháp PFA-100 nên được sử dụng.

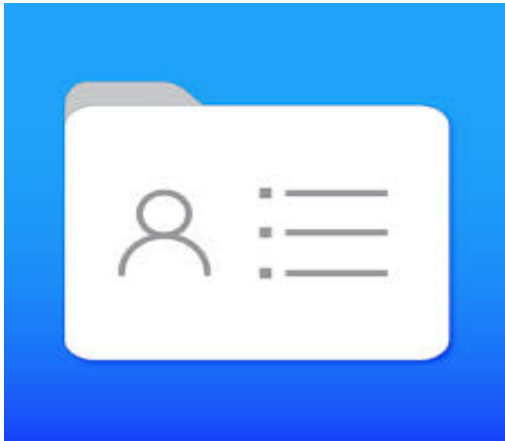
Cũng nên gửi mẫu máu của bệnh nhân đi phân tích di truyền.

Câu hỏi 2 : Nhận xét kết quả trên và bạn sẽ làm gì tiếp theo ?

Kết quả PFA-100 thấy bất thường chức năng tiểu cầu. Dự kiến kết quả phân tích đột biến gen để khẳng định chẩn đoán hội chứng Wiskott Aldrich.

Hội chứng Wiskott Aldrich (WAS) là một rối loạn di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể giới tính X, đặc trưng là giảm tiểu cầu và tiểu cầu nhỏ, eczema và nhiễm trùng lặp lại. WAS liên quan tới đột biến gen WAS trên cánh ngắn nhiễm sắc thể X (Xp11.23). Gen WAS mã hoá cho protein gồm 502 amino acid tham gia vào quá trình polymer hoá Actin và đột biến trong gen WAS dẫn đến những bất thường quan sát được trong hội chứng Wiskott Aldrich. Đột biến xoá gen dẫn đến không có protein WAS hoặc protein WAS bị cắt ngắn liên quan với các kiểu hình Wiskott Aldrich nặng hơn những đột biến khác.

Tóm tắt : Đây là trường hợp Microthrombocytopenia do hội chứng Wiskott Aldrich.



Embolus