

HƯỚNG DẪN

Bệnh lý Thalassemia ở thai phụ

(Ban hành kèm theo Quyết định số /QĐ-BVHV ngày 23/5/2014
của giám đốc bệnh viện Hùng Vương)

1. GIỚI THIỆU

Thalassemia: sự thay đổi số lượng (giảm hay mất) một hoặc nhiều chuỗi globin.

1.1 α Thalassemia

Là chuỗi α bị giảm hai hay nhiều hơn trong bốn gene α -globin.

Sự thiếu hụt 1 gene α -globin ($\alpha/\alpha\alpha$) thì không nhận biết được trên lâm sàng và các xét nghiệm trong giới hạn bình thường. Sự thiếu hụt 2 gene α -globin ($\alpha\alpha/--$ hay $--/\alpha\alpha$ hay $\alpha-/ \alpha-$) gây nên bệnh α - Thalassemia thể nhẹ với thiếu máu hồng cầu nhỏ không triệu chứng mức độ trung bình. Những cá thể này được xem như là người lành mang gen bệnh và làm những đứa trẻ sinh ra tăng nguy cơ mang gen thể nặng hơn đó là mất 3 hoặc 4 gen α -globin. Theo ACOG thì nhóm đối tượng nguy cơ cao bao gồm người Mỹ gốc Phi, Đông Nam Á, Trung Quốc, vùng Địa Trung Hải.

1.1.1 ($-/-\alpha$) - Bệnh Hemoglobin H

Mất ba gen, là người chỉ có 1 gene hoạt động để sinh ra alpha globin. Có biểu hiện thiếu máu nhược sắc ở mức độ nhẹ đến trung bình, MCV và MCH giảm. Mức độ cần truyền máu thay đổi tùy từng bệnh nhân. Có thể kèm theo các biến chứng khác như: lá lách to, sỏi mật tăng nguy cơ nhiễm trùng, vàng da,...đặc biệt trong các trường hợp thiếu máu nặng cần truyền máu thường xuyên.

1.1.2 ($--/--$) - Hemoglobin Bart

Mất hoàn toàn 4 gen, là người mắc alpha thalassemia thể nặng. Thai nhi mắc Hemoglobin Bart thường có phù nhau thai, thai chết lưu trong tử cung hoặc chết sớm sau sinh. Thể này đặc biệt phổ biến các nước Đông Nam Á như Việt Nam, Thái Lan, Philippines. Xảy ra khi cả ba và mẹ đều mang gen $\alpha\alpha/--$.

Ta có thể tóm tắt như sau:

Số gen Globin	Kiểu gen	Biểu hiện lâm sàng
4	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Bình thường
3	$\alpha-/ \alpha\alpha$	Không có triệu chứng
2	$\alpha-/ \alpha-$	Thiếu máu nhẹ
	$\alpha\alpha/--$	
1	$\alpha-/ --$	Bệnh lý Hb H
0	$--/--$	Bệnh lý Hb Bart's

1.2 β -thalassemia

Là sự khiếm khuyết gene β -globin trên NST 11 có thể là giảm β (β^+) hay mất β (β^0), đặc trưng bởi sự giảm sản sinh chuỗi β -globin và có hơn 200 dạng biến đổi β -globin. Các cá thể với sự khuyết dạng β/β^+ hay β/β^0 thuộc β thalassemia thể nhẹ với thiếu máu dạng nhẹ hay không có triệu chứng. Sự giảm tổng hợp chuỗi β -globin và tăng chuỗi δ hay chuỗi γ dẫn đến tăng HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) (>3.5%) và HbF ($\alpha_2\gamma_2$) (>1%) trong điện di Hb. β thalassemia có 3 thể lâm sàng là nhẹ, vừa, nặng.

1.2.1 Thể nhẹ

Là dạng dị hợp tử β globin gây thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc mức độ trung bình hay không thiếu máu. HbA₂ tăng hơn 5% ở 90% bệnh nhân và HbF tăng hơn 2% ở 50% bệnh nhân.

1.2.2 Thể vừa β^+/β^+ hay có thể là β^+/β^0

Khác với thể nặng về nhu cầu cần truyền máu, vẫn cần truyền máu nhưng tần suất ít hơn và cũng có sự quá tải sắt, rối loạn chuyển hoá sắt trong cơ thể.

1.2.3 Thể nặng (bệnh thiếu máu Cooley's) (β^0/β^0 hoặc β^0/β^0)

Thiếu máu nặng, gan lách to nếu không điều trị, bệnh nhân có thể tử vong khi còn nhỏ. Phương pháp hiện đại gồm truyền máu thường qui, thải sắt có thể đem lại sự phát triển bình thường, kéo dài tuổi thọ, ngăn ngừa biến chứng như dị dạng xương, bất thường tim bẩm sinh, quá tải dịch. Cắt lách thường cần thiết để làm tăng sự sống của hồng cầu chủ và hồng cầu được truyền vào. Ghép tủy cũng là 1 cách điều trị khả thi.

2. SINH LÝ BỆNH

2.1 Sinh lý bệnh do giảm sản xuất chuỗi globin:

- Chuỗi α kết hợp các chuỗi giống β theo lực hút tĩnh điện [α có điện (+), chuỗi β , δ , γ có điện (-), điện tích β mạnh hơn δ , γ]
- Bệnh β thalassemia: chuỗi β giảm nên α tăng kết nối δ , γ . Hậu quả Hb A ↓, Hb F ↑, Hb A₂ ↑.
- Bệnh α thalassemia: chuỗi α ↓ nên α ↓ kết nối β , δ , γ . Hậu quả Hb A ↓, Hb F ↓, Hb A₂ ↓.

2.2 Sinh lý bệnh liên quan tới thay đổi hemoglobin

- Hb giảm tổng hợp: hồng cầu nhỏ, nhược sắc.
- Globin dư thành heme hay hemichrome làm cho hồng cầu sẽ bị tăng phá hủy gây huyết tán.
- Tủy tăng sản xuất cho ra hồng cầu mới: sự tạo hồng cầu không hiệu quả.
- Hồng cầu dễ bị các IgG, C'3 gắn trên màng và bị phá hủy ngoại biên.
- Hậu quả thiếu máu huyết tán → gan lách to, sạn mật, ứ sắt, thiếu máu mãn → tăng hoạt động tủy xương → biến dạng xương.
- Ứ sắt: hồng cầu huyết tán mãn, tăng hoạt tủy xương, tăng hấp thu sắt qua đường tiêu hóa.

3. TRIỆU CHỨNG

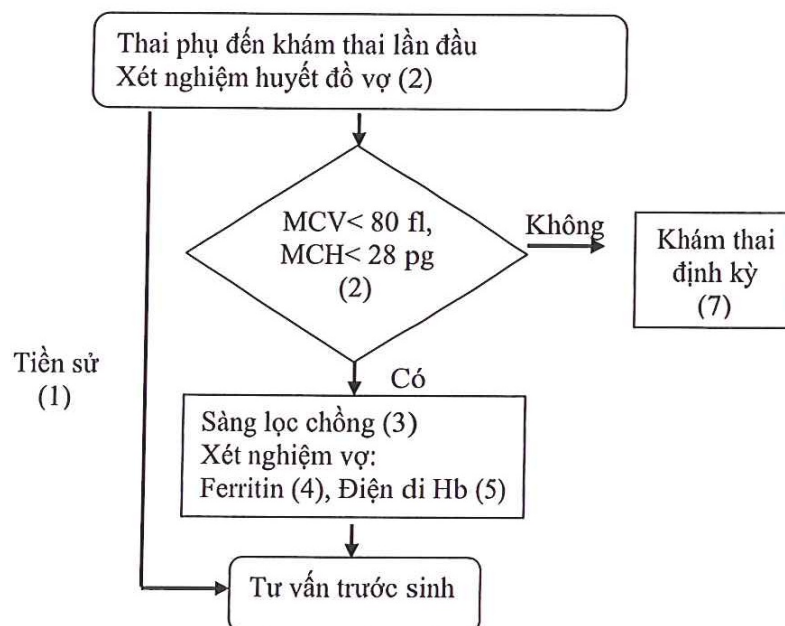
Chỉ số bình thường

	Sơ sinh	> 6 tháng – người lớn
HbA = $\alpha_2\beta_2$	< 20%	97-99%
HbA ₂ = $\alpha_2\delta_2$	< 1%	1,5-3,5%
HbF = $\alpha_2\gamma_2$	80%	0,5-2%
Hb Bart's = γ_4		
HbH = β_4		

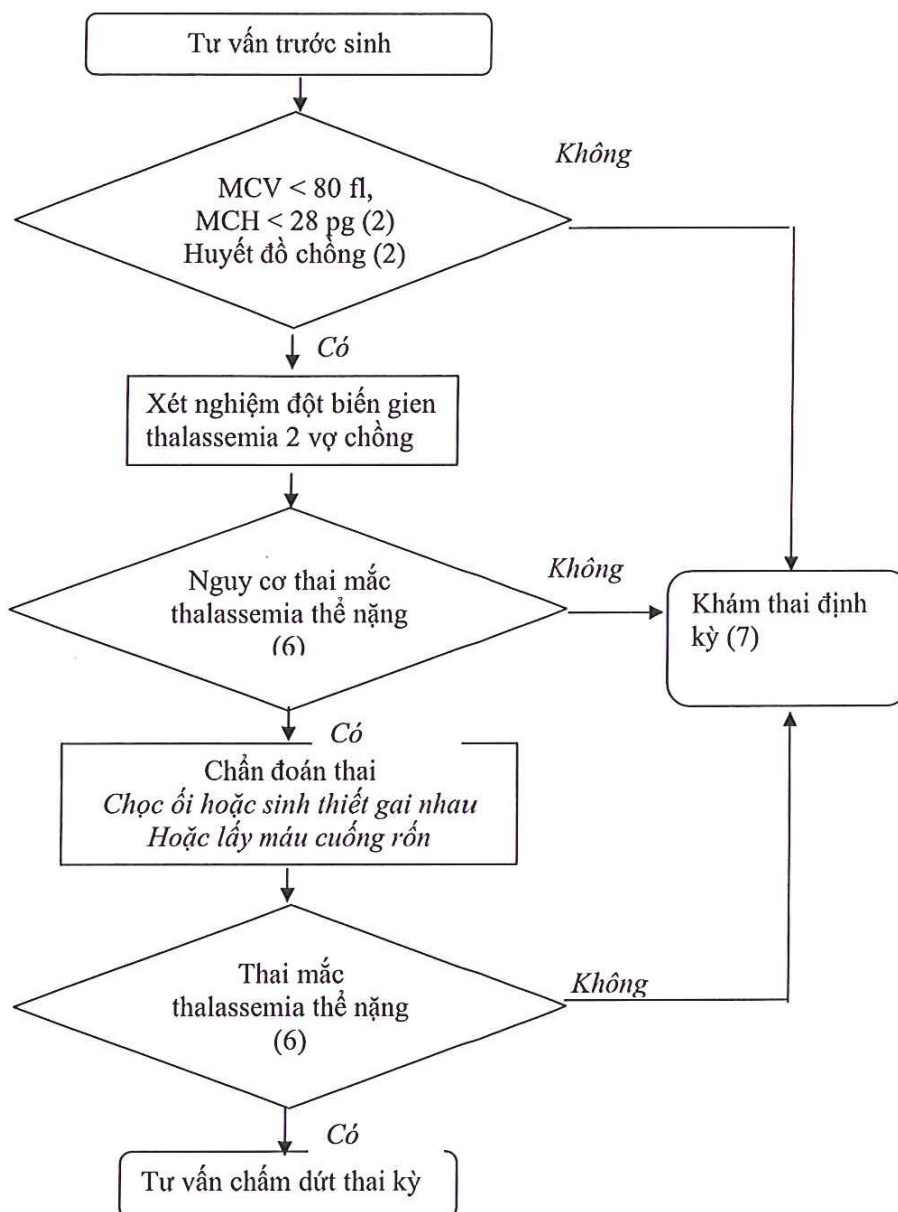
- Có thể không triệu chứng, thai phụ chỉ tình cờ phát hiện khi xét nghiệm máu.
- Thiếu máu nhược sắc hay hồng cầu nhỏ mức độ nhẹ, trung bình (Hb < 10 g/dl, MCV < 80 fL hay MCH < 27 pg).
- Ferritin huyết thanh bình thường hoặc tăng.

4. TẦM SOÁT THALASSEMIA VÀ BỆNH LÝ HEMOGLOBIN

- Tầm soát thường quy bệnh lý Thalassemia và hemoglobin cho tất cả các sản phụ bằng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu (hoặc huyết đồ) vì người Việt Nam thuộc nhóm nguy cơ cao.
- Xét nghiệm Huyết đồ với MCV ≥ 80 fL và MCH ≥ 28 pg thì không cần làm thêm các xét nghiệm khác về thalassemia. Nhưng sẽ có thể bỏ sót các bệnh lý hemoglobin khác như HbS (hồng cầu hình liềm), HbC (hồng cầu hình bia), HbD vì chúng có thể có MCV hay MCH bình thường.
- Đối với các cá thể có MCV < 80 fL hay MCH < 28 pg xét nghiệm tiếp Điện di Hb (hay HPLC), ferritin huyết thanh của vợ và tiến hành tìm bệnh lý hemoglobin của chồng.
- β Thalassemia thể nhẹ có HbA₂ > 3.5%. Điện di Hb (hay HPLC) có thể chẩn đoán bệnh lý Hb các thể khác như HbS, HbD, HbC, HbE.
- Nếu cả 2 vợ chồng đều là người lành mang bệnh thì họ được tham vấn về gen và xác định nguy cơ mang bệnh của thai nhi.
- Chẩn đoán tiền sản với phân tích DNA từ chọc ối (hay sinh thiết gai nhau, lấy máu cuống rốn) nên tiến hành đối với tất cả những cặp vợ chồng mà con có nguy cơ với Thalassemia thể nặng hay rối loạn tế bào hình liềm.



- (1) Tiền sử bản thân và gia đình vợ hoặc chồng mắc bệnh thiếu máu Thalassemia.
Tiền sử sinh con phù nhau thai
- (2) Tầm soát bằng huyết đồ dương tính khi: $MCV < 80 \text{ fl}$ hoặc $MCH < 28 \text{ pg}$
- (3) Sàng lọc chồng bằng xét nghiệm huyết đồ. Khi chồng không có điều kiện lấy máu nhiều lần thì có thể tư vấn làm xét nghiệm trọn bộ: Huyết đồ, ferritin và điện di Hb.
- (4) Ferritin $< 15 \text{ ng/ml}$: thiếu máu thiếu sắt.
Ferritin $< 30 \text{ ng/ml}$: dự trữ sắt huyết thanh thấp
Chú ý: thiếu máu thiếu sắt vẫn có thể kèm với thiếu máu Thalassemia
- (5) Điện di Hemoglobin bất thường khi có các đỉnh:
HbA2 $> 3,5\%$, HbE: β thalassemia
HbH: α thalassemia thể mất 3 gen α
Hb Bart: α thalassemia thể mất 4 gen α (thể nặng) gây phù thai
Chú ý: Khi có thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ ($MCV < 80 \text{ fl}$ hoặc $MCH < 28 \text{ pg}$) với Ferritin bình thường hoặc tăng và điện di Hemoglobin bình thường thì nên nghĩ đến bệnh lý Hemoglobin.
- (6) Thai mắc thalassemia thể nặng:
HbBart: gây phù thai
HbH: thiếu máu từ nhẹ, trung bình đến nặng
 $\beta \text{ thal}^0/\beta \text{ thal}^0$: β thalassemia thể nặng
 $\beta \text{ thal}^0/\beta \text{ thal}^+$, $\beta \text{ thal}^0/\text{HbE}$: β thalassemia thể nặng
- (7) Theo dõi thai phụ thalassemia thể ẩn:
Hb $> 100 \text{ g/l}$ theo dõi huyết đồ mỗi 3 tháng
Hb $> 90 \text{ g/l}$ theo dõi huyết đồ mỗi 1 tháng
Hb $\leq 90 \text{ g/l}$ chuyển bệnh viện Huyết học theo dõi, cân nhắc chỉ định truyền máu
Cung cấp acid Folic. Cung cấp sắt nếu ferritin $< 30 \text{ ng/ml}$



Tài liệu tham khảo

1. Sylvie Langlois, Jason C. Ford, David Chitayat. Carrier Screening for Thalassemia and Hemoglobinopathies in Canada. SOGC Clinical Practice Guideline. No 218, October 2008.
2. Valerie J. Rappaport, Maria Velazquez, Kayon Williams. Hemoglobinopathies in pregnancy. Obstetrics and Gynecology clinics of North America 31 (2004), 287-317.
3. Hemoglobinopathies in pregnancy, ACOG practice bulletin, Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologists, No 78, January 2007, p 931-938.

GIÁM ĐỐC

Nguyễn Văn Trương