

BỘ Y TẾ

**HƯỚNG DẪN
CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
MỘT SỐ BỆNH LÝ HUYẾT HỌC**

*(Ban hành kèm theo Quyết định số 1494/QĐ-BYT ngày 22/4/2015
của Bộ trưởng Bộ Y tế)*

BỘ Y TẾ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: ~~1494~~/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 22 tháng 4 năm 2015

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành tài liệu chuyên môn
“Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học”

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật khám bệnh, chữa bệnh năm 2009;

Căn cứ Nghị định số 63/2012/NĐ-CP ngày 31/8/2012 của Chính Phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học”.

Điều 2. Tài liệu “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học” ban hành kèm theo Quyết định này được áp dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.

Căn cứ vào tài liệu này và điều kiện cụ thể của đơn vị, Giám đốc cơ sở khám bệnh, chữa bệnh xây dựng và ban hành tài liệu Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học phù hợp để thực hiện tại đơn vị.

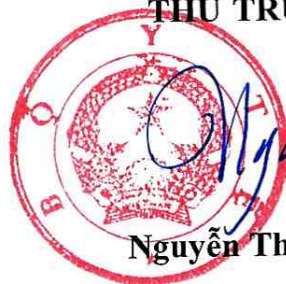
Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 4. Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Chánh Thanh tra Bộ, Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh, Cục trưởng và Vụ trưởng các Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, Thủ trưởng Y tế các Bộ, Ngành và Thủ trưởng các đơn vị có liên quan chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 4;
- Bộ trưởng Bộ Y tế (để b/c);
- Các Thứ trưởng BHYT;
- Bảo hiểm Xã hội Việt Nam (để phối hợp);
- Công thông tin điện tử BHYT;
- Website Cục KCB;
- Lưu VT, KCB.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG



Nguyễn Thị Xuyên

Chủ biên

PGS.TS. Nguyễn Thị Xuyên

Đồng Chủ biên

GS.TS. Nguyễn Anh Trí

PGS.TS. Lương Ngọc Khuê

Ban biên soạn

GS.TS. Nguyễn Anh Trí

TS. Trần Quý Tường

PGS.TS. Nguyễn Trường Sơn

GS.TS. Phạm Quang Vinh

PGS.TS. Bùi Thị Mai An

PGS.TS. Nguyễn Tấn Bình

PGS.TS. Nguyễn Thị Nữ

PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh

PGS.TS. Nguyễn Hữu Toàn

TS. Nghiêm Thị Minh Châu

TS. Lê Xuân Hải

TS. Trần Kiều My

TS. Huỳnh Nghĩa

TS. Nguyễn Minh Phương

TS. Trần Ngọc Quế

TS. Nguyễn Quang Tùng

TS. Dương Bá Trục

BSCCKII. Võ Thị Thanh Bình

BSCCKII. Phù Chí Dũng

BSCCKII. Phan Quang Hòa

BSCCK II. Trần Thanh Tùng

BSCCKII. Nguyễn Văn Tránh

ThS. Phạm Tuấn Dương

ThS. Bạch Quốc Khánh

ThS. Nguyễn Vũ Bảo Anh

ThS. Vũ Đức Bình

ThS. Trần Thị Mỹ Dung

ThS. Nguyễn Thị Mai

ThS. Nguyễn Thị Mai

ThS. Nguyễn Bá Khanh

ThS. Nguyễn Thị Thu Hà

ThS. Vũ Thị Bích Hường

ThS. Hoàng Thị Hồng

ThS. Nguyễn Lan Phương

ThS. Trần Quốc Tuấn

ThS. Phạm Hải Yến

Thư ký

BSCCKII. Võ Thị Thanh Bình

ThS. Nguyễn Hữu Chiến

ThS. Ngô Thị Bích Hà

ThS. Nguyễn Đức Thắng

MỤC LỤC

1. LỖ XÊ MI CẤP	6
2. LỖ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO Ở TRẺ EM.....	13
3. LỖ XÊ MI KINH DÒNG BẠCH CẦU HẠT	34
4. ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT.....	38
5. TĂNG TIỂU CẦU TIỀN PHÁT	41
6. XƠ TỤY VÔ CĂN	44
7. ĐA U TỤY XƯƠNG	47
8. WALDENSTRÖM	53
9. U LYMPHO HODGKIN	58
10. U LYMPHO KHÔNG HODGKIN.....	62
11. LỖ XÊ MI KINH DÒNG LYMPHO.....	70
12. LỖ XÊ MI TẾ BÀO TÓC.....	75
13. BỆNH LỖ XÊ MI TẾ BÀO DÒNG PLASMO	80
14. U PLASMO ĐƠN ĐỘC	84
15. HỘI CHỨNG RỐI LOẠN SINH TỤY.....	88
16. LỖ XÊ MI KINH DÒNG HẠT MONO	96
17. THIẾU MÁU: CHẨN ĐOÁN, XẾP LOẠI VÀ XỬ TRÍ	100
18. THIẾU MÁU THIẾU SẮT.....	105
19. SUY TỤY XƯƠNG.....	110
20. ĐÁI HUYẾT SẮC TỐ KỊCH PHÁT BAN ĐÊM	114
21. TAN MÁU TỰ MIỄN	118
22. HỘI CHỨNG EVANS.....	121
23. XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH.....	125
24. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TIỂU CẦU	132
25. ĐÔNG MÁU RÁI RÁC TRONG LÒNG MẠCH	138
26. HỘI CHỨNG ANTIPHOSPHOLIPID	142
27. HEMOPHILIA MẮC PHẢI	147
28. BỆNH VON WILLEBRAND (Von-Willebrand Disease: VWD).....	151
29. CÁC RỐI LOẠN CHẢY MÁU BẨM SINH HIẾM GẶP	155
30. HỘI CHỨNG THỰC BÀO TẾ BÀO MÁU.....	160
31. HỘI CHỨNG BAN XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI - TAN MÁU URE TĂNG (TTP-HUS).....	165
32. CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ BIẾN CHỨNG NHIỄM TRÙNG Ở NGƯỜI BỆNH GIẢM BẠCH CẦU HẠT	168
33. XỬ TRÍ TẠI BIÊN TRUYỀN MÁU.....	171
34. GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH MÁU.....	177
35. GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI ĐIỀU TRỊ BỆNH MÁU	183
36. HỘI SỨC HUYẾT HỌC	198
PHỤ LỤC 1. CHỈ ĐỊNH VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ MỘT SỐ XÉT NGHIỆM ĐỒNG CÀM MÁU.....	206
PHỤ LỤC 2. CHỈ ĐỊNH MỘT SỐ XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH HUYẾT HỌC.....	209
PHỤ LỤC 3. CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ BỆNH MÁU ÁC TÍNH.....	213
PHỤ LỤC 4. CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN GEN TRONG CÁC BỆNH MÁU DI TRUYỀN.....	221
PHỤ LỤC 5. CHỈ ĐỊNH MỘT SỐ XÉT NGHIỆM ĐỂ THỰC HIỆN TRUYỀN MÁU AN TOÀN, HIỆU LỰC	224
PHỤ LỤC 6. CHỈ ĐỊNH GẶN TÁCH THÀNH PHẦN MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ.....	226
PHỤ LỤC 7. CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG MÁU VÀ CHẾ PHẨM MÁU TRONG LÂM SÀNG.....	229

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

- ACT (*Activated Clotting Time*): Thời gian máu đông hoạt hóa
- ALIP (*Abnormal localization of immature precursors*): Khu trú bất thường của các tế bào đầu dòng chưa trưởng thành
- ALL (*Acute lymphoblastic leukemia*): Lơ xê mi cấp dòng lympho
- AML (*Acute myelogenous leukemia*): Lơ xê mi cấp dòng tủy
- ANA (*Anticorps anti-nucleaires*): Kháng thể kháng nhân
- APL (*acute promyelocytic leukemia*): Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào
- APS (*Anti-phospholipid syndrome*): Hội chứng Anti-phospholipid
- APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*): Thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa
- ATG: Anti-Thymocyte Globuline
- CLL (*Chronic Lymphocytic Leukemia*): Lơ xê mi kinh dòng lympho
- CML (*Chronic myeloid leukemia*): Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt
- CMML (*Chronic Myelo-Monocytic Leukemia*): Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt mono
- CMV: Cytomegalovirus
- CR (*Complete remission*): Lui bệnh hoàn toàn
- CT (*Closure time*): Thời gian tạo nút cầm máu tiểu cầu
- DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*): Đông máu rải rác trong lòng mạch
- ET (*Essential thrombocythemia*): Tăng tiểu cầu tiên phát
- FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*): Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ
- GP: *Glycoprotein*
- GVHD (*Graft-versus-host disease*): Bệnh ghép chống chủ
- Hb (*Hemoglobin*): Huyết sắc tố
- HC: Hồng cầu
- HCL (*Hairy Cell Leukemia*): Lơ xê mi tế bào tóc
- HIT (*Heparin Induced Thrombocytopenia*): Giảm tiểu cầu do heparin
- HLA (*Human leukocyte antigen*): Kiểu hình kháng nguyên bạch cầu
- HLH (*Hemophagocytic lymphohistiocytosis*): Hội chứng thực bào tế bào máu
- HUS (*Hemolytic Uremic Syndrome*): Hội chứng tan máu tăng ure huyết
- ITP (*Immune thrombocytopenic purpura*): Ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch
- IT (*Intrathecal*): Nội tủy
- LA (*Lupus Anticoagulant*): Chất ức chế chống đông máu dạng lupus
- MCH (*Mean corpuscular hemoglobin*): Lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu
- MCHC (*Mean corpuscular hemoglobin concentration*): Nồng độ huyết sắc tố trung bình của hồng cầu

MCV (*Mean corpuscular volume*): Thể tích trung bình khối hồng cầu
MDS (*Myelodysplastic Syndrome*): Hội chứng rối loạn sinh tủy
MM (*Multiple Myeloma*): Đa u tủy xương
MPDs (*Myeloproliferative diseases*): Nhóm bệnh tăng sinh tủy
MPNs (*Myeloproliferative neoplasms*): Nhóm bệnh tăng sinh tủy ác tính
MRD (*Minimal residual disease*): Tồn dư tối thiểu của bệnh
NST: Nhiễm sắc thể
PC: Protein C
PCC (*Prothombin Complex Concentrate*): Phức hợp prothrombin cô đặc
PCL (*plasma cell leukemia*): Lơ xê mi tế bào dòng plasmô
PCR (*Polymerase Chain Reaction*): Kỹ thuật tổng hợp chuỗi
PFA (*Platelet Function Analyzer*): Đánh giá tổng quát chức năng tiểu cầu
PMF (*Primary myelofibrosis*): Xơ tủy nguyên phát
PNH (*Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*): Đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm
PS: Protein S
PT (*Prothrombin Time*): Thời gian prothrombin
PV (*Polycythemia vera*): Đa hồng cầu nguyên phát
RDW (*Red cell distribution width*): Dải phân bố kích thước hồng cầu
TEG (*ThromboElastography*): Đàn hồi đồ cục máu
TM: Tĩnh mạch
TMDD: Thiếu máu dai dẳng.
TT (*Thrombin Time*): Thời gian Thrombin
TTP (*Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*): Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối
vWD (*von Willebrand*): Bệnh von Willebrand
WHO (*World Health Organization*): Tổ chức y tế thế giới

MỘT SỐ KHÁI NIỆM SỬ DỤNG TRONG CÁC BÀI VIẾT

1. Điều trị tấn công: Là điều trị cảm ứng để đạt lui bệnh.
2. Điều trị củng cố: Là điều trị nhằm đạt tình trạng lui bệnh ổn định.
3. Điều trị duy trì: Là điều trị nhằm kéo dài ổn định tình trạng lui bệnh tránh tái phát.

1. LỢ XÊ MI CẤP

1. ĐẠI CƯƠNG

Lơ xê mi cấp là một nhóm bệnh máu ác tính. Đặc trưng của bệnh là sự tăng sinh một loại tế bào non - ác tính (tế bào blast), nguồn gốc tại tủy xương. Có nhiều yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ mắc Lơ xê mi cấp, như: tia xạ, hoá chất, virus HTLV1; HTLV2, yếu tố di truyền, Lơ xê mi cấp thứ phát sau hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS), hội chứng tăng sinh tủy (MPD); sau dùng thuốc hóa chất.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Hội chứng thiếu máu.
- Hội chứng xuất huyết: Thường do giảm tiểu cầu đơn thuần, xuất huyết tự nhiên, hay gặp ở da - niêm mạc, nặng hơn có thể gặp xuất huyết nội tạng. Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC), đặc biệt hay gặp trong Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào.
- Hội chứng nhiễm trùng: Sốt, viêm loét miệng họng, viêm phổi, nhiễm trùng da...
- Hội chứng thâm nhiễm: Gan, lách, hạch to, phì đại lợi, thâm nhiễm da, thâm nhiễm thần kinh trung ương...
- Có thể gặp triệu chứng tắc mạch do tăng bạch cầu.
- Biểu hiện toàn thân do bệnh lý ác tính: Mệt mỏi, gầy sút, suy sụp nhanh.

2.2. Triệu chứng xét nghiệm

a. Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi

- Thiếu máu bình sắc, hồng cầu kích thước bình thường, hồng cầu lưới giảm;
- Số lượng bạch cầu thường tăng, nhưng có thể bình thường hoặc giảm; gặp một tỷ lệ tế bào non (tế bào blast) - ác tính;
- Số lượng tiểu cầu giảm.

b. Xét nghiệm tủy xương

- Tủy đồ là xét nghiệm quyết định chẩn đoán. Xét nghiệm tủy đồ cho thấy các tế bào blast chiếm tỷ lệ $\geq 20\%$ các tế bào có nhân trong tủy, các dòng hồng cầu, bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu bị lấn át bởi tế bào blast.
- Sinh thiết tủy xương được chỉ định trong trường hợp chọc hút tủy không chẩn đoán xác định được do tủy nghèo tế bào.

c. Xét nghiệm dấu ấn miễn dịch của tế bào non - ác tính

d. Xét nghiệm nhiễm sắc thể và gen có thể gặp một số bất thường:

- Với AML: NST t(8;21), t(15;17), inv(16) (trương ứng với các đột biến gen AML1/ETO, PML/RAR α , CBF β /MYH11), đột biến gen MLL, FLT3 (FLT3-ITD).
- Với ALL: NST Ph - t(9;22) và/hoặc gen bcr-abl, bất thường NST t(4;11), t(1;19), t(12;21), t(11;19)... hoặc tái tổ hợp gen MLL.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

2.3.1. Chẩn đoán xác định

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh;
- Xét nghiệm tủy đồ thấy tế bào blast $\geq 20\%$ tế bào có nhân trong tủy.

2.3.2. Chẩn đoán thể bệnh và xếp loại Lơ xê mi cấp

Chẩn đoán thể bệnh Lơ xê mi cấp dựa vào các bảng xếp loại của WHO và FAB.

a. Xếp loại Lơ xê mi cấp theo FAB 1986 có bổ sung

- Lơ xê mi cấp dòng tủy: chia thành 8 thể, từ M0 đến M7.
- Lơ xê mi cấp dòng lympho: chia thành 3 thể, từ L1 đến L3.

b. Xếp loại Lơ xê mi cấp dòng tủy theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) 2008

- Lơ xê mi cấp dòng tủy có những bất thường vật chất di truyền tái diễn:
 - + Lơ xê mi cấp dòng tủy với t(8;21)(q22;q22): Gen AML1/ETO.
 - + Lơ xê mi cấp dòng tủy với inv(16)(p13.1q22): Gen CBF β /MYH11.
 - + Lơ xê mi cấp tiền tủy bào với t(15;17)(q22;q12): Gen PML/RAR α .
 - + Lơ xê mi cấp dòng tủy với t(9;11)(p22;q23): Gen MLLT3/MLL.
 - + Lơ xê mi cấp dòng tủy với t(6;9)(p23;q34): Gen DEK/NUP214.
 - + Lơ xê mi cấp dòng tủy với inv(3)(q21;q26.2): Gen RPN1/EVI1.
 - + Lơ xê mi cấp dòng tủy (dòng mẫu tiểu cầu) với t(1;22)(p13;q13): Gen RBM15-MKL1.
- + Lơ xê mi cấp dòng tủy có biến đổi gen NPM1.
- + Lơ xê mi cấp dòng tủy có biến đổi gen CEBPA.
- Lơ xê mi cấp dòng tủy có liên quan với hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS hoặc MPD/MDS).
- Lơ xê mi cấp dòng tủy có liên quan đến điều trị.
- Lơ xê mi cấp dòng tủy không xếp loại được theo các cách khác (tương tự xếp loại theo FAB).
 - Sarcoma tủy.
 - Tăng sinh dòng tủy có liên quan đến hội chứng Down.
 - Tân sản tế bào tua non dạng tương bào.

2.3.3. Chẩn đoán phân biệt

Lơ xê mi cấp cần được chẩn đoán phân biệt với phản ứng giả Lơ xê mi gặp trong nhiễm trùng, ung thư di căn tủy xương, hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS), hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính (MPD)...

3. ĐIỀU TRỊ LƠ XÊ MI CẤP

- Điều trị Lơ xê mi cấp là một phương pháp điều trị chuyên khoa sâu. Do đó, việc điều trị chỉ có thể được thực hiện ở các cơ sở chuyên ngành huyết học, do bác sĩ được đào

tạo chuyên ngành huyết học và có kinh nghiệm điều trị hóa chất/ ghép tế bào gốc tạo máu thực hiện.

- Các cơ sở y tế không phải chuyên khoa huyết học chủ yếu thực hiện việc phát hiện, chẩn đoán bệnh, điều trị ban đầu trước khi chuyển lên tuyến chuyên khoa, cũng như theo dõi người bệnh ngoại trú giữa các đợt điều trị hóa chất và sau khi ghép tế bào gốc tạo máu.

- Do vậy, trong bài này chúng tôi chỉ mô tả nguyên tắc điều trị, nguyên tắc theo dõi điều trị và một số phác đồ điều trị thường dùng để tham khảo.

3.1. Điều trị Lơ xê mi cấp dòng tủy (AML) trừ thể tiền tủy bào (APL)

3.1.1. Phác đồ hóa trị liệu tiêu chuẩn

a. Đối với người bệnh dưới 60 tuổi

Phác đồ hóa trị liệu tiêu chuẩn bao gồm: Phác đồ tấn công (điều trị cảm ứng) “3+7”, củng cố bằng cytarabin liều cao (HDAC) 4 đợt. Cụ thể như sau:

- Phác đồ “3+7”:

+ Daunorubicin 45-60 mg/m² da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-3; hoặc Idarubicin 12mg/m²/ngày x 3 ngày;

+ Ara-C 100-200 mg/m² da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1-7.

- Phác đồ cytarabin liều cao:

+ Ara-C 3.000 mg/m² da/12 giờ x 2 lần/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1, 3, 5.

- Lơ xê mi cấp dòng mono hoặc tủy-mono hoặc dòng tủy có số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán > 50G/L cần được điều trị dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương.

b. Đối với người bệnh trên 60 tuổi

Tùy theo thể trạng người bệnh, có thể sử dụng cytarabin liều thấp (100 mg/m² da/ngày trong 5-7 ngày), hoặc phác đồ “3+7” giảm số ngày điều trị (“2+5”), hoặc cytarabine liều thấp (tiêm dưới da) + Purinethol/ Azacitibine/ Decitabine/Clofarabine cho người bệnh trên 70 tuổi.

3.1.2. Điều trị Lơ xê mi cấp dòng tủy tái phát, kháng thuốc

Với Lơ xê mi cấp dòng tủy tái phát hoặc kháng thuốc, có thể sử dụng các phác đồ hóa trị liệu liều cao như phác đồ ADE, FLAG-IDA, Mito-FLAG, CLAG, HAM, cytarabin + mitoxantron; hoặc phác đồ cytarabin liều cao; nên tiến tới ghép đồng loại nếu đủ điều kiện.

- Phác đồ FLAG-IDA: Điều trị 1-2 đợt.

+ Fludarabin 25-30 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5;

+ Cytarabin 2.000 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5;

+ G-CSF 5 mcg/kg cân nặng/ngày, tiêm dưới da từ ngày 6 đến khi phục hồi bạch cầu hạt trung tính (> 1,5G/L);

+ Idarubicin 10 mg/m² da/ngày, tiêm tĩnh mạch ngày 1-3.

3.1.3. Chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại (chi tiết xin xem bài Ghép tế bào gốc tạo máu)

- AML nguy cơ thấp nên được điều trị hóa chất. Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại được chỉ định sau khi tái phát và đã điều trị đạt lui bệnh hoàn toàn lần 2.

- AML nguy cơ hoặc cao ít khi đáp ứng tốt với hóa trị liệu vì thế nên chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại sau lui bệnh hoàn toàn lần 1.

3.2. Điều trị Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào (APL)

- Phác đồ tấn công CALGB 9710:

+ Người lớn: ATRA (45 mg/m^2 da/ngày đến khi lui bệnh hoàn toàn: Tối đa 90 ngày); Trẻ em: ATRA 25 mg/m^2 da/ngày chia hai lần;

+ Daunorubicin 50 mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 3-6;

+ Ara-C 200 mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 3-9.

- Điều trị củng cố: 2-3 đợt:

+ ATRA: người lớn 45 mg/m^2 da/ngày; trẻ em: 25 mg/m^2 da/ngày, đường uống ngày 1-7;

+ Daunorubicin 50 mg/m^2 da/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 3-5.

- Điều trị duy trì bằng ATRA 45 mg/m^2 da đường uống hàng ngày trong 15 ngày mỗi 3 tháng, mercaptopurine 60 mg/m^2 da 1 lần hàng ngày và methotrexate 20 mg/m^2 da 1 lần hàng tuần trong 2 năm.

- Đối với Lơ xê mi cấp tiền tủy bào tái phát, lựa chọn điều trị bằng Arsenic trioxide (ATO) với liều: ATO $0,15 \text{ mg/kg/ngày}$ đến khi lui bệnh hoàn toàn trong tủy xương, tối đa 60 liều, trung bình 35 liều. Điều trị củng cố bằng ATO với liều như trên, 25 liều trong vòng 5 tuần.

- Đối với người bệnh trên 60 tuổi: điều trị ATRA đơn độc hoặc ATO.

3.3. Điều trị Lơ xê mi cấp dòng lympho ở người lớn

3.3.1. Nguyên tắc điều trị

- Dựa trên các tiêu chí: Lâm sàng, miễn dịch, tế bào di truyền, đáp ứng với điều trị tấn công mà chia làm 2 nhóm: Nhóm nguy cơ tiêu chuẩn và nhóm nguy cơ cao;

- Liều trình điều trị: Tấn công (điều trị cảm ứng), củng cố, dự phòng thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương, điều trị duy trì. Bên cạnh các phác đồ mô tả dưới đây, có thể tham khảo sử dụng một số phác đồ mới như GRAALL 2005 – điều trị ALL có NST Ph(-) và hóa trị liệu liều cao/phân liều (phác đồ Hyper-CVAD) phối hợp với imatinib cho ALL có NST Ph(+), hóa trị liệu phối hợp với rituximab cho ALL có CD20(+).

3.3.2. Phác đồ điều trị

a. Phác đồ điều trị tấn công ALL

- Phác đồ tấn công (theo International ALL trial MRC UKALL E2993):

Điều trị cảm ứng pha 1 (tuần 1-4):

- + Daunorubicin 60 mg/m² da, truyền tĩnh mạch trong 30 phút ngày 1, 8, 15, 22;
- + Vincristin 1,4 mg/m² da, đường tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22;
- + Methylprednisone 60 mg/m² da, đường uống ngày 1-28;
- + Asparaginase 10.000 IU, đường tĩnh mạch ngày 17-28;
- + Methotrexate 12,5 mg, tiêm tủy sống ngày 15.

Điều trị cảm ứng pha 2 (tuần 5-8):

- + Cyclophosphamid 650 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 15, 29;
- + Cytarabin 75 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1-4, 8-11, 15-18, 22-25;
- + Mercaptopurin 6 mg/m² da, đường uống ngày 1-28;
- + Methotrexate 12,5 mg, tiêm tủy sống ngày 1, 8, 15, 22.

Điều trị tăng cường kết hợp với dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương (3 đợt) sau điều trị cảm ứng:

+ Methotrexate 3.000 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 22 (kèm theo dự phòng biến chứng bằng folinic acid);

+ Asparaginase 10.000 IU, đường uống ngày 2, 9, 23.

- Với ALL có NST Ph dương tính

Imatinib 800 mg/ngày đường uống, hoặc thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase thế hệ 2 (nilotinib, dasatinib). Phối hợp với prednisone 40 mg/m²/ngày đường uống ngày 1-45 hoặc hóa trị liệu (phác đồ Hyper-CVAD).

b. Điều trị củng cố

Phác đồ củng cố (theo International ALL trial MRC UKALL E2993):

- Chu kỳ 1:

- + Cytarabin 75 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5;
- + Etoposid 100 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5;
- + Vincristin 1,4 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22;
- + Dexamethason 10 mg/m² da, đường uống ngày 1-28.

- Chu kỳ 2+4:

- + Cytarabin 75 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5;
- + Etoposide 100 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5.

- Chu kỳ 3:

- + Daunorubicin 25 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22;
- + Cyclophosphamid 650 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 29;
- + Cytarabine 75 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 31-34, 38-41;
- + Thioguanin 60 mg/m² da, đường uống ngày 29-42.

c. Điều trị duy trì

- Phác đồ điều trị duy trì (theo International ALL trial MRC UKALL E2993): Điều trị duy trì kéo dài trong 2,5 năm.

- + Vincristin 1,4 mg/m² da/ngày, đường tĩnh mạch mỗi 3 tháng;
- + Methylprednisone 60 mg/m² da/ngày, uống ngày 1-5 mỗi 3 tháng;
- + Mercaptopurine 75 mg/m² da/ngày, uống hàng ngày;
- + Methotrexate 20 mg/m² da, uống hàng tuần.

d. Điều trị dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương

- Phác đồ dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương (theo ALL 05/93):

- + Methotrexate 15 mg tiêm tuỷ sống ngày 1;
- + Cytarabine 40 mg tiêm tuỷ sống ngày 1;
- + Dexamethason 4 mg tiêm tuỷ sống ngày 1.

e. Hóa trị liệu liều cao/ phân liều

Thường được sử dụng với ALL tái phát hoặc các thể ALL đáp ứng kém với hoá trị liệu liều tiêu chuẩn (mature B-ALL, Burkitt leukemia). Phác đồ thường dùng là Hyper-CVAD, bao gồm 6-8 đợt điều trị, không điều trị duy trì.

Phác đồ Hyper - CVAD:

Phác đồ Hyper - CVAD bao gồm 6-8 đợt điều trị, chia thành 2 course A và B; điều trị xen kẽ.

- Course A:

- + Cyclophosphamid 300mg/m² da truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 12 giờ, ngày 1,2, 3;
- + Methotrexate 12 mg, tiêm tuỷ sống ngày thứ 2;
- + Doxorubicin 50 mg/m² da, tiêm tĩnh mạch ngày thứ 4;
- + Vincristine 2mg, tiêm tĩnh mạch ngày thứ 4 và ngày 11;
- + Dexamethasone 40 mg/ngày, tiêm tĩnh mạch hoặc uống từ ngày 1 đến ngày 4 và ngày 11 đến ngày 14;
- + Cytarabine 70 mg, tiêm tuỷ sống ngày thứ 7.

- Course B:

- + Methotrexate 1.000mg/m² da, truyền tĩnh mạch trong vòng 24 giờ ngày thứ nhất (kèm theo dự phòng biến chứng bằng folinic acid);
- + Cytarabine 3.000mg/m² da, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ, mỗi 12 giờ, vào ngày 2 và 3.

3.4. Điều trị hỗ trợ

- Chống thiếu máu, xuất huyết bằng các chế phẩm máu.
- Dự phòng và điều trị nhiễm trùng bằng kháng sinh và yếu tố kích thích sinh máu.

- Phòng ngừa hội chứng tiêu khối u bằng allopurinol, truyền dịch, lợi niệu, kiểm soát nước tiểu.

- Giảm bạch cầu khi số lượng bạch cầu quá cao (trên $100 \times 10^9/L$).

3.5. Theo dõi đáp ứng điều trị

- Tiêu chuẩn lui bệnh về huyết học: Bằng xét nghiệm tủy đồ (4 tuần sau khi kết thúc điều trị) theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (1990):

+ Lui bệnh hoàn toàn: Lâm sàng ổn định, số lượng bạch cầu trung tính $> 1,5G/L$, Hematocrit $> 0,3 l/l$, số lượng tiểu cầu $> 100G/L$, không còn tế bào blast ở máu ngoại vi, tỷ lệ tế bào blast trong tủy xương $< 5\%$, trên nền tủy sinh máu bình thường.

+ Lui bệnh không hoàn toàn: Tỷ lệ tế bào blast ở tủy xương từ 5- 20%.

+ Không lui bệnh: Tỷ lệ tế bào blast ở tủy xương $> 20\%$.

- Phát hiện tồn dư tối thiểu của bệnh: kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy đa màu (ngưỡng phát hiện $< 1 \times 10^{-4}$), kỹ thuật PCR định lượng (ngưỡng phát hiện $< 1 \times 10^{-5/6}$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kantarjian H et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101:2788.
2. Powell BL et al. Effect of consolidation with arsenic trioxide (As₂O₃) on event-free survival (EFS) and overall survival (OS) among patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): North American Intergroup Protocol C9710. 2007 ASCO annual meeting. Abstract 2.
3. Rowe JM et al. ECOG, MRC/NCRI Adult leukemia working party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: result of more than 1500 patients from the International ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106:3760.
4. Thomas DA et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt's-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106:1569.
5. Vardiman JW, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114(5): 937-951.

2. LƠ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO Ở TRẺ EM

1. ĐẠI CƯƠNG

Lơ xê mi cấp dòng lympho là bệnh lý tăng sinh ác tính của các tế bào dòng lympho của hệ thống tạo máu. Bệnh thường gặp ở nhóm từ 2-5 tuổi. Hầu hết các trường hợp bệnh lơ xê mi cấp không có nguồn gốc từ một di truyền báo trước mà từ thay đổi di truyền somatic.

2. CHẨN ĐOÁN BỆNH

2.1. Chẩn đoán

(Xem chi tiết trong bài Lơ xê mi cấp).

- Một số đặc điểm di truyền tế bào và sinh học phân tử:

Có thể gặp 85% các trường hợp và có giá trị tiên lượng độc lập.

+ Bất thường về số lượng NST:

- Giảm bội (hypodiploid) < 46NST;
- 46 NST với cấu trúc bất thường (pseudodiploid);
- Đa bội 47-50 NST (hyperdiploid);
- > 50 NST (hyper-hyperdiploid).

+ Các đột biến di truyền:

- Tel-AML1 fusion gene t(12;21) (p13q22). t(12;21), 22% của Pre-B ALL;
- BCR-ABL fusion gene t(9;22) (q34q11). t(9;22), 3% ALL trẻ em ALL;
- Tái sắp xếp gen MLL tại vị trí 11q23 ảnh hưởng 80% của trẻ nữ nhi, 3% của ALL trẻ lớn;
- B-cell ALL translocations liên quan gen MYC trên NST 8q24. 80% B-ALL có t(8;14) (q24q32);
- > 50% trường hợp T cell ALL có đột biến hoạt động liên quan đến gen NOTCH1.

2.2. Xét nghiệm trước điều trị: Các xét nghiệm cần làm tại thời điểm chẩn đoán:

- Huyết tủy đồ:

+ Hình thái và hóa học tế bào;

+ Dấu ấn miễn dịch tủy, đặc biệt tìm dấu ấn tiêu cầu như CD42a và CD61;

+ Di truyền và sinh học phân tử.

- Sinh thiết tủy xương: Quan trọng trong hội chứng Down, M7 để đánh giá reticulin / xơ hóa tủy.

- Sinh hóa máu: Chức năng gan, thận, acid uric, LDH.

- Đông máu cơ bản:

+ Fbrinogen;

- + PT;
- + APTT; TT;
- + Nghiệm pháp rươi;
- + D-dimer.
- Các virus: HBV, HCV, HIV, EBV, CMV.
- Xét nghiệm HLA:
 - + Nhóm 1: HLA-A; HLA-B; HLA-C;
 - + Nhóm 2: HLA-DR ; HLA-DQ.
- Định nhóm hồng cầu: ABO, Rh và một số nhóm khác như: Kell, Kidd, Duffy, Lutheran và Lewis.

- Điện tâm đồ và siêu âm tim.
- Chẩn đoán hình ảnh:
 - + X-quang tim phổi;
 - + Siêu âm ổ bụng.
- Xét nghiệm dịch não tủy.

3. ĐIỀU TRỊ

Phác đồ điều trị Lơ xê mi cấp dòng lympho được phân chia điều trị 5 giai đoạn khác nhau, có tính liên tục, bắt buộc phải tuân thủ chính xác và chặt chẽ; mỗi giai đoạn chuyển đổi đều được đánh giá và có tiêu chuẩn để bắt đầu sử dụng thuốc, các giai đoạn điều trị bao gồm:

- Điều trị tấn công;
- Điều trị củng cố;
- Điều trị tăng cường 1;
- Điều trị trung gian;
- Điều trị tăng cường 2;
- Và điều trị duy trì.

3.1. Phác đồ điều trị lơ xê mi cấp dòng lympho B

a. Nhóm A: Nguy cơ chuẩn (Standard risk)

- Lơ xê mi cấp dòng lympho B, 1-10 tuổi số lượng bạch cầu $\leq 50G/L$ và có đủ các yếu tố sau:

- + Không có thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương;
- + Không có t(9;22), t(4;11) hoặc bộ nhiễm sắc thể ≤ 44 ;
- + *BCR-ABL* hay *MLL-AF4* âm tính;
- + Không hiện diện sự tái sắp xếp gen *MLL* phát hiện bằng kỹ thuật Southern blot hay FISH cho trường hợp CD10 (+) yếu;
- + CD10 (+);

- Nhóm A sẽ được chia ra 3 phân nhóm A1, A2, A3 ở ngày 21 dựa vào sự đánh giá tế bào blast trong tủy vào ngày 21 (bất kể sự nhạy cảm với corticoid vào ngày 8 hay không):

- + Blast <5% (týp M1): Nhóm A1;
- + Blast 6-25% (týp M2): Nhóm A2;
- + Blast >25% (týp M3): Nhóm A3.

- Người bệnh có MRD (+) ($\geq 10^{-2}$) vào ngày 35-42 sẽ được chuyển sang nhóm A3 bất kể lúc đầu thuộc nhóm nào.

b. Nhóm B: Nguy cơ cao (high risk)

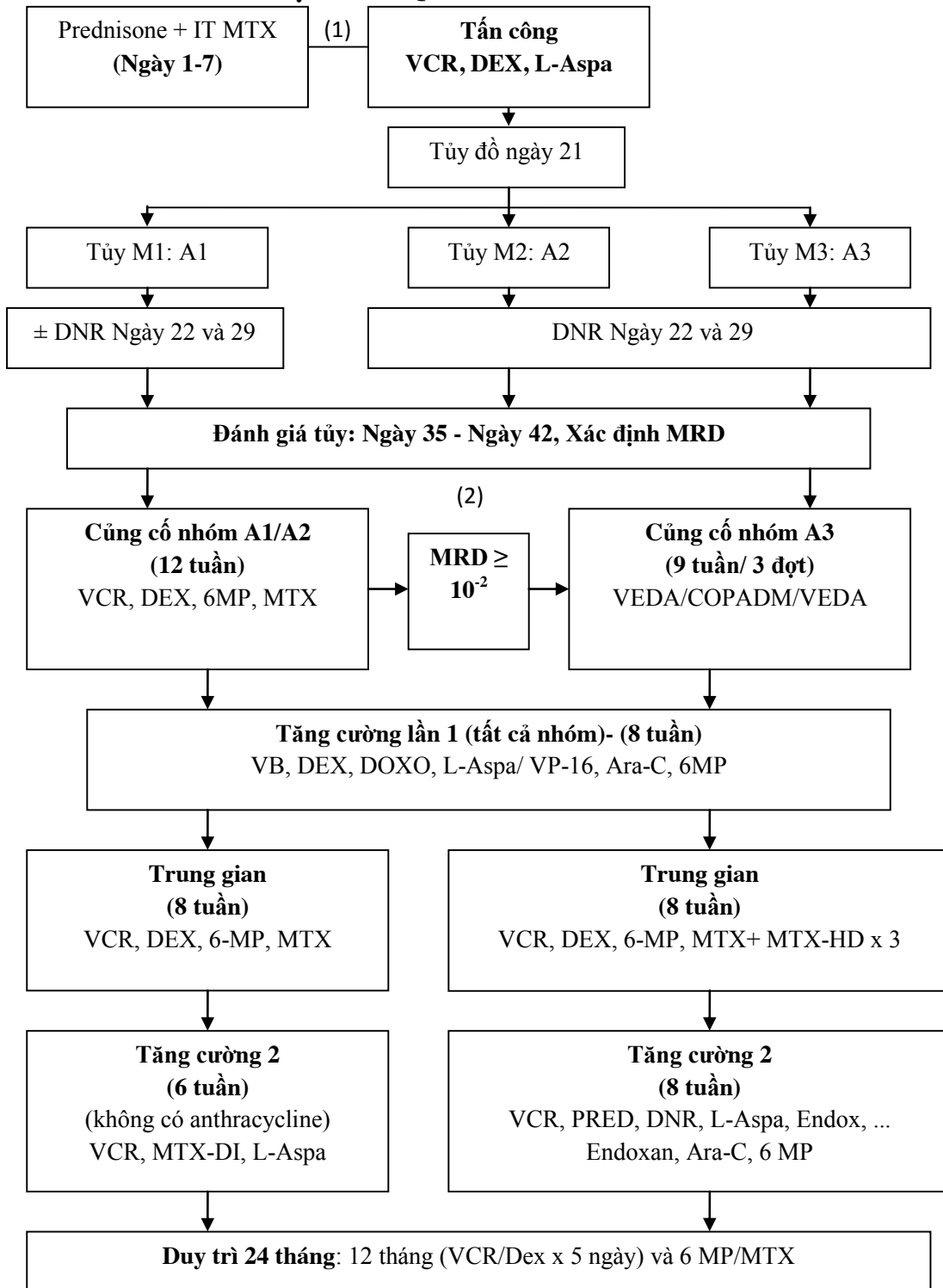
- Lơ xê mi cấp dòng lympho B de novo và có một trong những tiêu chuẩn sau:

- + Tuổi ≥ 10 ;
- + Có thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương;
- + Bạch cầu $\geq 50G/L$;
- + Có t(9;22), t(4;11) hoặc bộ NST ≤ 44 ;
- + BCR-ABL hay MLL-AF4 dương tính;
- + Hiện diện sự tái sắp xếp gen MLL phát hiện bằng kỹ thuật Southern blot hay FISH cho trường hợp CD10 (+) yếu;

- Phân nhóm B1 và B2 vào ngày 21 của điều trị tấn công dựa vào sự nhạy cảm với corticoid vào ngày 8 và nhạy cảm hóa trị vào ngày 21.

Nhóm B1 (Tất cả các tiêu chuẩn sau)	Nhóm B2 (Chỉ 1 trong các tiêu chuẩn)
<ul style="list-style-type: none"> - Không có thể thiếu bộ ≤ 44, hoặc t(4;11) hoặc t(9 ;22) - Không có gen <i>MLL-AF4</i> hay <i>BCR-ABL</i> - Nhạy cảm corticoid ngày 8 - Nhạy cảm hóa trị ngày 21 	<ul style="list-style-type: none"> - Có thể thiếu bộ ≤ 44, hoặc t(4;11) hoặc t(9 ;22) - Có gen <i>MLL-AF4</i> hay <i>BCR-ABL</i> - Kháng corticoid ngày 8 - Kháng hóa trị ngày 21

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ LỖ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO B - NHÓM A
1. SƠ ĐỒ ĐIỀU TRỊ TỔNG QUÁT



- (1) Làm tiêu bản máu ngoại vi và xác định số lượng tế bào non (blasts) vào ngày 8;
 (2) Đánh giá MRD (xét nghiệm tồn dư tối thiểu của bệnh) tủy vào ngày 35 hoặc ngày 42.

2. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ CHI TIẾT

2.1. Giai đoạn tấn công

- Methylprednisone: 60 mg/m²/ngày chia 2 lần (uống hay truyền tĩnh mạch) từ ngày 1 đến ngày 7. Nếu dùng đường tĩnh mạch: Sử dụng methylprednisolone (solumedrol®) cùng liều như trên.

- Dexamethasone: 6 mg/m²/ngày (chia 3 lần uống/ tĩnh mạch).

- Vincristine: 1,5 mg/m² (tĩnh mạch chậm trong 1 phút). Không quá 2 mg.

- Daunorubicin: 40 mg/m² (truyền tĩnh mạch trong 60 phút).

- L-asparaginase: 6.000 UI/m² (tiêm bắp/ tiêm tĩnh mạch trong 60 phút).

- Daunorubicin (± D), ngày 22 và ngày 29 dùng ngẫu nhiên cho người bệnh nhóm A1.

- Intrathecal: ngày 1 (MTX), ngày 15 (MTX, AraC, depomedrol) theo tuổi người bệnh.

Lưu ý:

- IT chỉ với methotrexate, ngày 1 (không có methylprednisone) với điều kiện tiểu cầu > 100G/L;

- Làm huyết đồ để đánh giá sự nhạy cảm với methylprednisone vào ngày 8;

- Sự kháng methylprednisone sẽ được đánh giá trong mỗi nhóm A1, A2, A3.

- Thay methylprednisone bằng dexamethasone bắt đầu từ ngày 8.

- Tùy đồ ngày 21 là yếu tố quyết định: Đối với các người bệnh nhạy hóa trị, Daunorubicine sẽ được sử dụng ngẫu nhiên vào ngày 22/29.

+ Tùy M1: Dùng anthracycline vào ngày 22, sau đó điều trị theo nhóm A1;

+ Tùy M2, M3: Chỉ định anthracycline vào ngày 22, N29. Sau khi đạt CR:

- Nếu tùy M2 vào ngày 21: Điều trị theo nhóm A2;

- Nếu tùy M3 vào ngày 21: Điều trị theo nhóm A3.

- Làm tùy đồ + MRD vào cuối giai đoạn tấn công (ngày 35-42), chậm nhất là ngày 42 để đánh giá lui bệnh. Người bệnh có MRD (+) vào ngày 35-42 ($\geq 10^{-2}$) sẽ tiếp tục điều trị củng cố theo nhóm A3 (bắt đầu VEDA 1 ngay khi có thể). Kiểm tra MRD tùy trước khi bắt đầu giai đoạn VEDA.

2.2. Giai đoạn củng cố

a. Nhóm A1

- Mercaptopurine: 75 mg/m²/ngày (uống), ngày 1 đến 77.

- Vincristine: 1,5 mg/m² (tĩnh mạch chậm/ phút), ngày 1, 8, 29, 36, 57, 64. Không quá 2mg.

- Dexamethasone: 6 mg/m²/ngày (uống, 3 lần/ngày), ngày 1-5, ngày 29-33, ngày 57-61.

- Methotrexate: 25 mg/m²/ lần (uống), ngày 8, 15, 22, 36, 43, 64, 71, 78.

- IT: ngày 1, 29, 57 (tùy theo tuổi người bệnh).

b. Nhóm A2

- Điều trị sau tấn công bao gồm:
- + Giai đoạn củng cố;
- + Các giai đoạn kế tiếp tùy theo kết quả MRD của ngày 35-42;
- Điều trị sau tấn công của nhóm A2 tùy theo kết quả MRD vào ngày 35-42
- + Người bệnh có MRD (-): Sẽ được điều trị theo nhóm A1;
- + Người bệnh có MRD (+): Sẽ được điều trị theo nhóm A3.
- Trong lúc chờ kết quả MRD, người bệnh nhóm A2 sẽ được điều trị theo giai đoạn củng cố của nhóm A1.

- Nếu MRD (+): Giai đoạn củng cố sẽ không được kết thúc, người bệnh sẽ được điều trị theo giai đoạn củng cố của nhóm A3 (bắt đầu từ giai đoạn VEDA 1) ngay khi có thể. Kiểm tra MRD một cách hệ thống ngay trước khi bắt đầu VEDA. Sau đó người bệnh sẽ được điều trị như nhóm A3. Nếu MRD lần 2 vẫn cao ($> 10^{-2}$): **Hội chẩn lại.**

- Nếu MRD (-): Người bệnh được tiếp tục cho đến hết giai đoạn củng cố của nhóm A1. Sau đó, người bệnh sẽ được điều trị như nhóm A1.

c. Nhóm A3: (3 đợt liên tiếp: VEDA/ COPADM²⁰⁰⁰/ VEDA)

Đợt 1: VEDA 1

Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính $> 1G/L$ và TC $> 100G/L$

- Dexamethasone: $20mg/m^2/ngày$ (chia 3 lần, uống hoặc tĩnh mạch) ngày 1-5;
- Vincristine: $1,5mg/m^2$ (tĩnh mạch chậm/ phút) ngày 1; Không quá 2mg
- Cytarabine: $2g/m^2/$ mỗi lần x 2 lần/ ngày 1, 2. Truyền tĩnh mạch/ 3giờ. Tổng cộng $8g/m^2$.
- VP-16: $150mg/m^2/$ ngày (truyền tĩnh mạch/ 1 giờ), ngày 3, 4, 5;
- IT Triple: Chỉ MTX + Depomedrol + AraC ngày 5;
- G-CSF: $150 \mu g/m^2/ngày$ (= $5 \mu g/kg/$ ngày) tiêm dưới da, bắt đầu từ ngày 7. Tiếp tục cho đến khi bạch cầu trung tính $> 1G/L$ trong 3 ngày.

Lưu ý:

- Người bệnh nhóm A1 và A2 có MRD (+) vào ngày 35-42, được đưa vào nhóm A3, phải được kiểm tra MRD trước khi bắt đầu bloc COPADM.

- Nếu MRD lần 2 vẫn cao ($> 10^{-2}$): Hội chẩn lại.

3 đợt VEDA1, COPADM, VEDA 2: Điều trị trong vòng 9 tuần.

Đợt 2: COPADM²⁰⁰⁰

Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính $> 1G/L$ và tiểu cầu $> 100G/L$

- Methylprednisone: $60mg/m^2/ngày$, ngày 1-5;
- Vincristine: $1,5mg/m^2$ (tĩnh mạch chậm/ phút), ngày 1. Không quá 2mg;
- Methotrexate: $5.000mg/m^2/ngày$ (truyền tĩnh mạch/ 24 giờ), ngày 1;

(Thuốc giải Acid folinique từ giờ thứ 36 của MTX)

- Cyclophosphamide: 500mg/m²/ lần x 2lần/ ngày (truyền tĩnh mạch/ 60phút), ngày 2, 3 (tổng cộng 2g/m²);

- Adriamycine: 40mg/m²/ngày (truyền tĩnh mạch/ 1 giờ), ngày 2;

- IT Triple: MTX + Depomedrol + AraC, ngày 1.

Đợt 3: VEDA 2 (giống đợt 1)

Bắt đầu khi bạch cầu trung tính > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L vào các ngày 1-7.

2.3. Giai đoạn tăng cường 1

a. Nhóm A1/ A2 và A3

Phần I: Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính > 1 G/L và tiểu cầu > 100 G/L

- Dexamethasone: 10 mg/m²/ngày (uống); ngày 1-15 sau đó giảm liều đến ngày 21.

- Vindesine: 3mg/m²/lần tiêm (tĩnh mạch chậm/ 1 phút), ngày 1, 8, 15. Không quá 2 mg;

- Doxorubicine: 25 mg/m² (truyền tĩnh mạch trong 60 phút); ngày 1, 8, 15.

- L-asparaginase: 6.000 UI/m² (tiêm bắp/ truyền tĩnh mạch trong 60 phút); ngày 2, 4, 6, 9, 11, 13.

- IT Triple: ngày 1, 29 tùy theo tuổi người bệnh.

Phần II: Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L

- Thioguanine: 60mg/m²/ngày (uống), ngày 29-49.

- Etoposide: 150mg/m²/ngày (truyền tĩnh mạch trong 60 phút); ngày 29, 36, 43.

- Cytarabine: 30mg/m² x 2 lần/ ngày (tiêm dưới da); ngày 29, 30, 36, 37, 43, 44.

- IT triple: Ngày 29, tùy theo tuổi người bệnh.

Lưu ý:

- Nếu không có thioguanine, thay bằng mercaptopurine liều 75mg/m²/ngày;

- Nếu không có vindesine, thay bằng vincristine 1,5mg/m² (max 2mg);

- Hóa trị ngày 36, 43 được tiếp tục bất kể phân tích huyết học và không có vấn đề về lâm sàng;

- Siêu âm tim, điện tim trước mỗi mũi Adriamycine.

2.4. Giai đoạn trung gian

a. Nhóm A2/ A1:

Bắt đầu khi bạch cầu trung tính + monocytes > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L

- Vincristine: 1,5 mg/m² (tĩnh mạch chậm/ phút), ngày 1, 29. Không quá 2 mg.

- Dexamethasone: 6 mg/m²/ ngày (uống, chia 3 lần/ngày), ngày 1-5, ngày 29-33, ngày 57-61.

- Mercaptopurine: 75 mg/m²/ngày (uống), Từ ngày 1-49.

- Methotrexate: 25 mg/m²/ lần (uống), ngày 8, 15, 22, 36, 43, 50.

- IT Triple: Ngày 1, 29.

Lưu ý:

- Trường hợp không có vấn đề về lâm sàng, giai đoạn này được tiếp tục (mà không có sự thay đổi) khi bạch cầu trung tính > 0,5G/L và tiểu cầu > 50G/L.

c. Nhóm A3:

PHẦN 1: Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L

- Vincristine: 1,5mg/m²/lần (tĩnh mạch chậm/ phút), ngày 1, 15. Không quá 2mg.

- Dexamethasone: 6mg/m²/ngày (chia 3 lần, uống), ngày 1-5.

- Mercaptopurine: 50mg/m²/ngày (uống), ngày 1-28.

- Methotrexate M: 5.000mg/m²/ngày (truyền tĩnh mạch/ 24 giờ) ngày 1, 15.

(Thuốc giải Acid folinique bắt đầu từ giờ thứ 36 của MTX)

m: 25mg/m²/lần (uống) ngày 8, 22.

- IT triple: vào giờ 24 của MTX ngày 2, 16.

PHẦN 2: Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính > 1G/L và TC > 100G/L

- Vincristine: 1,5mg/m²/lần (tĩnh mạch chậm/ phút), ngày 29. Không quá 2mg.

- Dexamethasone: 6mg/m²/ngày (chia 3 lần, uống), ngày 29-33.

- Mercaptopurine: 50mg/m²/ngày (uống), ngày 29-49.

- Methotrexate M: 5.000mg/m²/ngày (truyền tĩnh mạch/ 24 giờ), ngày 29.

(Thuốc giải Acid folinique bắt đầu từ giờ thứ 36 của MTX)

m: 25mg/m²/lần (uống), ngày 36, 43, 50.

- IT triple: Vào giờ 24 của MTX ngày 30.

Lưu ý:

- Liều mercaptopurine ở đây chỉ 50mg/m²/ngày vì giai đoạn này có MTX liều cao.

- Ngày 15: Bắt đầu khi bạch cầu trung tính > 0,5G/L và tiểu cầu > 50G/L.

2.5. Giai đoạn tăng cường 2

a. Nhóm A1/A2: Bắt đầu từ ngày 57 của giai đoạn trung gian khi > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L

- Vincristine: 1,5 mg/m² (tĩnh mạch chậm/ phút), ngày 1, 10, 20, 30. Không quá 2mg.

- Methotrexate: 100 mg/m² (truyền tĩnh mạch/ 15phút), ngày 1, 10, 20, 30.

- L-Asparaginase: 20.000 UI/m² (truyền tĩnh mạch/ 60phút), ngày 2, 11, 21, 31.

- IT Triple: Ngày 1.

Lưu ý:

- Không dùng acid folinique sau MTX liều trung bình;

- Trường hợp không có vấn đề về lâm sàng, giai đoạn này được tiếp tục (mà không có sự thay đổi) khi bạch cầu trung tính > 0,5G/L và tiểu cầu > 50G/L;

- Hướng dẫn dùng L-asparaginase liều cao:

+ Ngày 1, 10, 20, 30: Dùng 1/10 tổng liều truyền tĩnh mạch 60phút;

+ Ngày 2, 11, 21, 31: Dùng 9/10 tổng liều truyền tĩnh mạch ≥ 2 giờ.

- Kiểm tra MRD sau kết thúc điều trị tăng cường 2.

b. Nhóm A3:

PHẦN 1: Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L

- Prednisone: 40mg/m²/ngày (chia 3 lần, uống), ngày 1-15. Giảm liều từ ngày 15 và ngừng vào ngày 21.

- Vincristine: 1,5mg/m²/ngày (tĩnh mạch chậm/ 1 phút) ngày 1, 8, 15. Không quá 2mg.

- L-asparaginase: 6.000 UI/m²/lần (tĩnh mạch chậm/ 60 phút), tổng cộng 6 mũi, ngày 3, 5, 7, 9, 11, 13.

- Daunorubicine: 30mg/m²/lần (tĩnh mạch chậm/ 60 phút), ngày 1, 8, 15.

- IT Triple: Ngày 1.

PHẦN 2: Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L

- Thioguanine: 60mg/m²/ngày (uống), ngày 29-49.

- Cyclophosphamide: 1g/m²/ngày (tĩnh mạch chậm/ 60phút), ngày 29.

- Cytarabine: 30mg/m²/lần x 2 lần/ngày (tiêm dưới da), ngày 29-30, ngày 36-37, ngày 43-44.

- IT Triple: Ngày 29.

Điều trị hỗ trợ

- Dịch truyền: 2.000 ml/m²/ngày.

- Sử dụng mesna: Tổng liều bằng 2 lần tổng liều cyclophosphamide, truyền tĩnh mạch trước cyclophosphamide 30phút, sau cyclophosphamide 4 giờ và 8 giờ.

Lưu ý:

- Hóa trị ngày 36, 43 được tiếp tục bất kể số lượng tế bào máu, với điều kiện không có vấn đề về lâm sàng.

- Kiểm tra MRD sau kết thúc điều trị tăng cường 2.

2.6. Giai đoạn duy trì

- Bắt đầu từ ngày 40 của giai đoạn tăng cường II, khi bạch cầu trung tính > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L.

- Thời gian điều trị duy trì kéo dài trong 24 tháng (nam và nữ), trong đó có 12 tháng tái tấn công (RI) với vincristine và dexamethasone trong năm đầu tiên.

- Nếu không có thioguanine, thay bằng mercaptopurine liều 50mg/m²/ngày.

Bao gồm:

- Vincristine: 1,5mg/m²/ngày (tĩnh mạch chậm). Vincristine 1 mỗi tháng, trong 12 tháng đầu. Không quá 2mg.

- Dexamethasone: 6mg/m²/ngày (uống), ngày 1-5 mỗi tháng, trong 12 tháng đầu.

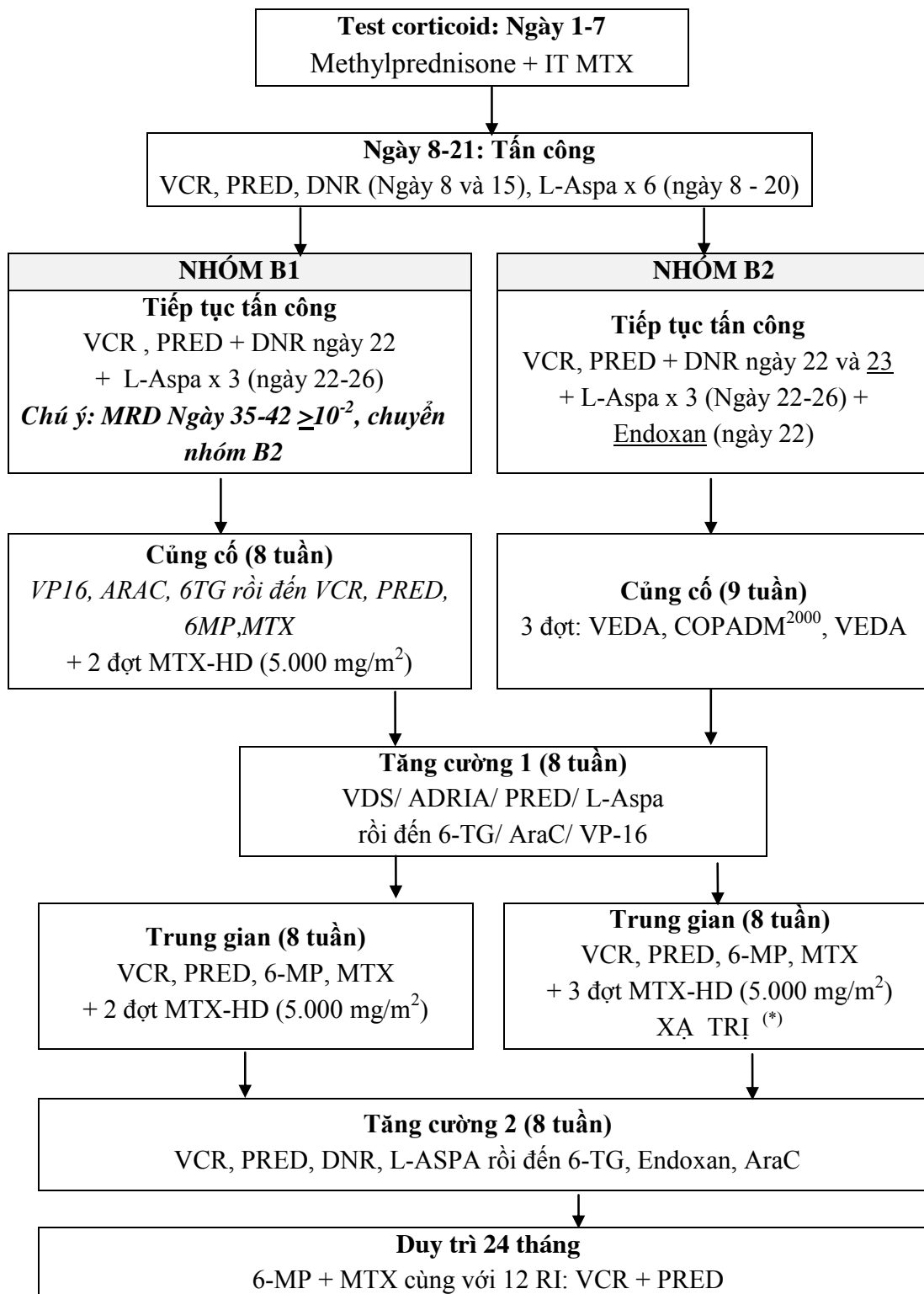
+ Methotrexate: 25mg/m²/tuần (uống), ngày 8, 15, 22 mỗi tháng.

+ Mercaptopurine: 75mg/m²/ngày (uống), ngày 1-28.

+ IT Triple: Mỗi 3 tháng bắt đầu từ các tháng 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19 và 22 (tổng cộng 8 mũi).

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ LỖ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO B - NHÓM B

1. SƠ ĐỒ ĐIỀU TRỊ TỔNG QUÁT: FRALLE 2000-B: NHÓM B



*Những người bệnh thuộc nhóm B2 và nhỏ hơn 4 tuổi: Không xạ trị dự phòng trên hệ thần kinh trung ương.

2. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ CHI TIẾT

2.1. Giai đoạn tấn công (B1/ B2)

- Methylprednisone: $60 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ chia 2 lần (uống hay truyền tĩnh mạch), ngày 1-7. Nếu dùng đường tĩnh mạch: Sử dụng methylprednisolone (solumedrol®) cùng liều như trên.

- Methylprednisone: 40 mg/m^2 , ngày 8-28 (uống hoặc tĩnh mạch), chia 3 lần từ ngày 29: Giảm liều dần, ngừng vào ngày 35.

- Vincristine: $1,5 \text{ mg/m}^2$, ngày 8, 15, 22, 29. Truyền tĩnh mạch chậm trong 1 phút. Không quá 2mg.

- L-Asparaginase: 6.000 UI/m^2 , ngày 10, 12, 14, 16. Truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ ngày 18, 20, 23, 25, 27.

- Daunorubicine: 40 mg/m^2 , ngày 8, 15, 22 (B1, B2). Truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ + ngày 23 (Với nhóm B2).

- Cyclophosphamide: 1.000 mg/m^2 , + ngày 22 (Riêng nhóm B2) truyền tĩnh mạch chậm 30 phút.

- IT: 3 thuốc theo tuổi, ngày 8, 15 (với MTX, DEPO, ARA-C). Ngày 22 nếu người bệnh có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán.

Lưu ý:

- IT chỉ với methotrexate vào ngày 1 (không có methylprednisone) với điều kiện tiểu cầu $> 100 \text{ G/L}$. IT mũi 1 nên được thực hiện sớm khi có thể (không chậm quá ngày 4 của test methylprednisone) trừ trường hợp chống chỉ định (bạch cầu cao có triệu chứng, u trung thất to, ...).

- Trường hợp bạch cầu tăng cao ($> 500 \text{ G/L}$): Có thể bổ sung vincristine trước ngày 8.

- Vincristine có thể chỉ định liền ở những người bệnh có hội chứng tắc mạch lúc chẩn đoán, hoặc bổ sung nhanh (trước ngày 3 của test methylprednisone) khi tình trạng lâm sàng diễn tiến xấu đi hoặc tăng nhanh số lượng bạch cầu (khi đã dùng Methylprednisone).

- Làm huyết đồ để đánh giá sự nhạy cảm với methylprednisone vào ngày 8.

- Sự kháng methylprednisone sẽ được đánh giá để phân nhóm B1, B2.

- Huyết đồ (ngày 8): Đánh giá nhạy cảm với methylprednisone.

- Tủy đồ (ngày 21): Đánh giá nhạy cảm với hóa trị liệu ban đầu.

- Người bệnh có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán: Bổ sung thêm 1 mũi IT vào ngày 22.

- Từ ngày 22, dựa vào kết quả huyết + tủy đồ → người bệnh được chia làm 2 nhóm B1 và B2.

Nhóm B1 (tất cả các tiêu chuẩn sau)	Nhóm B2 (chỉ 1 trong các tiêu chuẩn)
Không có thể thiếu bội ≤ 44 , hoặc t(4;11) hoặc t(9 ;22)	Có thể thiếu bội ≤ 44 , hoặc t(4;11) hoặc t(9 ;22)
Không có gen <i>MLL-AF4</i> hay <i>BCR-ABL</i>	Có gen <i>MLL-AF4</i> hay <i>BCR-ABL</i>
Nhạy cảm corticoid ngày 8	Kháng corticoid ngày 8
Nhạy cảm hóa trị ngày 21	Kháng hóa trị ngày 21

- Làm tủy đồ, MRD và FISH, PCR, Karyotype (nếu có bất thường lúc chẩn đoán) vào ngày 35-42 để đánh giá lui bệnh.

- Người bệnh nhóm B1 có MRD vào ngày 35-42 dương sẽ được tiếp tục điều trị giai đoạn củng cố theo nhóm B2. Người bệnh này sẽ ghép tế bào gốc khi đạt CR 1 và có người cho phù hợp HLA.

2.2. Giai đoạn củng cố

a. Nhóm B1

PHẦN 1: Bắt đầu khi bạch cầu trung tính + monocyte > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L

- Lanvis: 60mg/m²/ngày (uống), ngày 1-21.
- Etoposide: 150mg/m² (truyền tĩnh mạch trên 1 giờ), ngày 1, 8, 15.
- Cytarabine: 30mg/m²/ngày (tiêm dưới da), ngày 1, 2, 8, 9, 15, 16 (tổng cộng 12 mũi).
- IT: 3 thuốc ngày 1, người bệnh có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán + ngày 15(*).

PHẦN 2: Bắt đầu khi bạch cầu trung tính > 0,5G/L và tiểu cầu > 50G/L

- Vincristine: 1,5 mg/m² (tĩnh mạch chậm/ 1 phút), ngày 29. Không quá 2mg.
- Methylprednisone: 40 mg/m²/ ngày (uống, chia 3 lần/ngày), ngày 29-35.
- Mercaptopurine: 150 mg/m²/ngày (uống), ngày 29-49.
- Methotrexate m: 25 mg/m²/ lần (uống), ngày 36.
M: 5.000mg/m²/ngày (truyền tĩnh mạch 24 giờ), ngày 9, 43.
- IT 3 thuốc: Ngay sau khi kết thúc MTX-HD (giờ 24), ngày 30, 44.

Lưu ý:

- Thuốc ngày 8, 15, 43 được tiếp tục bất kể số lượng tế bào máu (nếu không có bất thường về lâm sàng, sinh hóa).
- Đối với người bệnh có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán: Bổ sung thêm 1 mũi IT vào ngày 15.

- Nếu kết quả MRD vào ngày 35-42 dương: Người bệnh được tiếp tục điều trị giai đoạn củng cố của nhóm B2 ngay khi có thể và sẽ làm lại MRD lần 2 và ghép tế bào gốc khi đạt CR1 nếu có người cho phù hợp.

- Nếu sử dụng MTX liều cao: Dùng acid folinique vào giờ thứ 36 (xem phụ lục).

- Ngừng Bactrim 3 ngày trước và 5 ngày sau khi dùng MTX liều cao (xem phụ lục).

- Ngừng hóa trị và nghỉ từ ngày 50-57.

b. Nhóm B2

- 3 đợt liên tiếp: VEDA / COPADM²⁰⁰⁰ / VEDA.

- Giống như củng cố nhóm A3.

2.3. Giai đoạn tăng cường 1 (B1 và B2)

PHẦN 1: Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L.

- Dexamethasone: 10mg/m², ngày 1-14, chia 3 lần, uống, tĩnh mạch.

Ngày 15: Giảm liều dần và ngừng ở ngày 21.

- Vindesine: 3 mg/m², ngày 1, 8, 15, tiêm tĩnh mạch trong 1 phút (Không quá 4mg).

- L-Asparaginase: 6.000UI/m², ngày 3, 5, 7, 9, 11, 13, truyền tĩnh mạch trong 60 phút.

- Adriamycine: 25mg/m², ngày 1, 8, 15, truyền tĩnh mạch trong 60 phút.

- IT: 3 thuốc ngày 1, (ngày 15*).

(IT ngày 15*: Chỉ định trong nhóm B1 có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán).

PHẦN 2: Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L.

- Thioguanine: 60mg/m², ngày 29-49. Uống 1 lần, sáng, đói.

- Etoposide: 150mg/m², ngày 29, 36, 43. Truyền tĩnh mạch trong 60 phút.

- Cytarabine: 30mg/m² x 2, ngày 29-30, ngày 36-37, ngày 43-44. Tiêm dưới da (tổng cộng 12 mũi).

- IT: 3 thuốc, ngày 29.

Lưu ý:

- Nếu không có vindesine, thay bằng vincristine 1,5mg/m²/ngày (tối đa 2mg).

- Nếu không có thioguanine, thay bằng mercaptopurine 50mg/m²/ngày.

- Thuốc ngày 8, 15, 36, 43 được tiếp tục bất kể số lượng tế bào máu (và không có vấn đề gì về lâm sàng, sinh hóa).

- Ngừng hóa trị và nghỉ từ ngày 50-57.

2.4. Giai đoạn trung gian

a. Nhóm B1

Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính và mononucleo > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L

- Vincristin: 1,5mg/m², ngày 1, 15, 29, 43. Tiêm tĩnh mạch chậm trong 1 phút (tối đa 2mg).

- Methylprednisone: 40mg/m², ngày 1-7; ngày 29-35. Chia 3 lần, uống.
- Mercaptopurine: 50mg/m², ngày 1-49. Uống, sáng, đói.
- Methotrexate m: 25mg/m², ngày 8, 15, 22, 36, 43. Uống 1 lần, sáng, đói.
M: 5.000mg/m², ngày 1, 29. Truyền tĩnh mạch 24 giờ.
- IT: 3 thuốc ngày 1, 29 ngày sau khi kết thúc MTX-HD (giờ 24).
- IT(*): Ngày 15 nhóm B1 có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán.

Lưu ý:

- Đối với nhóm B1 có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán:
- + Bổ sung một mũi IT(*) vào ngày 15 và không thực hiện hóa trị liệu ngày 43.
- + Xạ trị cho những người bệnh này vào khoảng ngày 40-55. Tổng liều xạ trị là 24Gy cho đến C2 cho trẻ > 4 tuổi, và liều này giảm xuống 18Gy cho trẻ < 4 tuổi.
- Sử dụng MTX liều cao: Dùng acid folinique vào giờ thứ 36 (xem phụ lục).
- Ngừng Bactrim 3 ngày trước và 5 ngày sau khi dùng MTX liều cao (xem phụ lục).

b. Nhóm B2

Bắt đầu ngay khi bạch cầu trung tính và mono > 1 G/L và tiểu cầu > 100 G/L

- Vincristine: 1,5mg/m²/lần (tĩnh mạch chậm/ phút) ngày 1, 15, 29. Không quá 2mg.
- Methylprednisone: 40mg/m²/ngày (chia 3 lần, uống), ngày 1-7, ngày 29-35.
- Mercaptopurine: 50mg/m²/ngày (uống), ngày 1-49.
- Methotrexate M: 5.000mg/m²/ngày (truyền tĩnh mạch/24 giờ), ngày 1, 15, 29, 43(*).
(Thuốc giải Acid folinique bắt đầu từ giờ thứ 36 của MTX)
m: 25 mg/m²/lần (uống), ngày 8, 22, 36.
- IT: 3 thuốc (vào giờ 24 sau MTX), ngày 2, 16, 30, 43(*)

Đối với trẻ > 4 tuổi: Chỉ định xạ trị dự phòng thần kinh trung ương từ ngày 40-55 và không có hóa trị vào ngày 43(*) (gồm MTX và IT).

Đối với trẻ < 4 tuổi: Không xạ trị thần kinh trung ương .

Lưu ý:

- Chiếu xạ dự phòng thần kinh trung ương: Được thực hiện cho tất cả người bệnh trẻ em trên 4 tuổi từ ngày 40-55 với liều 18Gy cho đến C2. Trẻ dưới 4 tuổi sẽ không được xạ trị và được bổ sung thêm hóa trị liệu với MTX + IT vào ngày 43.

- Chiếu xạ điều trị thần kinh trung ương: Dành cho người bệnh có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán (CNS+) vào khoảng ngày 40-55. Liều xạ trị là 24Gy cho đến C2 cho trẻ > 4 tuổi, và liều này giảm xuống 18Gy cho trẻ < 4 tuổi.

- Sử dụng MTX liều cao: Dùng acid folinique vào giờ thứ 36 (xem phụ lục).
- Ngừng Bactrim 3 ngày trước và 5 ngày sau khi dùng MTX liều cao (xem phụ lục).
- Ngừng hóa trị liệu và nghỉ từ ngày 50-57.

2.5. Giai đoạn tăng cường 2 (chung cả B1 và B2)

Giống như tăng cường 2 của nhóm A3.

2.6. Giai đoạn duy trì

- Bắt đầu từ ngày 57 của giai đoạn tăng cường II, khi bạch cầu trung tính > 1G/L và tiểu cầu > 100G/L.

- Thời gian điều trị duy trì kéo dài trong 24 tháng (nam lẫn nữ), trong đó có 12 tháng tái tấn công (RI) với vincristine và methylprednisone trong năm đầu tiên.

Bao gồm:

- Vincristine: 1,5mg/m²/ngày (tính mạch chậm), ngày 1 mỗi tháng, trong 12 tháng đầu. Không quá 2mg.

- Methylprednisone: 40mg/m²/ngày (uống), ngày 1-7 mỗi tháng, trong 12 tháng đầu.

- Methotrexate: 25mg/m²/tuần (uống), ngày 8, 15, 22 mỗi tháng. (ngừng vào tuần có Vincristine)

- Mercaptopurine: 75mg/m²/ngày (uống): Liên tục.

- IT: 3 thuốc mỗi 3 tháng vào ngày 1 của tái tấn công, bắt đầu từ RI tháng thứ 3 (RI tháng 3, 6, 9, 12, 15, 18), tổng cộng 6 mũi.

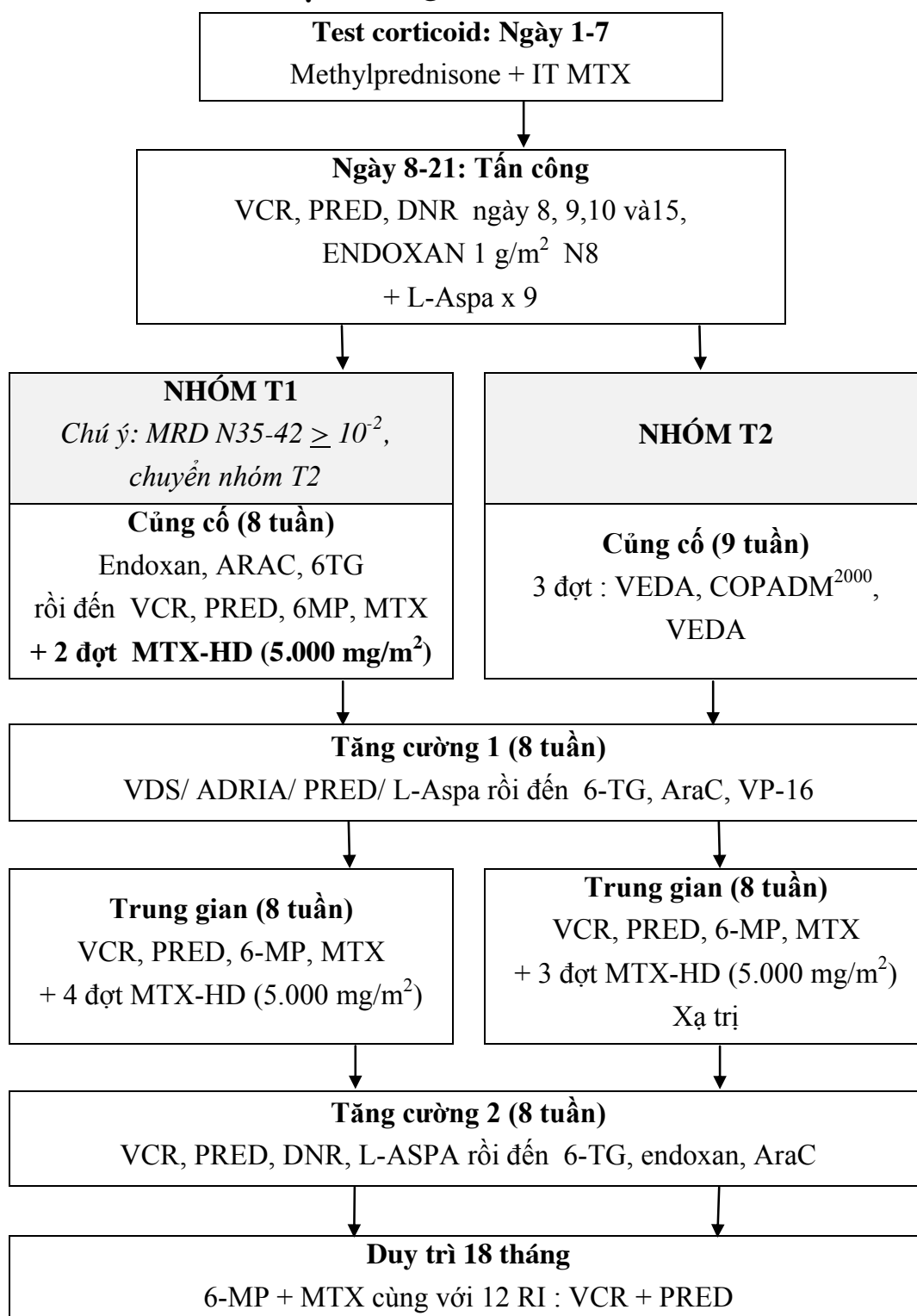
Lưu ý:

- Điều kiện duy trì mỗi tháng khi bạch cầu trung tính > 0,5G/L, tiểu cầu > 100G/L.

- Người bệnh đã xạ trị thì không được IT nữa.

- Tiếp tục phòng ngừa Pneumocystic carinii trong giai đoạn duy trì với bactrim 25 mg/kg x 1 liều, 3 ngày mỗi tuần. Trường hợp người bệnh không chịu đựng được giai đoạn duy trì, ngưng bactrim và chuyển sang pentacarinat phun khí dung mỗi tháng.

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ LỖ XÊ MI CẤP DÒNG LYMPHO T
1. SƠ ĐỒ ĐIỀU TRỊ TỔNG QUÁT



2. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ CHI TIẾT

2.1. Giai đoạn tấn công

- Methylprednisone: 60 mg/m²/ngày chia 2 lần (uống hay tĩnh mạch), ngày 1-7.

Nếu dùng đường tĩnh mạch: Sử dụng methylprednisolone (solumedrol®) cùng liều như trên.

- Methylprednisone: 40mg/m², ngày 8-28, uống hoặc tĩnh mạch, chia 3 lần.

Từ ngày 29: Giảm liều dần và ngừng vào ngày 35.

- Vincristine: 1,5mg/m², ngày 8, 15, 22, 29. Tiêm tĩnh mạch chậm trong 1 phút.

Không quá 2mg.

- Daunorubicine: 40mg/m², ngày 8, 9, 10, 15. Truyền tĩnh mạch trong 60 phút.

- L-Asparaginase: 6.000UI/m², ngày 10, 12, 14, 16, 18, 20, 23, 25, 27. Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ.

- Cyclophosphamide: 1.000 mg/m², ngày 22. Truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

- IT: 3 thuốc theo tuổi, ngày 8, 15 (với MTX, DEPO, ARA-C). Ngày 22 nếu người bệnh có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán (*)

Lưu ý:

- Người bệnh có tổn thương thần kinh trung ương lúc chẩn đoán: Bổ sung thêm 1 mũi IT vào ngày 22.

- Huyết đồ (ngày 8): Đánh giá nhạy cảm với methylprednisone.

+ Nhạy với methylprednisone: Khi tế bào blast ở máu ngoại vi (ngày 8): < 1G/L.

+ Kháng với methylprednisone: Khi tế bào blast ở máu ngoại vi (ngày 8): ≥1G/L.

- Tủy đồ (ngày 21): Đánh giá nhạy cảm với hóa trị liệu ban đầu.

+ Nhạy hóa trị liệu: Khi tế bào blast trong tủy vào ngày 21: ≤ 5%.

+ Kháng hóa trị liệu: Khi tế bào blast trong tủy vào ngày 21: > 5%.

TỪ NGÀY 22 THEO KẾT QUẢ HUYẾT + TỬY ĐỒ NGƯỜI BỆNH ĐƯỢC PHÂN THÀNH 2 NHÓM

Nhóm T1	Nhóm T2
Nhạy cảm Methylprednisone ngày 8	Kháng Methylprednisone ngày 8
Nhạy cảm hóa trị ngày 21	Kháng hóa trị ngày 21
MRD ngày 35 < 10 ⁻²	MRD ngày 35 ≥ 10 ⁻²

- Làm tủy đồ, MRD và FISH, PCR, Karyotype (nếu có bất thường lúc chẩn đoán) vào ngày 35-42 để đánh giá lui bệnh và theo dõi sau khi đạt lui bệnh.

- Người bệnh có MRD dương ($\geq 10^{-2}$) vào ngày 35-42 sẽ được tiếp tục điều trị giai đoạn củng cố theo nhóm T2 khi đủ điều kiện. Những người bệnh này sẽ ghép tế bào gốc khi đạt CR1 và có người cho phù hợp HLA.

2.2. Giai đoạn củng cố

a. Nhóm T1

PHẦN 1: Bắt đầu khi bạch cầu đa nhân trung tính và monocyte $> 1G/L$ và tiểu cầu $> 100G/L$

- Thioguanine: $60mg/m^2/ngày$ (uống), ngày 1-21.

- Cyclophosphamide: $1.000mg/m^2$ (truyền tĩnh mạch trên 1 giờ), ngày 1, 15.

- Cytarabine: $30mg/m^2/ngày$ (tiêm dưới da), ngày 1-2, ngày 8-9, ngày 15-16 (tổng cộng 12 mũi).

- IT: 3 thuốc vào giờ 24 của MTX-HD, ngày 1, 15.

PHẦN 2: Bắt đầu khi bạch cầu đa nhân trung tính $> 0,5G/L$ và tiểu cầu $> 50G/L$

- Vincristine: $1,5 mg/m^2$ (tĩnh mạch chậm/ 1 phút), ngày 29, 43. Không quá 2mg.

- Methylprednisone: $40 mg/m^2/ ngày$ (uống, chia 3 lần/ngày), ngày 29-35.

- Mercaptopurine: $50 mg/m^2/ngày$ (uống), ngày 29-49.

- Methotrexate m: $25 mg/m^2/ lần$ (uống), ngày 36.

M: $5.000mg/m^2/ngày$ (truyền tĩnh mạch 24 giờ), ngày 29, 43.

- IT: 3 thuốc vào giờ 24 của MTX-HD, ngày 30, 44.

Lưu ý:

- Thuốc ngày 8, 15, 43 được tiếp tục bất kể số lượng tế bào máu (nếu không có bất thường về lâm sàng, sinh hóa).

- Nếu không có Thioguanine, thay bằng Mercaptopurine $50 mg/m^2/ngày$ (uống).

- Nếu kết quả MRD vào ngày 35-42 dương: Người bệnh được tiếp tục điều trị giai đoạn củng cố của nhóm T2 ngay khi có thể và sẽ làm lại MRD lần hai. Nếu MRD lần hai dương, người bệnh bắt buộc phải ghép tế bào gốc khi đạt CR1 nếu có người cho phù hợp.

- Nếu sử dụng MTX liều cao: Dùng acid folinique vào giờ thứ 36 (xem phụ lục).

- Ngừng Bactrim 3 ngày trước và 5 ngày sau khi dùng MTX liều cao (xem phụ lục).

- Ngừng hóa trị và nghỉ từ ngày 50-57.

b. Nhóm T2: (3 đợt liên tiếp: VEDA/ COPADM²⁰⁰⁰/ VEDA)

Giống như củng cố nhóm A3.

2.3. Giai đoạn tăng cường 1: (chung cả nhóm T1 và T2)

Giống như tăng cường 1 của B1 và B2.

2.4. Giai đoạn trung gian

a. Nhóm T1: Giống như nhóm B1.

b. Nhóm T2: Giống như nhóm B2.

2.5. Giai đoạn tăng cường 2: Chung cả nhóm T1 và T2

Giống như tăng cường 2 của B1 và B2.

2.6. Giai đoạn duy trì: Chung cho cả nhóm T1 và T2

Bắt đầu từ ngày 57 của giai đoạn tăng cường II, khi bạch cầu trung tính $> 1\text{G/L}$ và tiểu cầu $> 100\text{G/L}$.

Thời gian điều trị duy trì kéo dài trong 18 tháng (nam lẫn nữ), trong đó có 12 tháng tái tấn công (RI) với vincristine và dexamethasone trong năm đầu tiên.

Bao gồm:

- Vincristin: $1,5\text{mg/m}^2/\text{ngày}$ (tĩnh mạch chậm), ngày 1 mỗi tháng, trong 12 tháng đầu. Không quá 2mg.

- Methylprednisone: $40\text{mg/m}^2/\text{ngày}$ (uống), ngày 1-7 mỗi tháng, trong 12 tháng đầu.

- Methotrexate: $25\text{mg/m}^2/\text{tuần}$ (uống), ngày 8, 15, 22 mỗi tháng. (ngừng vào tuần có Vincristine).

- Mercaptopurine: $75\text{mg/m}^2/\text{ngày}$ (uống): Liên tục.

- IT: 3 thuốc mỗi 3 tháng vào ngày 1 của tái tấn công, bắt đầu từ RI tháng thứ 3 (RI tháng 3, 6, 9). Tổng cộng 3 mũi.

Lưu ý:

- Tái tấn công mỗi 4 tuần. Điều kiện là bạch cầu trung tính $> 0,5\text{G/L}$, tiểu cầu $> 100\text{G/L}$.

- Người bệnh đã xạ trị thì không được IT nữa.

- Tiếp tục phòng ngừa Pneumocystic carinii trong giai đoạn duy trì với Bactrim $25\text{mg/kg} \times 1$ liều, 3 ngày mỗi tuần. Trường hợp người bệnh không chịu đựng được giai đoạn duy trì, ngừng Bactrim và chuyển sang Pentacarinat phun khí dung mỗi tháng.

Các tiêu chuẩn để đánh giá mức độ đáp ứng đối với điều trị đặc hiệu theo WHO:

- Tiêu chuẩn lui bệnh hoàn toàn (CR):

+ Huyết đồ: Bạch cầu hạt trung tính (segment neutrophile) $> 1,5\text{G/L}$ và tiểu cầu $> 150\text{G/L}$.

+ Tủy đồ: Tế bào blasts $< 5\%$ với sự phân bố đồng đều của dòng tế bào tủy (dòng bạch cầu hạt $> 50\%$) trên một tủy giàu trung bình hoặc bình thường.

- Lui bệnh một phần (PR): Tủy đồ: $5\% < \text{blasts} < 20\%$, tủy giàu.

- Không lui bệnh (NR): Tủy đồ: $> 20\%$ blasts, tủy giàu.

- Tiêu chuẩn tái phát:
 - + Tái phát tủy đơn độc: > 25% tế bào blasts xuất hiện lại trong tủy.
 - + Tái phát tủy kết hợp: Tối thiểu 5% tế bào blasts trong tủy và xâm lấn ngoài tủy
 - + Tái phát thần kinh - màng não: Số lượng bạch cầu > 0,005G/L và có tế bào lơ xê mi trong dịch não tủy. Hoặc tổn thương các dây thần kinh sọ. Tái phát cơ quan ngoài tủy: Có hiện diện tế bào lơ xê mi trong tinh hoàn, buồng trứng,...).
- Xét nghiệm để theo dõi và đánh giá trong suốt quá trình điều trị và khi kết thúc phác đồ điều trị:
 - + Xét nghiệm lúc nhập viện;
 - + Huyết đồ ngày 8: Xác định tình trạng nhạy cảm corticoid;
 - + Tủy đồ ngày 21: Xác định tình trạng nhạy cảm hóa trị liệu;
 - + Tủy đồ + MRD vào ngày 35-42: Xác định tình trạng lui bệnh và đánh giá MRD lần 1;
 - + Tủy đồ + MRD vào ngày 21/29 giai đoạn củng cố: Đánh giá MRD lần 2, dành cho các người bệnh có MRD (+) vào ngày 35-42;
 - + Tủy đồ mỗi khi kết thúc một giai đoạn điều trị (tấn công, củng cố, tăng cường 1, trung gian, tăng cường 2);
 - + Xét nghiệm kết thúc điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Campana D. Status of minimal residual disease testing in childhood haematological malignances. *Br J Haematol*. 2008 Aug 15; [Epub ahead of print] PMID: 18710378.
2. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008; 111: 5477-5485.
3. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia*. 2010; 24:285-297.
4. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010; 24: 265-284.
5. Pui C, Carroll W, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification and therapy of pediatric acute leukemia: an update. *J Clin Oncol*. 2010 In press.
6. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009; 360:2730-2741.
7. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 354:166-178.
8. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2339-2347.
9. FRALLE 2000-B/T. Version amendée mars 2003.

3. LƠ XÊ MI KINH DÒNG BẠCH CẦU HẠT

1. ĐẠI CƯƠNG

Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (Chronic myeloid leukemia - CML) là bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào dòng bạch cầu hạt có biệt hóa trưởng thành, hậu quả là số lượng bạch cầu tăng cao ở máu ngoại vi với đủ các tuổi của dòng bạch cầu hạt.

Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt là một bệnh mắc phải. Phóng xạ có thể là một nguyên nhân gây bệnh. Nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph) và gen tổ hợp bcr-abl là khâu quan trọng nhất trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

a. Giai đoạn mạn tính

- Lách to, gặp ở 85-90% người bệnh. Gan to gặp trên 50% người bệnh.
- Mệt mỏi, kém ăn, sụt cân, ra mồ hôi đêm.
- Thiếu máu mức độ nhẹ hoặc vừa.
- Tắc mạch (tắc mạch lách, tắc mạch chi, tắc tĩnh mạch dương vật, phù gai thị, giảm hoặc mất thị giác một bên, giảm thính giác...).
- Biểu hiện của bệnh Goutte do tăng axit uric máu gặp trên một số người bệnh.

b. Giai đoạn tăng tốc

- Biểu hiện lâm sàng nặng lên (thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng).
- Lách to không đáp ứng với điều trị.

c. Giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp

- Trong giai đoạn này thường gặp biểu hiện lâm sàng đặc trưng cho lơ xê mi cấp như triệu chứng thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng, hội chứng thâm nhiễm.

2.2. Xét nghiệm

a. Giai đoạn mạn tính

- Máu ngoại vi: (1) Thiếu máu bình sắc, kích thước hồng cầu bình thường; (2) Số lượng bạch cầu tăng cao (thường trên $50 \times 10^9/l$); (3) Gặp đủ các tuổi dòng bạch cầu hạt trong máu ngoại vi; (4) Tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tủy bào và tiền tủy bào dưới 15%; (5) Tăng tỷ lệ bạch cầu đoạn ưa acid và bạch cầu đoạn ưa base; (6) Số lượng tiểu cầu tăng trên $450 \times 10^9/l$ (gặp trong khoảng 50-70% trường hợp).

- Tủy xương: (1) Tủy giàu tế bào (số lượng tế bào tủy trên $100 \times 10^9/l$); (2) Tăng sinh dòng bạch cầu hạt đủ các lứa tuổi; tỷ lệ M:E trên 10:1 (bình thường là 3-4:1); (3) Tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tủy bào và tiền tủy bào dưới 15%;

- NST Ph và/hoặc gen bcr-abl: Dương tính trong khoảng 95% trường hợp.

- Nồng độ axit uric máu: Tăng trên 40-60% trường hợp.

b. Giai đoạn tăng tốc

- Máu ngoại vi: (1) Tăng tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào nhưng dưới 20%; (2) Giảm số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin; (3) Số lượng tiểu cầu có thể tăng hoặc giảm.

- Tuỷ xương: (1) Giảm sinh dòng hồng cầu và dòng mẫu tiểu cầu; (2) Xu hướng tăng tế bào non ác tính (tế bào blast), trong đó tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào nhưng dưới 20%.

c. Giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp

- Máu ngoại vi: (1) Tăng tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào \geq 20%; (2) Giảm số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin; (3) Giảm tiểu cầu.

- Tuỷ xương: (1) Giảm sinh dòng hồng cầu và dòng mẫu tiểu cầu; (2) Tăng sinh các tế bào non ác tính (tế bào blast), trong đó tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào \geq 20%.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

a. Chẩn đoán xác định

- Dựa vào các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, tuỷ đồ, NST Ph và/hoặc gen bcr-abl.

b. Chẩn đoán phân biệt

- Phản ứng giả lơ xê mi gặp trong nhiễm trùng nặng.

- Các bệnh khác trong hội chứng tăng sinh tuỷ mạn ác tính, theo bảng xếp loại của WHO năm 2008.

c. Tiêu chuẩn đáp ứng điều trị

- Tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn về huyết học: Số lượng bạch cầu $< 10 \times 10^9/l$, không còn bạch cầu hạt tuổi trung gian; Số lượng tiểu cầu $< 450 \times 10^9/l$; Lách không to, lâm sàng ổn định.

- Tiêu chuẩn đáp ứng về tế bào di truyền: Đáp ứng hoàn toàn: Ph(+) 0%; Đáp ứng nhiều: Ph(+) 1%-35%; Đáp ứng một phần: Ph(+) 36%-65%; Đáp ứng tối thiểu: Ph(+) 66%-95%; Không đáp ứng: Ph(+) $>95\%$.

- Tiêu chuẩn đáp ứng mức độ phân tử: Đáp ứng sâu: xét nghiệm PCR định lượng (độ nhạy ít nhất 4,5 log dưới mức đường chuẩn) không tìm thấy mRNA của gen bcr-abl; Đáp ứng không hoàn toàn: Số lượng mRNA của gen bcr-abl giảm ít nhất 3 log dưới mức đường chuẩn (dưới 0,1%).

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Giai đoạn mạn tính và tăng tốc

a. Điều trị nhắm đích bằng thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase

- Lựa chọn điều trị thứ nhất là các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase thế hệ 1 và 2, cụ thể là:

+ Thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase thế hệ 1: Imatinib. Liều dùng ban đầu: 400 mg/ngày (4 viên hàm lượng 100 mg/ngày) ở giai đoạn mạn tính; 600-800 mg/ngày ở giai đoạn tăng tốc, 800 mg/ngày ở giai đoạn chuyển lơ xê mi cấp.

+ Thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase thế hệ 2: nilotinib và dasatinib. Liều khởi đầu nilotinib được khuyến cáo là 300 mg x 2 lần/ngày.

- Nếu có kháng thuốc với imatinib, có thể sử dụng các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase thế hệ 2, hoặc ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại. Nếu sử dụng nilotinib là lựa chọn điều trị thứ 2, hoặc điều trị trong giai đoạn tăng tốc hoặc chuyển cấp, liều khởi đầu có thể tăng lên 400 mg x 2 lần/ ngày.

- Theo dõi đáp ứng điều trị bằng xét nghiệm:

+ Tùy đồ và NST Ph (công thức NST và/hoặc FISH) sau mỗi 3 tháng kể từ lúc bắt đầu điều trị;

+ Định lượng gen bcr-abl (kỹ thuật PCR định lượng) từ lúc chẩn đoán và mỗi 3 tháng trong quá trình điều trị để lượng hóa mức độ lui bệnh phân tử;

+ Phát hiện đột biến gen bcr-abl kháng thuốc khi người bệnh không đáp ứng với điều trị bằng kỹ thuật giải trình tự gen.

b. Các thuốc điều trị khác

- Hydroxyurea: Liều khởi đầu 30-60 mg/kg cân nặng cơ thể/ngày. Giảm liều tùy theo số lượng bạch cầu rồi chuyển sang điều trị duy trì liều thấp (10-20 mg/ngày) khi số lượng bạch cầu trở về giá trị bình thường.

- Interferon- α : Liều khởi đầu 5 MU/m²/ngày. Điều trị trong vòng 3 năm sau khi đạt lui bệnh về tế bào di truyền. Sau đó có thể giảm liều Interferon- α rồi dừng thuốc và xét nghiệm NST Ph mỗi 6 tháng.

c. Ghép tế bào gốc tạo máu

- Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại với người cho phù hợp HLA là phương pháp cho phép đạt tới tình trạng lui bệnh lâu dài với khả năng tiến tới khỏi bệnh.

d. Điều trị hỗ trợ

- Truyền máu nếu người bệnh có thiếu máu nhưng cần hạn chế chỉ định truyền máu khi số lượng bạch cầu còn cao trên 100G/L để tránh làm tăng nguy cơ tắc mạch.

- Bổ sung dịch bằng đường uống (2-3 lít nước/m² hàng ngày), kiểm tra hóa nước tiểu, lợi niệu cưỡng bức phòng ngừa hội chứng tiêu khối u.

- Allopurinol đường uống 300 mg/ ngày phòng ngừa và điều trị tăng axit uric máu.

- Gạn bạch cầu khi số lượng bạch cầu cao trên 100G/L.

4.2. Điều trị trong giai đoạn chuyển cấp

- Trong giai đoạn chuyển cấp của lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, cần điều trị như đối với lơ xê mi cấp (đa hoá trị liệu và ghép tuỷ đồng loại) phối hợp với điều trị nhắm đích bằng các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase.

5. TIÊN LƯỢNG

Trước kia, giai đoạn mạn tính của lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt thường kéo dài 3-5 năm, sau đó nhanh chóng chuyển thành lơ xê mi cấp (có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm thường không quá 1 năm). Ngày nay, với việc ứng dụng ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại và điều trị nhắm đích bằng các thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase, tiên lượng người bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt được cải thiện mạnh mẽ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; Prepublished online June 26 doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370: 342-350.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines Version 4.2013 Panel members: Chronic myelogenous leukemia.
4. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J. Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive. *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues* 2008; 32–37.

4. ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT

1. ĐẠI CƯƠNG

Đa hồng cầu nguyên phát thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính (myeloproliferative diseases - MPDs). Cơ chế bệnh sinh: đột biến JAK2 V617F hoặc JAK2 exon 12.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- Đau đầu, chóng mặt, rối loạn thị lực, đau thắt ngực;
- Đau nhói, tê bì đầu ngón chân, ngón tay;
- Biến chứng tắc mạch;
- Xuất huyết niêm mạc, chảy máu chân răng, xuất huyết tiêu hoá.
- Lách to (75% người bệnh), có thể có nhồi máu lách;
- Gan to (30% người bệnh);
- Biểu hiện ngứa gãi trên 40% người bệnh;
- Cao huyết áp;
- Nóng bừng mặt;
- Hội chứng đau bụng: Viêm loét dạ dày do tăng tiết histamine và tăng tiết acid trong đa hồng cầu tiên phát; do tắc mạch.
- Đa hồng cầu nguyên phát có thể chuyển sang giai đoạn kiệt quệ, biểu hiện bằng tình trạng thiếu máu, tăng tiểu cầu, xơ tủy tăng dần và chuyển thành lơ xê mi cấp.

2.2. Xét nghiệm

Phác đồ xét nghiệm chẩn đoán:

- Huyết đồ;
- Sắt huyết thanh, Ferritin;
- Lipid máu;
- Erythropoietin huyết thanh;
- Đột biến JAK2 V617F;
- Đột biến JAK2 exon 12 nếu người bệnh xét nghiệm JAK2 V617F âm tính;
- Tủy đồ;
- Sinh thiết tủy xương.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đa hồng cầu nguyên phát của WHO 2008

a. Tiêu chuẩn chính

- Hb > 185 G/L (nam), > 165 G/L (nữ) hoặc Hb > 170 G/L ở nam, > 150 G/L ở nữ nếu kết hợp với Hb tăng bền vững ≥ 20 G/L so với bình thường mà không phải do điều trị chế phẩm sắt, hoặc tăng thể tích khối hồng cầu toàn thể > 25% trị số bình thường;
- Có đột biến JAK2V617F.

b. Tiêu chuẩn phụ

- Tăng sinh 3 dòng tế bào tủy;
- Nồng độ erythropoietin huyết thanh giảm;
- Tạo cụm EEC (endogenous erythroid colony) khi nuôi cấy cụm tế bào tủy không dùng chất kích thích sinh hồng cầu.

Chẩn đoán xác định đa hồng cầu nguyên phát khi có cả 2 tiêu chuẩn chính và 1 tiêu chuẩn phụ hoặc tiêu chuẩn chính số 1 và 2 tiêu chuẩn phụ.

2.4. Chẩn đoán phân biệt

a. Đa hồng cầu nguyên phát cần được chẩn đoán phân biệt với các bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính khác trong Bảng xếp loại MPNs của WHO năm 2008: Nhóm bệnh lý tăng sinh tủy ác tính (Myeloproliferative neoplasms - MPNs), bao gồm: Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt; Đa hồng cầu nguyên phát; Tăng tiểu cầu tiên phát; Xơ tủy vô căn; Lơ xê mi kinh bạch cầu hạt trung tính; Lơ xê mi kinh bạch cầu hạt ưa acid; Hội chứng tăng bạch cầu hạt ưa acid; Bệnh tế bào mast (Mast cell disease); MPNs khác, không xếp loại.

b. Đa hồng cầu nguyên phát cũng cần được chẩn đoán phân biệt với các tình trạng bệnh lý gây tăng hồng cầu thứ phát bằng nghiệm pháp erythropoietin huyết thanh. Ngoài ra, nếu là tăng hồng cầu thứ phát thì số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin sẽ trở về bình thường nếu bệnh lý gây tăng hồng cầu được điều trị hiệu quả.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nhóm nguy cơ huyết khối

Có thể sử dụng bảng phân nhóm nguy cơ huyết khối dưới đây để lựa chọn điều trị và theo dõi nguy cơ biến chứng tắc mạch:

a. Nguy cơ cao

- Tuổi > 60, hoặc;
- Có tiền sử bị huyết khối, hoặc;
- Số lượng tiểu cầu > 1.500 G/L.

b. Nguy cơ thấp

- Tuổi < 60, và;
- Không có tiền sử bị huyết khối, và;
- Số lượng tiểu cầu < 1.500G/L.

3.2. Phác đồ điều trị

a. Nguyên tắc chung

- Điều trị tích cực các yếu tố nguy cơ tim mạch.
- Rút máu duy trì hematocrit < 0,45.
- Aspirin 75 - 100 mg/ngày, trừ khi có chống chỉ định.
- Thuốc giảm tế bào: Chỉ định dựa trên từng người bệnh theo nhóm nguy cơ.

b. Một số thuốc điều trị cụ thể

- Người bệnh dưới 40 tuổi, không có triệu chứng: Rút máu đơn thuần duy trì hematocrit dưới 0,45 l/l.

- Hydroxyurea: Người bệnh phải rút máu quá nhiều mới đạt hiệu quả điều trị, người bệnh có tiền sử tắc mạch hoặc xuất huyết, người bệnh tuổi cao: Điều trị giảm tế bào bằng hydroxyurea (liều khởi đầu 10-20 mg/kg cân nặng/ngày). Liều duy trì: Cá thể hóa, dựa vào xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi.

- Interferon-alpha: Chỉ định: phụ nữ mang thai, người bệnh không dung nạp hydroxyurea. Liều khởi đầu: 3 MU/ngày (tiêm bắp hoặc tiêm dưới da) cho đến khi đạt hematocrit < 0,45. Liều duy trì: Liều thấp nhất/ tuần kiểm soát được hematocrit. Có thể sử dụng các thuốc mới hơn như Pegylated interferon alfa-2a.

- Người bệnh tuổi cao (trên 65 tuổi): Có thể điều trị bằng phospho phóng xạ (không dùng cho người bệnh trẻ để tránh nguy cơ lơ xê mi cấp thứ phát).

- Điều trị hỗ trợ và dự phòng biến chứng tắc mạch do tăng tiểu cầu bằng aspirin liều thấp (75 mg/ ngày).

- Điều trị hỗ trợ chế phẩm sắt cho các người bệnh rút máu nhiều lần có tình trạng thiếu sắt (giảm nồng độ sắt và ferritin huyết thanh).

4. TIÊN LƯỢNG

Đa hồng cầu nguyên phát có tiên lượng tương đối tốt. Người bệnh có thể có thời gian sống thêm kéo dài gần bằng người bình thường nếu được điều trị phù hợp. Nguyên nhân tử vong chủ yếu là do tắc mạch, tai biến mạch máu não do tăng huyết áp. Một số người bệnh có thể chuyển thành lơ xê mi cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Francesco P (2012), “How I treat polycythemia vera”, *Blood*, 120, pp. 2275-284.
2. Tefferi A, Juergen Thiele J, and Vardiman JW, MD3. The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms, *Cancer* 2009, September 1: 3842-3847.
3. Tefferi A & Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies, *Journal of clinical oncology* 2011, 29(5): 573-581.

5. TĂNG TIỂU CẦU TIÊN PHÁT

1. ĐẠI CƯƠNG

Tăng tiểu cầu tiên phát là một bệnh hiếm gặp thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính (myeloproliferative diseases - MPDs). Cơ chế bệnh sinh: đột biến gen JAK2V617F hoặc MPLW515K/L.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- Triệu chứng lâm sàng bao gồm tắc mạch và đôi khi có xuất huyết;
- Tắc mạch vừa và lớn (mạch máu não, mạch vành, mạch ngoại biên, tĩnh mạch sâu); Tắc mạch tái đi tái lại gặp trên 15-20% người bệnh;
- Biểu hiện chảy máu ít gặp; tuy nhiên, khi số lượng tiểu cầu tăng trên 1.000 G/L thì tỷ lệ biến chứng chảy máu tăng lên; biểu hiện chảy máu hơi giống với bệnh von Willebrand: chảy máu chân răng, xuất huyết tiêu hoá, chảy máu sau phẫu thuật;
- Phối hợp với triệu chứng rối loạn vận mạch: Thiếu máu đầu ngón tay, chân; đau, tê bì đầu ngón, đau đầu, đau nửa đầu, thiếu máu não thoáng qua, xây xẩm, đột ngột giảm hoặc mất thị lực từng bên;

2.2. Xét nghiệm

Phác đồ xét nghiệm chẩn đoán:

- Huyết đồ/tổng phân tích tế bào máu ngoại vi.
- Định lượng sắt huyết thanh, ferritin, erythropoietin.
- Tuỷ đồ, sinh thiết tủy.
- Tìm đột biến gen JAK2V617F hoặc MPLW515K/L (khi JAK2V617F âm tính).
- Khảo sát tổ hợp gen BCR-ABL (loại trừ CML, khi JAK2V617F âm tính).

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng tiểu cầu tiên phát của WHO 2008

- Số lượng tiểu cầu ≥ 450 G/L hằng định kéo dài;
- Mẫu sinh thiết tủy xương cho thấy có sự tăng sinh chủ yếu dòng mẫu tiểu cầu với tăng số lượng mẫu tiểu cầu kích thước lớn, trưởng thành (> 4 mẫu tiểu cầu/ 1 vi trường 40). Không có sự tăng đáng kể hay chuyển trái của dòng bạch cầu hạt hoặc dòng hồng cầu;
- Không đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO đối với lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, đa hồng cầu nguyên phát, xơ tủy vô căn, hội chứng rối loạn sinh tủy và các bệnh lý ác tính dòng tủy khác;
- Có đột biến JAK2V617F hoặc dấu ấn đơn dòng khác, hoặc trong trường hợp không có dấu ấn đơn dòng thì phải không có bằng chứng của tăng tiểu cầu thứ phát..

Chẩn đoán xác định tăng tiểu cầu tiên phát khi có cả 4 tiêu chuẩn chính.

2.4. Chẩn đoán phân biệt

- Tăng tiểu cầu tiên phát cần được chẩn đoán phân biệt với các bệnh tăng sinh tuỷ ác mạn tính khác trong Bảng xếp loại MPNs của WHO năm 2008;

- Tăng tiểu cầu tiên phát cần được chẩn đoán phân biệt với tình trạng tăng tiểu cầu thứ phát (nhiễm khuẩn hoặc viêm, sau cắt lách, ung thư, chấn thương, mất máu, thiếu máu thiếu sắt, vô căn).

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Đánh giá nguy cơ

a. Nguy cơ cao

- Tuổi trên 60;

- Hoặc tiền sử tắc mạch, chảy máu; hoặc có các yếu tố nguy cơ tim mạch: Hút thuốc, cao huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid máu, tiểu đường...

- Hoặc số lượng tiểu cầu trên 1.500 G/L.

b. Nguy cơ thấp

- Tuổi dưới 60;

- Và không có tiền sử tắc mạch, chảy máu; và không có các yếu tố nguy cơ tim mạch.

- Và số lượng tiểu cầu dưới 1.500 G/L.

3.2. Điều trị

a. Thuốc điều trị

- Hydroxyurea

+ Liều khởi đầu 15-30 mg/kg/ngày;

+ Chỉnh liều để duy trì số lượng tiểu cầu trong giới hạn bình thường và không làm giảm số lượng bạch cầu.

- Pipobroman

+ Liều khởi đầu 0,7-1 mg/kg/ngày.

- Interferon- α

+ Liều trung bình 3.000.000 IU/ngày.

- Anagrelide

+ Liều dùng 2-3 mg/ngày (0,5-1 mg x 4 lần/ngày), không quá 10 mg/ngày.

b. Phác đồ điều trị

- Chỉ định điều trị diệt tế bào và/hoặc aspirin: Căn cứ vào yếu tố nguy cơ (nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tắc mạch của nhóm nguy cơ thấp là 1,9/100; khác biệt không đáng kể so với 1,5/100 ở nhóm chứng bình thường). Liều thuốc điều trị cụ thể xin xem ở phần a, mục 3.2.

- Nhóm nguy cơ thấp: Không điều trị hoá chất, có thể dùng aspirin liều thấp (75-100 mg/ ngày).

- Nhóm nguy cơ cao hoặc có yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch (hút thuốc, béo phì, tăng huyết áp, tăng mỡ máu): Điều trị đơn hoá trị liệu.

- Điều trị chống tắc mạch: Aspirin liều thấp, clopidogrel, warfarin (với các người bệnh có tắc tĩnh mạch). Gạn tách tiểu cầu bằng máy. Phụ nữ có thai: Không dùng hydroxyurea hoặc anagrelide, lựa chọn dùng interferon- α và/ hoặc aspirin liều thấp.

4. TIÊN LƯỢNG

Người bệnh tăng tiểu cầu tiên phát, nhất là nhóm nguy cơ thấp, có tiên lượng tương đối tốt. Thời gian sống thêm gần với người bình thường cùng lứa tuổi. Nguyên nhân tử vong chủ yếu là do tắc mạch. Một số trường hợp có thể chuyển thành Lơ xê mi cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tefferi A, Juergen Thiele J, and Vardiman JW, MD3, 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms, *Cancer* 2009, September 1: 3842-3847.
2. Tefferi A & Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies, *Journal of clinical oncology* 2011, 29(5): 573-581.
3. Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and prospect of targeted therapy, *Am J Hematol* 2008, 83: 491-497.

6. XƠ TỦY VÔ CĂN

1. ĐẠI CƯƠNG

- Xơ tủy vô căn thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính.
- Cơ chế bệnh sinh: Đột biến gen JAK2V617F hoặc MPLW515K/L.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- Triệu chứng thường gặp là lách to, thiếu máu;
- Xuất huyết do giảm tiểu cầu có thể thấy ở những người bệnh có giảm số lượng tiểu cầu dưới $50 \times 10^9/l$;
- Có thể có biểu hiện nhiễm trùng, nhất là nếu người bệnh có giảm số lượng bạch cầu hạt.

2.2. Xét nghiệm

Phác đồ xét nghiệm chẩn đoán:

- Huyết đồ/ tổng phân tích tế bào máu ngoại vi.
- Tủy đồ, sinh thiết tủy xương.
- Tìm đột biến gen JAK2V617F hoặc MPLW515K/L (khi JAK2V617F âm tính).
- Khảo sát tổ hợp gen BCR-ABL (loại trừ CML, khi JAK2V617F âm tính).
- Công thức NST hoặc FISH (+8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, bất thường 11q23).
- Tái sắp xếp gen PDGFRA và PDGFRB (trong trường hợp tăng bạch cầu ura acid).

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ tủy vô căn của WHO năm 2008

a. Tiêu chuẩn chính

- Tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu có bất thường hình thái (mẫu tiểu cầu từ nhỏ đến lớn, có tỷ lệ nhân/nguyên sinh chất bất thường và ưu sắc, có nhân cuộn và cô đặc bất thường) đi kèm với xơ tủy reticulín và/ hoặc collagen; *hoặc* nếu không có xơ tủy reticulín thì thay đổi bất thường mẫu tiểu cầu đi kèm với tăng mật độ tế bào tủy, tăng sinh dòng bạch cầu hạt và thường giảm dòng hồng cầu (giai đoạn tiền xơ tủy);
- Không đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO đối với lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, đa hồng cầu nguyên phát, tăng tiểu cầu tiên phát, hội chứng rối loạn sinh tủy và các bệnh lý ác tính dòng tủy khác;

- Có đột biến JAK2V617F hoặc không có bằng chứng về xơ tủy phản ứng.

b. Tiêu chuẩn phụ

- Tăng số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu;
- Tăng nồng độ LDH huyết thanh;
- Thiếu máu;
- Lách to.

Chẩn đoán xác định xơ tủy vô căn khi có cả 3 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ.

2.4. Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt xơ tủy vô căn với các bệnh khác thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính trong Bảng xếp loại MPNs của WHO năm 2008.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Một số hệ thống tính điểm nhằm phân nhóm nguy cơ và tiên lượng bệnh

a. Hệ thống IPSS và DIPSS

Dấu hiệu	IPSS (International Prognostic Scoring System): sử dụng tại thời điểm chẩn đoán bệnh	DIPSS (dynamic IPSS): sử dụng tại bất kỳ giai đoạn nào của bệnh
Tuổi > 65 tuổi	1 điểm	1 điểm
Có triệu chứng toàn thân	1 điểm	1 điểm
Hb < 100G/L)*	1 điểm	2 điểm
SLBC > 25 x10 ⁹ /l	1 điểm	1 điểm
Blast máu ngoại vi ≥ 1%	1 điểm	1 điểm

* Trị số Hb < 100 G/L xác định lúc chẩn đoán và chưa phụ thuộc truyền máu.

b. Cách tính điểm và phân nhóm nguy cơ theo các hệ thống tiên lượng trên

Nhóm nguy cơ	IPSS		DIPSS	
	Điểm	Thời gian sống thêm trung bình (năm)	Điểm	Thời gian sống thêm trung bình (năm)
Thấp	0	11,3	0	Chưa kết thúc theo dõi
Trung bình-1	1	7,9	1-2	14,2
Trung bình-2	2	4	3-4	4
Cao	≥ 3	2,3	5-6	1,5

3.2. Điều trị cụ thể

- Người bệnh không có triệu chứng lâm sàng: Chỉ cần theo dõi định kỳ các chỉ số tế bào máu ngoại vi.

- Điều trị thiếu máu, giảm tiểu cầu: truyền khối hồng cầu, khối tiểu cầu (cân nhắc truyền khối tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu giảm dưới $50 \times 10^9/l$; cần truyền khối tiểu cầu dự phòng tình trạng xuất huyết nội tạng nếu số lượng tiểu cầu giảm dưới $10 \times 10^9/l$ hoặc giảm dưới $20 \times 10^9/l$ trên người bệnh có tình trạng nhiễm trùng kèm theo).

- Điều trị giảm tế bào bằng hydroxyurea, hoặc interferon alpha. Liều khởi đầu hydroxyurea là 10 mg/kg cân nặng/ngày, duy trì số lượng bạch cầu trong giới hạn $20 \times 10^9/l$.

- Điều trị lách to quá mức (độ III hoặc IV) gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và không đáp ứng với hoá trị liệu: Tia xạ lách hoặc cắt lách.

- Điều trị nhắm đích: Ruxolitinib (liều khởi đầu 15-20 mg/ 2 lần/ ngày) (dùng cho cả xơ tủy vô căn và xơ tủy thứ phát sau đa hồng cầu và tăng tiểu cầu tiên phát).

3.3. Đánh giá mức độ đáp ứng đối với điều trị

Tiêu chuẩn đáp ứng điều trị theo IWG (Nhóm làm việc quốc tế - International Working Group).

4. TIÊN LƯỢNG

Xơ tủy vô căn là bệnh có tiên lượng kém nhất trong các bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính. Thời gian sống thêm trung bình của người bệnh xơ tủy vô căn là 3,5-5,5 năm. Biến chứng nghiêm trọng nhất của xơ tủy vô căn là khả năng chuyển thành Lơ xê mi cấp. Một số yếu tố nguy cơ khác dẫn tới thời gian sống thêm bị rút ngắn bao gồm: Tuổi cao, tình trạng thiếu máu nhiều, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu nặng,...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali H et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis, *The New England Journal of Medicine* 2012, 366(9): 787-797.
2. Tefferi A, Juergen Thiele J, and Vardiman JW, MD3. The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms, *Cancer* 2009, September 1: 3842-3847.
3. Tefferi A & Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies, *Journal of clinical oncology* 2011, 29(5): 573-581.

7. ĐA U TUYẾT XƯƠNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Đa u tủy xương (Multiple Myeloma: MM) là một bệnh ung thư huyết học, đặc trưng bởi sự tăng sinh ác tính tế bào dòng plasmot tiết ra protein đơn dòng trong huyết thanh và nước tiểu.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- Thiếu máu: Khoảng 70% người bệnh mới chẩn đoán có thiếu máu.
- Tổn thương xương: Khoảng 60%; biểu hiện: Đau xương, gãy xương và u xương.
- Suy thận: Chiếm 20%, trong đó khoảng 10% người bệnh mới chẩn đoán có suy thận nặng cần phải chạy thận nhân tạo.
- Tăng canxi máu: biểu hiện: Táo bón, buồn nôn, suy thận...
- Bệnh lý thần kinh: Có 3 loại tổn thương thường gặp: Chèn ép rễ - tuỷ sống, bệnh lý thần kinh ngoại biên, thâm nhiễm thần kinh trung ương.
- Nhiễm trùng: nhiễm trùng tái diễn.
- Tăng độ quánh máu: Khó thở, xuất huyết võng mạc, chảy máu mũi...

2.2. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm tủy xương:
 - + Tăng tỷ lệ tế bào dòng plasmot. Ngoài ra, có thể thấy tăng hủy cốt bào, giảm tạo cốt bào; hình ảnh rối loạn sinh tủy thứ phát...
 - + Xét nghiệm FISH (fluorescence in situ hybridization: Lai huỳnh quang tại chỗ): Phát hiện các tổn thương t(14;16), t(11;14), t(6;14), t(4;14), t(14;20) và del 13; del 17...
 - + Phân tích dấu ấn miễn dịch (immunophenotypic): Diễn hình CD138+, CD56+; có khoảng 20% có CD20+.
 - + Sinh thiết mô, nhuộm hóa mô miễn dịch, chẩn đoán u tương bào (khi có u).
- Điện di protein huyết thanh và nước tiểu: Phát hiện protein đơn dòng; điện di miễn dịch phát hiện thành phần đơn dòng của các chuỗi nặng và nhẹ.
- Xét nghiệm sinh hoá: Có thể có: Tăng protid máu toàn phần; giảm albumin; tăng globulin, β 2-microglobulin, creatinine và canxi huyết thanh. Định lượng globulin miễn dịch IgG, IgA, IgM và đo chuỗi nhẹ tự do trong huyết thanh và nước tiểu. Xét nghiệm protein Bence-Jone, định lượng protein nước tiểu/ 24h.
- Chẩn đoán hình ảnh:
 - + Chụp X-quang xương (cột sống, xương chậu, xương sọ, xương sườn...): Có tổn thương tiêu xương.
 - + Chụp cộng hưởng từ hoặc chụp cắt lớp vi tính: Có thể cần thiết trong những trường hợp có biểu hiện triệu chứng đau xương nhưng chụp X-quang không thấy tổn thương.

+ Chụp PET/CT hoặc PET/MRI: Phát hiện những tổn thương mới, tổn thương ngoài tuỷ hoặc chèn ép tuỷ sống.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán: Các xét nghiệm trên cho phép chẩn đoán các thể bệnh Đa u tuỷ xương theo hiệp hội Đa u tuỷ xương quốc tế năm 2009, gồm:

- Bệnh lý gamma đơn dòng có ý nghĩa không xác định (monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS);
- Đa u tuỷ xương tiềm tàng (smouldering multiple myeloma: SMM);
- Đa u tuỷ xương có triệu chứng (multiple myeloma: MM).

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán cho các thể bệnh Đa u tuỷ xương

Thể bệnh	Tiêu chuẩn
MGUS	<i>Tất cả 3 tiêu chuẩn sau:</i> - Protein đơn dòng trong huyết thanh < 3 g/dl, - Tế bào dòng plasmô trong tuỷ xương < 10%, và - Không thấy tổn thương cơ quan (tăng calci máu, suy thận, thiếu máu và tổn thương xương).
SMM	<i>Cả hai tiêu chuẩn sau:</i> - Protein đơn dòng trong huyết thanh (IgG hoặc IgA) ≥ 3 g/dl và/hoặc các tế bào dòng plasmô trong tuỷ xương ≥ 10 %, và - Không thấy tổn thương cơ quan.
MM	<i>Tất cả các tiêu chuẩn sau:</i> - Tế bào dòng plasmô trong tuỷ xương ≥ 10% hoặc sinh thiết chứng minh có u tế bào dòng plasmô, và - Có tổn thương cơ quan có thể là do rối loạn tăng sinh tế bào dòng plasmô: + Tăng calci máu: Canxi huyết thanh > 11,5 mg/dl. + Suy thận: Creatinine huyết thanh > 1,73 mmol/l (hoặc > 2 mg/dl) hoặc độ thanh thải creatinin ước tính < 40 ml/phút. + Thiếu máu: Bình sắc, hồng cầu bình thường với hemoglobin < 2 g/dl dưới mức giới hạn bình thường hoặc hemoglobin < 10 g/dl. + Tổn thương xương: Loãng xương, tiêu xương nặng hoặc gãy xương bệnh lý

2.4. Phân chia giai đoạn: Theo hệ thống phân chia giai đoạn quốc tế (*The International Staging System: ISS*)

Bảng 2. Hệ thống phân chia giai đoạn quốc tế ISS

Giai đoạn	Tiêu chuẩn
I	β^2 Microglobulin < 3,5 mG/L. Albumin ≥ 3,5 g/dl.
II	β^2 Microglobulin < 3,5 mG/L và albumin < 3,5 g/dl, hoặc: β^2 Microglobulin 3,5 - 5,5 mG/L và nồng độ albumin bất kỳ.
III	β^2 Microglobulin ≥ 5,5 mG/L.

2.5. Phân nhóm nguy cơ theo di truyền tế bào

Phân nhóm theo tổn thương di truyền của Mayo Clinic giúp định hướng điều trị

Bảng 3. Các nhóm nguy cơ theo di truyền tế bào

Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
- Đa bội (Hyperdiploidy) - t (11;14) - t (6;14)	- t (4;14) - Del 13 hay thiếu bội (Hypodiploidy)	- Del 17p - t (14;16) - t (14;20)

2.6. Chẩn đoán phân biệt

- U tế bào dòng plasmô ngoài tuỷ: Tăng sinh tế bào dòng plasmô thể hiện trên sinh thiết tổn thương ở xương hay phần mềm, không có bằng chứng của tăng sinh tế bào dòng plasmô trong tuỷ xương trên tuỷ đồ và sinh thiết.

- Lơ xê mi tế bào dòng plasmô: Có thể nguyên phát hay thứ phát sau Đa u tuỷ xương, được chẩn đoán khi máu ngoại vi có tỷ lệ tế bào dòng plasmô trên 20% hay số lượng tuyệt đối > 2 G/L.

- Bệnh Waldenstrom: Tăng IgM > 3 g/dl, tăng sinh lympho và tế bào lympho dạng tế bào dòng plasmô trong tuỷ xương.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị ban đầu

- Người bệnh thuộc nhóm bệnh lý gamma đơn dòng có ý nghĩa không xác định và Đa u tuỷ xương tiềm tàng: Không có chỉ định điều trị ngay.

- Cần dựa vào khả năng có thể thực hiện việc ghép tế bào gốc tự thân cho từng ca bệnh mà lựa chọn các phác đồ điều trị cho thích hợp và hiệu quả.

3.1.1. Người bệnh không có chỉ định ghép tế bào gốc (thường > 65 tuổi và thể trạng bệnh kém). Thể trạng bệnh có ý nghĩa lựa chọn ghép hơn tuổi của người bệnh.

- **MP:** Melphalan và Methylprednisone: Cách 4-6 tuần/đợt x 12 đợt. Điều chỉnh liều melphalan theo số lượng bạch cầu (BC) và tiểu cầu (TC).

Kết hợp uống melphalan và methylprednisone (MP) với các thuốc mới:

- **MPT:** Melphalan + methylprednisone + thalidomide

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Melphalan	0,25mg/kg or 4mg/m ² /ngày	Uống	Ngày 1-4
Methylprednisone	2mg/kg/ngày	Uống	Ngày 1-4
Thalidomide	100-400mg/ngày	Uống	Liên tục

MP: Cách 4-6 tuần/đợt x 12 đợt. Điều chỉnh liều melphalan theo số lượng bạch cầu và tiểu cầu. Thalidomide: Kéo dài 72 tuần.

- **VMP:** Bortezomib + melphalan + methylprednisone.

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Melphalan	9mg/m ² /ngày	Uống	Ngày 1-4
Methylprednisone	60mg/m ² /ngày	Uống	Ngày 1-4

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Bortezomib	1,3mg/m ²	Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da	Ngày 1, 4, 8, 11 (4 đợt đầu); ngày 1, 8, 15, 22 (4 đợt tiếp)

Cách 5 tuần/đợt x 8 đợt.

- Lenalidomide kết hợp với dexamethasone liều thấp.
- Bendamustine kết hợp methylprednisone: Chỉ định cho người bệnh không thể ghép tủy và có biểu hiện bệnh lý thần kinh ngoại biên chống chỉ định điều trị bortezomib và thalidomide.

3.1.2. Người bệnh có khả năng ghép tế bào gốc (<65 tuổi, tình trạng lâm sàng tốt)

a. Điều trị tấn công

* Một số phác đồ cụ thể theo thứ tự ưu tiên:

- VTD:

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Bortezomib	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hay tĩnh mạch	Ngày 1,4,8,11 (4 đợt đầu), ngày 1,8,15,22 (4 đợt tiếp).
Thalidomide	100-200 mg	Uống	Liên tục
Dexamethasone	40mg/ngày	Uống	Ngày 1-4

- VCD:

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Bortezomib	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hay tĩnh mạch	Ngày 1,4,8,11 (4 đợt đầu), ngày 1,8,15,22 (4 đợt tiếp)
Cyclophosphamide	300mg/m ² /ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày 1,8,15,22
Dexamethasone	40mg/ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày 1-4

- **PAD:** Bortezomib + Doxorubicin + Dexamethasone

- **VRD:** Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone

b. Điều trị ghép tế bào gốc tự thân: tham khảo phân quy trình ghép TBG tự thân.

c. Điều trị duy trì

- Sau ghép không đạt được lui bệnh: Nên điều trị duy trì lenalidomide.
- Sau ghép đạt lui bệnh: Duy trì thalidomide 100 mg/ngày trong 2 năm.
- Người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao: Điều trị duy trì bằng phác đồ có bortezomib: 1,3 mg/m² mỗi 2 tuần trong 2 năm.

3.2. Điều trị bệnh tái phát và kháng thuốc

- Phác đồ lenalidomide kết hợp với dexamethasone.
- Kết hợp bộ ba như VTD, VCD... cho tái phát sau ghép tế bào gốc tự thân.
- Phác đồ bortezomib kết hợp với pegylated liposomal doxorubicin (PLD).
- Ở những người bệnh trẻ tuổi tái phát, chỉ định ghép tự thân lần hai.

3.3. Điều trị hỗ trợ

a. Suy thận

- Nên điều trị phác đồ có bortezomib và không cần điều chỉnh liều bortezomib. Có thể kết hợp lenalidomide và dexamethasone, lenalidomide.

- Chăm sóc chức năng thận: Giảm canxi, giảm acid uric, có thể trao đổi huyết tương. Phòng suy thận: hạn chế: Kháng sinh nhóm aminoglycoside, thuốc chống viêm non-steroid...

b. Thiếu máu

- Erythropoietin tái tổ hợp: Liều 4.000 UI/ ngày hoặc liều 10.000UI/ 1 lần x 3 lần/tuần. Mục đích huyết sắc tố đạt trên 12G/L.

- Truyền khối hồng cầu.

c. Tổn thương xương

- Điều trị tăng canxi máu:

+ Truyền dịch, lợi tiểu.

+ Ức chế huỷ xương: Biphosphonate, calcitonine (4-8 UI/kg pha NaCl 0,9% truyền trong 6-8 giờ), solumedrol (50-100mg/ngày).

+ Lọc máu: Khi tăng canxi máu nặng đe dọa tính mạng, có suy thận, phù phổi.

- Bisphosphonate:

+ Zoledronic acid: Liều 4 mg/lần/tháng, có suy thận phải giảm liều.

+ Pamidronate: Liều hàng tháng là 90 mg, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ.

- Trường hợp đau nhiều và có tính khu trú có thể tia xạ.

d. Nhiễm trùng: Phòng nhiễm trùng có thể dùng gammaglobulin, nếu có nhiễm trùng thì phải điều trị kháng sinh ngay.

e. Tổn thương hệ thống thần kinh

- Ép tủy: Dexamethasone liều cao, ban đầu 100mg sau đó 25mg mỗi 6 giờ, giảm dần liều. Tia xạ tại chỗ càng sớm càng tốt, đồng thời kết hợp dexamethasone liều cao.

- Thâm nhiễm thần kinh trung ương: Tiêm tủy sống, tia xạ và điều trị toàn thân.

f. Tăng độ quánh máu

- Trao đổi huyết tương khi có biểu hiện của tăng độ quánh máu như: Chảy máu niêm mạc, triệu chứng thần kinh (đau đầu, chóng mặt hoặc co giật, hôn mê)... hoặc độ quánh huyết tương tăng trên 4 centipoise.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al, 2013. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 1–12.
2. Kyle RA, Rajkumar SV, 2009. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23:3-9.
3. Moreau P, Miguel J.S, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M, 2013. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 00: 1–5.
4. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV and San Miguel JF, 2013. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*, 121(6): 884-892.
5. Avet-Loiseau H, Durie BGM, Cavo M et al. 2013. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia*, 27: 711–717.
6. Lemieux E, Hulin C, Caillot D, et al, 2013. Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19:445-449.
7. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al, 2011. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117: 4691-4695.
8. Barlogie B, Angtuaco E, Bartel T, 2010. Chapter 109: Myeloma. Williams Hematology eighth edition (Marshall, Thomas J.Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Josef T. Prachal).

8. WALDENSTRÖM

1. ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh Waldenström (Waldenström's macroglobulinemia - bệnh tăng globulin đại phân tử) là bệnh lý dòng tế bào lympho B đặc trưng bởi sự tăng sinh, tích lũy các tế bào lymphoplasma đơn dòng trong tủy xương và tổ chức lympho kèm theo xuất hiện IgM đơn dòng trong huyết thanh. Theo Tổ chức Y tế thế giới, bệnh Waldenström được xếp vào nhóm u lympho tế bào lymphoplasma, có độ ác tính thấp.

- Bệnh rất hiếm gặp, chiếm khoảng 1-2% trong tổng số các bệnh ác tính của cơ quan tạo máu. Bệnh gặp phần lớn ở người già, độ tuổi trung bình là 63-68 tuổi, nam gặp nhiều hơn nữ.

- Nguyên nhân gây bệnh đến nay còn chưa rõ. Một số yếu tố có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh: Viêm gan virus C, tiếp xúc với hóa chất nông nghiệp, thuốc nhuộm tóc, bụi gỗ...

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

a. Triệu chứng do xâm lấn của tế bào u

- Các triệu chứng nhóm B: Sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân, mệt mỏi;
- Thiếu máu do xâm lấn tủy xương của tế bào u và do tan máu tự miễn;
- Hạch to gặp ở 25% người bệnh;
- Lách to gặp ở 19% người bệnh;
- Gan to gặp ở 24% người bệnh;
- Có thể có thâm nhiễm da, đường tiêu hóa và phổi, nhưng hiếm gặp.

b. Triệu chứng do tăng tiết IgM đơn dòng trong huyết thanh

- Hội chứng tăng độ nhớt huyết tương gặp ở 30% số người bệnh: Đau đầu, nhìn mờ, chóng mặt, điếc đột ngột, chảy máu mũi, chảy máu chân răng. Soi đáy mắt có thể gặp hiện tượng ứ máu trong các tĩnh mạch võng mạc, xuất huyết võng mạc, phù gai thị;

- Xuất hiện globulin “lạnh” trong máu (cryoglobulinemia) ở 6% người bệnh, gây ra hiện tượng ngưng kết lạnh: Xanh tím các đầu chi khi gặp lạnh;

- Amyloidosis: Lắng đọng dạng tinh bột ở các cơ quan;

- Bệnh lý thần kinh ngoại vi.

2.2. Xét nghiệm

a. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

- Hb giảm, có thể thấy hiện tượng hồng cầu ngưng kết, chuỗi tiên;
- Số lượng bạch cầu trung tính giảm < 1,0 G/L gặp ở 4% người bệnh;
- Số lượng tiểu cầu giảm, có thể < 50 G/L;
- Tăng số lượng bạch cầu lympho và/hoặc mono.

b. Huyết tủy đồ

Số lượng tế bào tủy trong giới hạn bình thường ở hầu hết các trường hợp. Tăng tỷ lệ tế bào lymphoplasma trong tủy (thường > 10%).

c. Sinh thiết tủy xương và nhuộm hóa mô miễn dịch

Mật độ tế bào tủy bình thường hoặc tăng. Hình ảnh xâm lấn của các tế bào lymphoplasma và lymphocit kích thước nhỏ trong tủy xương, có thể gặp các kiểu xâm lấn lan tỏa, thành nốt, hoặc xen kẽ giữa các khoang sinh máu. Các tế bào lymphoplasma dương tính với CD19, CD20, IgM bề mặt, CD25, CD27, FMC7; âm tính với CD5, CD10, CD23, CD103, CD138.

d. Sinh hóa máu

- Tăng protein máu toàn phần, tăng gammaglobulin;
- Tăng cao IgM đơn dòng trong huyết thanh;
- Tăng β 2 microglobulin;
- LDH tăng cao;
- Bilirubine gián tiếp tăng do tan máu.

đ. Điện di miễn dịch huyết thanh

Cho thấy hình ảnh đỉnh đơn dòng IgM.

e. Độ nhớt huyết tương: Tăng cao (tăng > 2 mPas).

f. Các xét nghiệm thăm dò khác

- Tốc độ máu lắng tăng;
- Coombs trực tiếp và/ hoặc gián tiếp dương tính khi có tan máu tự miễn;
- Giảm độ ngưng tập tiểu cầu với các chất kích tập (ADP, Collagen, Ristocetin);
- Thời gian thrombin (TT) kéo dài;
- Bất thường di truyền tế bào del 6q: Gặp ở 50% người bệnh;
- Chụp cắt lớp ngực, bụng, khung chậu: Có thể phát hiện gan, lách, hạch to;
- Sinh thiết tổ chức đệm mỡ và/ hoặc nhuộm đỏ Congo mô tủy xương để phát hiện lắng đọng dạng tinh bột (amyloid).

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

a. Chẩn đoán xác định

Tiêu chuẩn chẩn đoán Quốc tế về bệnh Waldenström

(Waldenström's macroglobulinemia International Workshop - 2003)

- Tăng IgM đơn dòng trong huyết thanh (bất kỳ nồng độ nào).
- Xâm lấn tủy xương bởi các tế bào lymphoplasma (tối thiểu 10%) và tế bào lympho kích thước nhỏ, tạo thành đám giữa các khoang sinh máu.
- Xét nghiệm hóa mô miễn dịch các tế bào này thấy: IgM bề mặt (+), CD5 (\pm), CD19 (+), CD20 (+), CD25 (+), CD27 (+), FMC7 (+).

b. Chẩn đoán phân biệt

- Lơ xê mi kinh dòng lympho, u lympho thể nang, u lympho tế bào Mantle: Không thấy tế bào lymphoplasma, không tăng IgM đơn dòng trong huyết thanh;

- Đa u tủy xương IgM: Tăng sinh tế bào plasmato trong tủy xương > 10%; nồng độ IgG, IgA giảm thấp; có tổn thương xương; bất thường nhiễm sắc thể t(11;14), del13q;

- Tăng IgM đơn dòng chưa có ý nghĩa về mặt lâm sàng (IgM MGUS): Xuất hiện IgM đơn dòng trong huyết thanh, nhưng thường < 3g/dL; không có biểu hiện xâm lấn tủy xương của tế bào lymphoplasma và không có triệu chứng liên quan đến tăng IgM.

c. Chẩn đoán tiên lượng: Chỉ số tiên lượng Quốc tế (International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinemia - 2009)

Yếu tố nguy cơ	Điểm		
Tuổi ≥ 65	1		
Hb ≤ 115 G/L	1		
Tiểu cầu ≤ 100 G/L	1		
β2 microglobulin > 3 mG/L	1		
IgM > 70 G/L	1		
Nhóm nguy cơ	Thấp	Trung bình	Cao
Điểm	0-1 (trừ yếu tố tuổi ≥ 65)	2 hoặc tuổi ≥ 65	≥ 3
Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm	87%	68%	36%

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị đặc hiệu

- Đối với những người bệnh không có triệu chứng lâm sàng, cần theo dõi 3 tháng một lần: Khám lâm sàng, xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, protein máu, định lượng IgM, độ nhớt huyết tương.

- Chỉ định điều trị hóa chất khi người bệnh có các triệu chứng sau: Hb < 10 g/dL, Tiểu cầu < 100 G/L, gan lách hạch to nhiều, tăng độ nhớt huyết tương có triệu chứng, tổn thương thần kinh ngoại vi mức độ vừa đến nặng, amyloidosis, có ngưng kết lạnh.

Phác đồ điều trị cụ thể theo thứ tự ưu tiên:

a. Người bệnh < 70 tuổi, chức năng tim gan thận bình thường có thể chọn 1 trong các phác đồ:

- Bortezomib + dexamethasone + rituximab (BDR)

+ Bortezomib 1,3mg/ m² da (ngày 1,4,8,11);

+ Dexamethasone 40mg/ ngày (ngày 1-4 và ngày 8-11);

+ Rituximab 375mg/ m² da (ngày 0).

- Cyclophosphamide + methylprednisone + rituximab (CPR)
 - + Cyclophosphamide 750mg/ m² da (ngày 1);
 - + Methylprednisone 60mg/ m² (ngày 1, 2, 3, 4, 5);
 - + Rituximab 375mg/ m² da (ngày 0).
 - Rituximab + cyclophosphamide + dexamethasone (RCD)
 - + Rituximab 375mg/ m² da (ngày 0);
 - + Cyclophosphamide 750mg/ m² da (ngày 1);
 - + Dexamethasone 20mg/ ngày (ngày 1, 2, 3, 4, 5).
 - Rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + methylprednisone (R-CHOP)
 - + Rituximab 375mg/ m² da (ngày 0);
 - + Cyclophosphamide 750mg/ m² da (ngày 1);
 - + Doxorubicin 50mg/ m² da (ngày 1);
 - + Vincristine 2mg (ngày 1);
 - + Methylprednisone 60mg/ m² (ngày 1, 2, 3, 4, 5).
 - Fludarabine + rituximab (FR)
 - + Fludarabine 25 - 30mg/ m² da/ ngày (ngày 1, 2, 3, 4, 5);
 - + Rituximab 375mg/ m² da (ngày 0);
 - Rituximab đơn trị liệu 375mg/ m² da / tuần x 4 tuần.
- b. Người bệnh > 70 tuổi có thể chọn 1 trong các phác đồ**
- Chlorambucil uống mỗi ngày 2-4mg.
 - Rituximab đơn trị liệu 375mg/ m² da / tuần x 4 tuần.
 - Fludarabine đơn trị liệu 25mg/ m² da / ngày x 4 ngày.
 - Bortezomib + Rituximab (VR).
 - + Bortezomib 1,3mg/ m² da (ngày 1, 4, 8, 11)
 - + Rituximab 375mg/ m² da (ngày 0)

Lưu ý:

- Các phác đồ trên, trừ Rituximab đơn trị liệu, có thể dùng từ 4 - 6 đợt (tùy từng người bệnh cụ thể). Khoảng thời gian giữa 2 đợt điều trị không sớm hơn 21 ngày và không muộn hơn 28 ngày;
- Khi điều trị các phác đồ có Rituximab, cần điều trị dự phòng thuốc kháng virus (Entecavir) nếu người bệnh có nhiễm virus HBV để tránh virus tái hoạt động.

3.2. Điều trị duy trì

Người bệnh đáp ứng với các phác đồ trước đó có Rituximab nên được điều trị duy trì Rituximab 375mg/ m² da cứ 3 tháng một lần trong 2 năm tiếp theo.

3.3. Điều trị biến chứng tăng độ nhớt huyết tương

- Hội chứng tăng độ nhớt huyết tương cần được can thiệp cấp cứu bằng phương pháp gạn huyết tương (plasmapheresis) hoặc trao đổi huyết tương (plasma exchange).

4. TIÊU CHUẨN ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

4.1. Đáp ứng hoàn toàn

IgM huyết thanh trở về giới hạn bình thường, không thấy đỉnh protein đơn dòng khi điện di miễn dịch huyết thanh; tủy xương không còn biểu hiện xâm lấn, gan lách hạch trở về kích thước bình thường, không có triệu chứng toàn thân liên quan đến bệnh.

4.2. Đáp ứng một phần rất tốt

IgM huyết thanh giảm $\geq 90\%$, kích thước gan lách hạch nhỏ đi ít nhất 90% so với trước điều trị; không có biểu hiện tiến triển của bệnh.

4.3. Đáp ứng một phần

IgM huyết thanh giảm $\geq 50\%$, kích thước gan lách hạch nhỏ đi ít nhất 90% so với trước điều trị; không có biểu hiện tiến triển của bệnh.

4.4. Đáp ứng tối thiểu

IgM huyết thanh giảm $\geq 25\%$ nhưng $< 50\%$; không có dấu hiệu tiến triển của bệnh.

4.5. Bệnh ổn định

IgM huyết thanh giảm $< 25\%$ hoặc tăng không quá 25% so với ban đầu; không có sự phát triển của gan lách hạch, không giảm tế bào máu hoặc xuất hiện thêm triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh.

4.6. Bệnh tiến triển

IgM huyết thanh tăng $\geq 25\%$, gan lách hạch to lên, xuất hiện triệu chứng B và các biểu hiện lâm sàng khác liên quan đến bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. (2009), “International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia”. *Blood*; 113 (18): 4163-4170.
2. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. (2009), “Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180”. *J Clin Oncol*; 27(23): 3830-3835.
3. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini Get al. (2013), “Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the 6th International Workshop”. *Br J Haematol*; 160: 171–176.
4. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WGet al. (2009), “Diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines”. *Mayo Clin Proc*; 85: 824–833.

9. U LYMPHO HODGKIN

1. ĐẠI CƯƠNG

U lympho Hodgkin là nhóm bệnh ác tính của tổ chức lympho. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, chủ yếu là trước 30 tuổi. Nam có xu hướng mắc bệnh nhiều hơn nữ.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ ràng. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đưa ra một số yếu tố nguy cơ cao: Nhiễm EBV, suy giảm miễn dịch (sau ghép tạng, HIV...), bệnh tự miễn (viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, sarcoidosis...) và yếu tố gia đình.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

a. Lâm sàng

- Hạch to chiếm khoảng 70%, thường gặp tại vùng cổ, nách, bẹn, trung thất, ổ bụng.
- Một số người bệnh có thể có gan hoặc lách to nhưng ít khi to nhiều.
- Khối u trung thất hay gặp nhưng hầu hết không có biểu hiện lâm sàng.
- Một số trường hợp biểu hiện ban đầu ngoài hạch như: Da, đường tiêu hóa, não...
- Ở giai đoạn muộn của bệnh, thường xuất hiện các biểu hiện chèn ép, xâm lấn của tổ chức lympho. Có thể có thiếu máu, nhiễm khuẩn hoặc xuất huyết.
- Triệu chứng toàn thân: Ngứa, mệt mỏi, triệu chứng B (sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng không giải thích được nguyên nhân).

b. Cận lâm sàng

- Hạch đồ: Hạch tăng sinh, đa hình thái, ngoài dòng lympho còn gặp bạch cầu đoạn trung tính, bạch cầu đoạn ưa acid, tế bào plasmô, đại thực bào. Trong trường hợp điển hình có gặp tế bào Reed-Sternberg.
- Sinh thiết hạch hoặc tổ chức lympho: Hình ảnh tổn thương đa dạng tế bào, có gặp tế bào Reed-Sternberg hoặc các biến thể.
- Hóa mô miễn dịch hạch/ tổ chức lympho: Xác định các dấu ấn miễn dịch đặc trưng của tế bào Reed-Sternberg và các biến thể.
- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: Có thể có thiếu máu. Một số người bệnh tăng bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa acid; Số lượng tiểu cầu thường là bình thường.
- LDH tăng trong khoảng 30% trường hợp, tăng calci, giảm albumin. Beta 2 microglobulin thường tăng. Tốc độ máu lắng và protein C phản ứng thường tăng.
- Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, X-quang, CT, PET, PET-CT giúp phát hiện hạch sâu và vị trí di căn khác.
- Tùy đồ, sinh thiết tủy xương và nhuộm hóa mô miễn dịch giúp phát hiện u lympho xâm lấn tủy.

- Flow cytometry mô hạch, dịch tủy xương, dịch não tủy, dịch màng phổi...
- Xét nghiệm di truyền - sinh học phân tử: tùy từng thể bệnh và giai đoạn bệnh mà có chỉ định xét nghiệm hợp lý.
- Xét nghiệm điện di miễn dịch huyết thanh.

3.2. Chẩn đoán thể bệnh

Theo Tổ chức y tế thế giới - WHO (năm 2008) dựa vào mô bệnh học.

Thể bệnh	Đặc điểm
Giàu tế bào lympho	Dạng nốt hoặc lan tỏa. Trên nền nhiều tế bào lympho rải rác tế bào Reed-Sternberg.
Nghèo tế bào lympho	Dạng xơ hóa lan tỏa chứa ít tế Reed-Sternberg. Hoặc nhiều tế Reed-Sternberg và biến thể xen vùng hoại tử, không có vách xơ.
Hỗn hợp tế bào	Nhiều tế bào Reed-Sternberg điển hình, tế bào dạng Hodgkin trên nền lymphocyte nhỏ, bạch cầu ưa acid và mô bào.
Xơ nốt	Xơ phát triển chia cắt nhu mô hạch thành nhiều nốt, có nhiều tế bào Reed-Sternberg và biến thể dạng tế bào khuyết.
Dạng nốt, ưu thế lymphocyte	Gặp chủ yếu biến thể dạng lympho-histocytic trên nền mô bào và lymphocyte nhỏ.

3.3. Chẩn đoán giai đoạn theo Ann Arbor (năm 1971).

Giai đoạn	Biểu hiện
I	Tồn thương một vùng hạch hoặc một vị trí ngoài hạch (IE).
II	Tồn thương hai vùng hạch trở lên trên cùng một phía cơ hoành. Có thể bao gồm cả lách (IIS), vị trí ngoài hạch (IIE) hoặc cả hai (IIES) nhưng vẫn nằm một phía cơ hoành.
III	Tồn thương nằm hai phía cơ hoành. Có thể tồn thương ở lách (IIIS), hoặc vị trí ngoài hạch (IIIE), hoặc cả hai (IIIES)
IV	Tồn thương lan tỏa rải rác nhiều tạng hoặc mô ngoài hạch (như: Tủy xương, gan, phổi...), có kèm hoặc không kèm tồn thương hạch.

- B là khi có biểu hiện: Sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng.

- A là khi không có các triệu chứng trên.

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Các bệnh lý có hạch to như: U lympho Hodgkin; Hạch tăng sinh phản ứng; Hạch lao; Hạch ung thư di căn.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Điều trị với trường hợp mới chẩn đoán

- Hóa chất sử dụng theo phác đồ: ABVD, BEACOPP, Stanford V, MOPP.
- Trường hợp u lympho Hodgkin dạng nốt, ưu thế lymphocyte: Sử dụng phác đồ CHOP, ABVD, EPOCH, CVP kết hợp rituximab.
- Xạ trị: Kết hợp với hóa chất trong trường hợp giai đoạn I, II và có khối u. Xạ trị đơn độc ít dùng. Không áp dụng với u lympho Hodgkin dạng nốt, ưu thế lymphocyte.

4.2. Với trường hợp không lui bệnh hoặc tái phát

- Đánh giá lui bệnh hoặc tái phát theo NCCN - national Comprehensive Cancer Network, 2.2013(tham khảo bài U lympho không Hodgkin).

- Trường hợp tái phát phải sinh thiết hạch làm lại chẩn đoán.

- Sử dụng phác đồ đa hóa trị liều cao: Nếu điều trị ban đầu là tia xạ, áp dụng phác đồ ABVD. Nếu điều trị ban đầu là ABVD, áp dụng phác đồ DHAP hoặc ESHAP.

- Cần nhắc ghép tủy tự thân.

4.3. Một số phác đồ

- ABVD

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Doxorubicin	25mg/m ²	Truyền TM	1, 14 hoặc 15
Bleomycin	10mg/m ²	Truyền TM	1, 14 hoặc 15
Vinblastin	6mg/m ²	Truyền TM	1, 14 hoặc 15
Dacarbazine	375mg/m ²	Truyền TM	1, 14 hoặc 15

- BEACOPP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Cyclophosphamid	650mg/m ²	Truyền TM	1
Doxorubicin	25mg/m ²	Truyền TM	1
Etoposide	100mg/m ²	Truyền TM	1→3
Procarbazine	100mg/m ²	Uống	1→7
Methylprednisolone	40mg/m ²	Uống	1→14
Vincristine	1.4mg/m ²	Truyền TM	8
Bleomycin	10mg/m ²	Truyền TM	8

- Stanford V

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày 1 trong các tuần
Doxorubicin	25mg/m ²	Truyền TM	Tuần 1,3,5,7,9,11.
Vinblastin	6mg/m ²	Truyền TM	Tuần 1,3,5,7,9,11.
Nitrogen mustard	6mg/m ²	Truyền TM	Tuần 1,5,9
Vincristine	1.4mg/m ²	Truyền TM	Tuần 2,4,6,8,10,12
Bleomycin	5mg/m ²	Truyền TM	Tuần 2,4,6,8,10,12
Etoposide	60mg/m ²	Truyền TM	Tuần 3, 7,11
Methylprednisolone	40mg/m ²	Uống	Hàng ngày liên tục trong 12 tuần

+ Vinblastin giảm xuống 4 mg/m² trong mũi thứ 2,3 và 1mg/m² trong tuần 10-12.

+ Methylprednisolone giảm liều dần trong 12 tuần

Chú ý:

- Với các phác đồ ABVD, BEACOPP sử dụng 4-6 đợt. Trong đó: 3 đợt đầu có thể dùng cách nhau từ 14-21 ngày; 3 đợt tiếp theo cách nhau 21-28 ngày.

- Phác đồ Stanford V sử dụng 3 đợt vào ngày đầu tiên của mỗi tuần.

- Trì hoãn điều trị khi máu ngoại vi có số lượng bạch cầu đoạn trung tính < 1 G/L hoặc số lượng tiểu cầu < 100G/L.

4.4. Theo dõi sau điều trị

- Các trường hợp đặc biệt như: Hạch to, sốt, gầy sút cân... phải tái khám ngay.
- Tái khám: 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu. Sau đó, 6 tháng/ lần trong 3 năm tiếp và theo dõi hàng năm.
- Với mỗi lần tái khám:
 - + Khám lâm sàng: Chú ý các triệu chứng lâm sàng, hạch to, hội chứng B.
 - + Xét nghiệm: Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, sinh hóa máu (bao gồm LDH, chức năng gan, thận), máu lắng; CT bụng ngực hoặc PET, PET/CT mỗi 6 tháng trong 2 năm đầu, sau đó chụp khi có biểu hiện lâm sàng. Làm lại sinh thiết khi xuất hiện hạch to trở lại hoặc có tổn thương mới.

5. TIÊN LƯỢNG

Các yếu tố tiên lượng xấu theo IPS - International Prognostic Score (NCCN 2.2013) gồm: Albumin máu < 40 G/L; Hemoglobin < 105 G/L; Nam giới; Tuổi > 45; Giai đoạn bệnh (theo Ann Arbor): IV; Số lượng bạch cầu máu ngoại vi > 15G/L; Số lượng tế bào lympho máu ngoại vi < 0,6 G/L hoặc tỷ lệ tế bào lympho < 8%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Trung Phần (2008), “U lympho ác tính”, *Tế bào gốc và bệnh lý tế bào gốc tạo máu*, Nhà xuất bản y học, Tr 358-374.
2. Nguyễn Anh Trí (2004), “Điều trị bệnh Hodgkin”, *Điều trị các bệnh ác tính cơ quan tạo máu*, Nhà xuất bản y học. Tr 15-21.
3. *Hodgkin lymphoma* - NCCN guidelines 2.2013.
4. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 2008.
5. “Neoplastic lymphoid diseases”, *William hematology 8th - 2010*, chapter 99.
6. Richard S.Stein, David S. Morgan (2009), “Hodgkin Lymphoma”, *Wintrob's clinical hematology 12th edition*, 2313-2343.
7. Volker Diehl, Beate Klimm (2008), “Hodgkin lymphoma: Clinical manifestations, staging and therapy”, *Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th ed, chapter 77.

10. U LYMPHO KHÔNG HODGKIN

1. ĐẠI CƯƠNG

U lympho không Hodgkin là nhóm bệnh của tổ chức lympho. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, phổ biến từ 45-55 tuổi, hiếm gặp ở trẻ em. Nam có xu hướng mắc bệnh cao hơn nữ.

2. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân sinh bệnh của U lympho không Hodgkin chưa rõ ràng. Cho đến nay, người ta chỉ đưa ra các giả thuyết: Yếu tố nhiễm khuẩn: HIV, EBV...; Yếu tố miễn dịch: Suy giảm miễn dịch tự nhiên, suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV/AIDS, nhiễm EBV, sau ghép tạng...); Bệnh lý tự miễn; Môi trường: Thuốc trừ sâu, dioxin, phóng xạ...

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

a. Lâm sàng

- 60% -100% người bệnh có hạch to, thường gặp ở vùng cổ, hố thượng đòn, nách, bẹn, có thể gặp hạch trung thất, hạch ổ bụng.
- Khoảng 40% người bệnh có tổn thương ngoài hạch tiên phát, thậm chí là duy nhất ở ngoài hạch lympho như: dạ dày, amygdal, hốc mắt, da...
- Lách có thể to, đặc biệt u lympho thể lách hoặc giai đoạn muộn của bệnh.
- Gan to ít gặp hơn và thường kèm theo hạch to và/hoặc lách to.
- Khoảng < 25% trường hợp có triệu chứng “B” gồm: Sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng không giải thích được nguyên nhân.
- Ở giai đoạn muộn của bệnh, thường xuất hiện thiếu máu, nhiễm khuẩn, xuất huyết và các biểu hiện chèn ép, xâm lấn của tổ chức lympho.

b. Cận lâm sàng

- Hạch đồ: Hạch tăng sinh, khá đồng nhất, chủ yếu là lymphoblast hoặc prolymphocyte. Ít gặp bạch cầu đoạn trung tính, plasmocyte, đại thực bào, tế bào xơ.
- Sinh thiết hạch hoặc tổ chức lympho: Tổn thương dạng nang hoặc lan toả; tế bào to hoặc tế bào nhỏ hoặc hỗn hợp to, nhỏ.
- Hóa mô miễn dịch mảnh sinh thiết hạch/ tổ chức lympho: Dựa trên các dấu ấn miễn dịch giúp phân loại u lympho không Hodgkin tế bào B, T hoặc NK.
- Xét nghiệm khác:
 - + Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (huyết đồ) có thể gặp giảm lượng huyết sắc tố, giảm số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu có thể tăng hoặc giảm.
 - + LDH tăng trong khoảng 30% trường hợp. Tăng calci máu. Chức năng gan thận có thể có biểu hiện rối loạn. Beta 2 microglobulin thường tăng.
 - + Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, X-quang, CT, PET, PET-CT, MRI) giúp phát hiện hạch sâu như hạch trung thất, hạch ổ bụng...và các vị trí di căn khác.

+ Tủy đồ, sinh thiết tủy xương (có thể làm tại 2 vị trí) và nhuộm hóa mô miễn dịch giúp phát hiện u lympho xâm lấn tủy.

+ Flow cytometry mô hạch, dịch tủy xương, dịch não tủy, dịch màng phổi...

+ Xét nghiệm di truyền - sinh học phân tử: Tủy từng loại u lympho không Hodgkin mà có chỉ định xét nghiệm hợp lý.

+ Xét nghiệm điện di miễn dịch protein huyết thanh tủy loại u lympho Hodgkin.

3.2. Chẩn đoán thể bệnh

a. Xếp loại u lympho không Hodgkin theo công thức thực hành (WF), 1982

Phân loại		Đặc điểm
Độ ác tính thấp	WF1	U lympho tế bào nhỏ
	WF2	Thể nang tế bào nhỏ, nhân khía
	WF3	Thể nang hỗn hợp tế bào nhỏ, nhân khía và tế bào lớn
Độ ác tính trung bình	WF4	Thể nang, ưu thế tế bào lớn
	WF5	Lan tỏa, tế bào nhỏ, nhân khía
	WF6	Lan tỏa, hỗn hợp tế bào lớn, nhỏ
	WF7	Lan tỏa, tế bào lớn (nhân khía và không khía)
Độ ác tính cao	WF8	Tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch
	WF9	Nguyên bào lymph
	WF10	U lympho Burkitt's, tế bào nhỏ nhân không khía

b. Xếp loại u lympho không Hodgkin theo Tổ chức y tế thế giới năm 2008

Tế bào B	Tế bào T
U lympho/ Lơ xê mi tiền B, không phân loại. U lympho/ Lơ xê mi tiền B với bất thường di truyền đặc thù.	U lympho/ Lơ xê mi lymphoblast tiền T
<p>Tế bào B trưởng thành</p> <p>Lơ xê mi kinh dòng lympho/ u lympho tế bào nhỏ. U lympho vùng rìa ngoài hạch của tổ chức lympho niêm mạc (MALT). U lympho vùng rìa tại hạch. U lympho vùng rìa tại lách. Lơ xê mi/u lympho tại lách, không phân loại. U lympho tế bào áo nang. U lympho thể nang. U lympho dạng lymphoplasmatic. U lympho trung tâm nang ở da tiên phát. U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), không đặc hiệu. U lympho tế bào B lớn giàu tế bào T/mô bào. DLBCL tiên phát ở thân kinh trung ương. DLBCL tiên phát ở da, thể chân. DLBCL EBV dương tính ở người già. DLBCL liên quan đến viêm mãn tính. U lympho tế bào B lớn ở trung thất tiên phát.</p>	<p>Tế bào T/NK trưởng thành</p> <p>U lympho dạng vaccine Hydroa. Lơ xê mi/ U lympho tế bào T người lớn. U lympho tế bào T/NK ngoài hạch, thể mũi. U lympho tế bào T liên quan đến bệnh lý đường ruột. U lympho tế bào T thể gan lách. U lympho tế bào T dạng panniculitis dưới da. Hội chứng Sezary Mycosis fungoides U lympho tế bào T gamma/delta ở da tiên phát. Rối loạn tăng sinh lympho T CD30+, da tiên phát. U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu. U lympho lympho T nguyên bào miễn</p>

Tế bào B	Tế bào T
U lympho tế bào B lớn nội mạch. U lympho tế bào B lớn ALK+. U lympho tế bào B lớn tăng sinh trong bệnh Casleman đa ổ liên quan HHV8. U lympho lan tỏa tiên phát. U lympho nguyên tương bào. U lympho thể Burkitt. U lympho tế bào B không phân loại, với đặc trưng trung gian DLBCL và u Burkitt. U lympho tế bào B không phân loại, với đặc trưng trung gian DLBCL và bệnh Hodgkin kinh điển.	dịch mạch. U lympho tế bào lớn kém biệt hóa, ALK-. U lympho tế bào lớn kém biệt hóa, ALK+.

c. Xếp loại u lympho không Hodgkin theo tiến triển của bệnh

Kết hợp mô bệnh học và biểu hiện lâm sàng của mỗi thể mà chia làm hai nhóm:

- Nhóm tiến triển chậm bao gồm: Lơ xê mi kinh dòng lympho/ u lympho tế bào nhỏ; u lympho thể nang (giai đoạn I,II); u lympho vùng rìa (hạch, lách, thể MALT); hội chứng Sezary/ Mycosis fungoides; u lympho da nguyên phát tế bào T lớn kém biệt hóa.

- Nhóm tiến triển nhanh bao gồm: DLBCL, FL giai đoạn III, u lympho Burkitt's, u lympho không Hodgkin tế bào T không thuộc hai thể kể trên.

3.3. Chẩn đoán giai đoạn theo tiêu chuẩn của Ann Arbor, năm 1971.

Giai đoạn	Biểu hiện
I	Tồn thương một vùng hạch hoặc một vị trí ngoài hạch (IE).
II	Tồn thương hai vùng hạch trở lên trên cùng một phía cơ hoành. Có thể bao gồm cả lách (IIS), vị trí ngoài hạch (IIE) hoặc cả hai (IIES) nhưng vẫn nằm một phía cơ hoành.
III	Tồn thương nằm hai phía cơ hoành. Có thể tồn thương ở lách (IIIS), hoặc vị trí ngoài hạch (IIIE), hoặc cả hai (IIIES).
IV	Tồn thương lan tỏa rải rác nhiều tạng hoặc mô ngoài hạch (như: Tủy xương, gan, phổi...), có kèm hoặc không kèm tồn thương hạch.
B là khi có biểu hiện triệu chứng "B": Sốt, ra mồ hôi đêm, sút cân trên 10% trọng lượng cơ thể trong 6 tháng. A là khi không có các triệu chứng trên.	

3.4. Chẩn đoán phân biệt

- Các bệnh lý có hạch to như: U lympho Hodgkin; Hạch tăng sinh phản ứng; Hạch lao; Hạch ung thư di căn.

- Với tổn thương ngoài hạch, cần phân biệt bệnh lý tại cơ quan tổn thương.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Điều trị với trường hợp mới chẩn đoán

a. Nhóm tiến triển chậm

- Giai đoạn I, II:

+ Theo dõi khi không có triệu chứng.

- + Xạ trị vùng với các tổn thương ngoài hạch hoặc hạch to: 30-40 Gy.
- + Hóa chất: Chlorambucil, CVP khi có một trong các tiêu chuẩn GELF năm 1998 (bao gồm: Hạch hoặc tổn thương ngoài hạch có kích thước >7 cm; Có ít nhất 3 hạch với mỗi hạch có kích thước > 3cm; Có triệu chứng B; Lách to ngang rốn; Biểu hiện chèn ép như niệu quản, dạ dày-ruột... hoặc tràn dịch màng phổi, màng bụng; Số lượng bạch cầu < 1 G/L và/ hoặc số lượng tiểu cầu < 100 G/L; Chuyển Lơ xê mi cấp với blast trong tủy ≥ 20%). Thêm rituximab nếu tế bào U có CD 20+.

- Giai đoạn III, IV:

- + Theo dõi khi không có triệu chứng.

- + Xạ trị vùng với các tổn thương ngoài hạch nguyên phát hoặc hạch to: 30-40Gy.

- + Hóa chất: Điều trị khi có một trong các tiêu chuẩn GELF năm 1998. Phác đồ lựa chọn: CHOP, CVP, FC, FMD, bendamustine. Thêm rituximab nếu tế bào U có CD20+.

- U lympho lymphoplasmatic: có thể sử dụng Hyper CVAD + POMP, BFM, LBM86, CALGB. Nếu Ph(+), bổ sung imatinib.

- U lympho thể da và hội chứng Sezary/ Mycosis fungoides: Phối hợp điều trị liệu pháp ánh sáng (UBV hoặc UAV).

- Thể MALT ở dạ dày: test H.Pylori và điều trị. Có thể phối hợp phẫu thuật.

- Sau điều trị tấn công, có thể điều trị duy trì bằng rituximab trong 2 năm tiếp theo.

b. Nhóm tiến triển nhanh

- Giai đoạn I, II: Hóa chất 6-8 đợt kết hợp xạ trị vùng.

- Giai đoạn III, IV: Hóa chất 3 đợt, sau đó đánh giá. Nếu đáp ứng hoàn toàn, điều trị tiếp 3-5 đợt. Nếu đáp ứng không hoàn toàn, điều trị tiếp 3-5 đợt hoặc chuyển phác đồ (cân nhắc ghép tủy); Nếu không lui bệnh: Chuyển phác đồ điều trị (cân nhắc ghép tủy).

- Phác đồ đa hóa trị liệu:

- + Lựa chọn đầu tiên: CHOP, EPOCH. Phối hợp rituximab nếu tế bào U có CD20+.

- + U lympho tế bào áo nang: Phác đồ Hyper CVAD.

- + U lympho Burkitt: Hyper CVAD, EPOCH, CALGB; không dùng CHOP.

- + U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu: CHOP, CHOP-E. Hyper CVAD.

- + Tế bào T/NK ngoài hạch, thể mũi: Nên xạ trị vùng trước, phác đồ SMILE.

4.2. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng

- Tốt nhất nên chụp PET hoặc PET/CT và đánh giá đáp ứng dựa trên thang điểm Deauville (theo NCCN 2.2013).

- Trường hợp không chụp được PET, đánh giá đáp ứng theo NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2.2013.

4.3. Điều trị khi tái phát hoặc không đáp ứng

a. Nhóm tiến triển chậm

- Đa hóa trị liệu: Phác đồ phụ thuộc vào phác đồ sử dụng trong điều trị tấn công.
- Kết hợp kháng thể đơn dòng với hóa chất hoặc với đồng vị phóng xạ như I131-Tositumomab, Y 90-Ibritumomab tiuxetan.

- Cân nhắc ghép tủy tự thân cùng hóa trị liệu cao.
- Trường hợp tái phát, phải làm lại mô bệnh học hạch.

b. Nhóm tiến triển nhanh

- Đa hóa trị liệu liều cao với các phác đồ như: ESHAP, ICE, IVE, DHAP.
- Có thể kết hợp với kháng thể đơn dòng như Rituximab nếu tế bào U có CD20+.
- Ghép tủy: Tự thân hoặc đồng loại.

4.4. Một số trường hợp đặc biệt

a. Điều trị u lympho thần kinh trung ương nguyên phát: Methotrexat liều cao có thể kèm cytarabine. Sau đó, xạ trị toàn não hoặc ghép tế bào gốc tự thân. Trường hợp bệnh tiến triển hoặc chống chỉ định hóa trị, xạ trị toàn não (có thể kèm corticoid).

b. U lympho không Hodgkin ở người bệnh HIV/AIDS: đa hóa trị liệu tương tự kèm G-CSF. Thêm rituximab nếu tế bào U có CD20+ (trừ trường hợp CD4 < 100/ μ l).

4.5. Một số phác đồ

- FC

Thuốc	Liều	Đường dung	Ngày
Fludarabin	25mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→3
Cyclophosphamid	250 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→3

- CHOP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamid	750mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Doxorubicin	50mg/m ² da	Truyền/tiêm tĩnh mạch	1
Vincristin	1,4mg/m ² da (max 2mg)	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1
Methylprednisolone	45mg/m ² da	Uống	1→5

Tiêm tủy sống: Methotrexat 12,5 mg, ngày 1 (khi có thâm nhiễm thần kinh trung ương)

- CVP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamid	750mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Vincristin	1,4mg/m ² da (Max 2mg)	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1
Methylprednisolone	45mg/m ² da	Uống	1→5

- EPOCH

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Etoposid	50mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→4
Vincristin	0,4mg/m ² da	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1→4
Doxorubicin	10mg/m ² da	Truyền/tiêm tĩnh mạch	1→4
Cyclophosphamid	750mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	6
Methylprednisolone	60mg/m ² da	Uống	1→6

- CHOP-E

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamid	750mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Doxorubicin	50mg/m ² da	Truyền/tiêm tĩnh mạch	1
Vincristin	1,4mg/m ² da (max 2mg)	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1
Methylprednisolone	45mg/m ² da	Uống	1→5
Etoposid	100 mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1→3

- CHOP-Bleo

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cyclophosphamid	750mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1
Doxorubicin	50mg/m ² da	Truyền/tiêm tĩnh mạch	1
Vincristin	1,4mg/m ² da (max 2mg)	Tiêm/truyền tĩnh mạch	1,5
Methylprednisolone	45mg/m ² da	Uống	1→5
Bleomycin	10 đơn vị/m ² da	Truyền tĩnh mạch	1, 5

- DHAP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cisplatin	100mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch chậm trong 24 giờ	1
Cytarabine	2g/m ² da/12 giờ	Truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, 2 lần/ngày	2
Dexamethasone	40 mg	Uống hoặc truyền tĩnh mạch	1-4

- Dexamethasone nhỏ mắt trước và sau dùng cytarabine.

- Điều trị 3 đợt, mỗi đợt cách nhau 28 ngày.

- ESHAP

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Cisplatin	25mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch liên tục	1→4
Etoposid	40mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ	1→4
Cytarabine	2g/m ² da	Truyền tĩnh mạch trong 3 giờ	5

+ Dexamethasone nhỏ mắt trước và sau khi dùng cytarabine liều cao

+ Điều trị 3-6 đợt, mỗi đợt cách nhau 28 ngày.

- ICE

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Ifosfamide	5g/m ² da	Truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ	2
Etoposid	100mg/m ² da	Truyền tĩnh mạch trong 2 giờ	1→3
Carboplatin	AUC 5	Truyền tĩnh mạch trong 1 giờ	2

Điều trị 3 đợt, mỗi đợt cách nhau 14 ngày. Dùng mesna trước và sau truyền ifosfamid.

- **Chlorambucil:** 0,1-0,2mg/kg/ngày x 7-14 ngày, chu kỳ 28 ngày. Hoặc 0,4-0,6mg/kg mỗi 2 tuần có thể kết hợp với prednisolone.

- **Chú ý:**

+ Nếu u lympho không Hodgkin tế bào B có CD20+, thêm rituximab vào ngày 1 (48h) ở các phác đồ CHOP, CVP, EPOCH, CHOP-E, CHOP-Bleo, FC, ICE.

+ Các phác đồ gồm **CHOP, CVP, EPOCH, CHOP-E, CHOP-Bleo, FC** có thể dùng đến 9 đợt. Trong đó: 3 đợt đầu có thể dùng cách nhau từ 14-21 ngày; 3 đợt tiếp theo cách nhau 21-30 ngày. Khoảng cách giữa các đợt phụ thuộc vào lâm sàng, xét nghiệm.

+ Trì hoãn điều trị khi máu ngoại vi có số lượng bạch cầu đoạn trung tính < 1 G/L hoặc số lượng tiểu cầu < 100G/L.

4.6. Theo dõi sau điều trị

- Các trường hợp đặc biệt: Xuất hiện hạch to, sốt, gầy sút cân... phải tái khám ngay.

- Với nhóm tiến triển nhanh, tái khám 1 tháng/ lần trong năm đầu. Sau đó, 3 tháng/ lần trong năm thứ 2. Sau đó 6 tháng/ lần trong 3 năm tiếp và sau đó 1 năm/ lần.

- Với nhóm tiến triển chậm tái khám 3 tháng/ lần trong năm đầu. Sau đó, 4 tháng/ lần trong năm thứ 2, 6 tháng/ lần trong năm thứ 3. Sau đó 1 năm/ lần.

- Với mỗi lần tái khám:

+ Khám lâm sàng: Chú ý các triệu chứng lâm sàng, hạch to, gan to, lách to.

+ Xét nghiệm: Tổng phân tích tế bào máu, sinh hóa máu; CT bụng ngực hoặc PET, PET/CT mỗi 6 tháng trong 2 năm đầu, sau đó chụp khi có biểu hiện lâm sàng. Xét nghiệm tủy đồ ít nhất 2 năm/ lần. Làm lại sinh thiết khi có hạch to trở lại hoặc có tổn thương mới.

5. TIÊN LƯỢNG BỆNH

- Chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI)

+ Các yếu tố nguy cơ cao bao gồm: Tuổi > 60, giai đoạn bệnh III-IV, LDH cao hơn giá trị bình thường, ≥ 2 vị trí tổn thương ngoài hạch, tổng trạng (theo ECOG) ≥ 2 .

+ Nhóm nguy cơ thấp có ≤ 1 yếu tố; Nhóm nguy cơ trung bình thấp có 2 yếu tố; Nhóm nguy cơ trung bình - cao có 3 yếu tố; Nhóm nguy cơ cao có ≥ 4 yếu tố.

- Chỉ số tiên lượng đối với u lympho thể nang (FLIPI):

+ Các yếu tố nguy cơ cao bao gồm: Tuổi > 60, giai đoạn bệnh III/IV, Hgb < 120 G/L, số lượng hạch vùng > 4, LDH cao hơn giá trị bình thường.

+ Nhóm nguy cơ thấp có ≤ 1 yếu tố; Nhóm nguy cơ trung bình có 2 yếu tố; Nhóm nguy cơ cao có ≥ 3 yếu tố.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Trung Phần (2008), “U lympho ác tính”, *Tế bào gốc và bệnh lý tế bào gốc tạo máu*, Nhà xuất bản y học, Tr 358-374.
2. Nguyễn Anh Trí (2004), “Điều trị u lymph ác tính không Hodgkin”, *Điều trị các bệnh ác tính cơ quan tạo máu*, Nhà xuất bản y học. Tr 22-38.
3. *Non Hodgkin lymphoma* - NCCN guidelines 2.2013.
4. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 2008.
5. “Neoplastic lymphoid diseases”, *William hematology 8th - 2010*, chapter 92, 93, 94, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106.

11. LƠ XÊ MI KINH DÒNG LYMPHO

1. ĐẠI CƯƠNG

- Lơ xê mi kinh dòng lympho (Chronic Lymphocytic Leukemia - CLL) là bệnh lý tăng sinh lympho ác tính đặc trưng bởi sự tích lũy các tế bào lympho trưởng thành, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi, tủy xương và hạch.

- Tỷ lệ mắc lơ xê mi kinh dòng lympho dao động từ < 1 đến 5,5/100.000 người trên toàn Thế giới. Bệnh hay gặp ở người lớn tuổi, nam nhiều hơn nữ.

- Tiếp xúc lâu ngày với các hóa chất nông nghiệp, chất độc màu da cam và làm việc lâu dài trong môi trường điện từ trường cũng như nhiễm virus viêm gan C, Epstein-Barr virus có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- 25% người bệnh không có triệu chứng gì tại thời điểm chẩn đoán, mà thường được phát hiện một cách tình cờ bởi sự tăng tế bào lympho trong máu ngoại vi;

- Hạch to gặp ở 80% số người bệnh, phần lớn ở vùng cổ, thượng đòn và nách;

- Lách to xuất hiện ở 50% số người bệnh, lách to mức độ nhẹ đến vừa;

- Gan to ít gặp hơn, một số trường hợp dẫn đến suy giảm chức năng gan;

- Thâm nhiễm ngoài hạch là triệu chứng ít gặp;

- Thường có thiếu máu, nhưng xuất hiện muộn hơn và nặng dần;

- Xuất huyết do giảm số lượng tiểu cầu;

- Nhiễm trùng do suy giảm miễn dịch, giảm bạch cầu hạt trung tính.

2.2. Xét nghiệm

a. Máu ngoại vi

- Tăng số lượng tuyệt đối tế bào lympho trên 5 G/L, hình thái giống lympho trưởng thành trong máu ngoại vi, ngoài ra có thể có một số tế bào lympho kích thước lớn dạng tiền lympho nhưng không vượt quá 55% tổng số tế bào lympho;

- Nồng độ hemoglobin giảm, hồng cầu bình sắc, kích thước bình thường;

- Số lượng tiểu cầu lúc đầu có thể bình thường, về sau giảm dần;

- Bạch cầu hạt giảm nặng.

b. Tủy xương

Dòng lympho chiếm trên 30% các tế bào có nhân trong tủy xương. Các tế bào lympho xâm lấn một phần hoặc toàn bộ tổ chức tủy sinh máu.

c. Hạch

Tổ chức hạch bị phá hủy bởi các tế bào lympho nhỏ hình dạng giống như trong máu ngoại vi. Cấu trúc mô bệnh học tương tự như u lympho tế bào nhỏ độ ác tính thấp.

d. Xét nghiệm miễn dịch

- Các tế bào Lơ xê mi kinh dòng lympho thường dương tính mạnh với CD5, CD19, CD23; dương tính yếu với CD20, CD79b, immunoglobulin bề mặt và một trong hai loại chuỗi nhẹ kappa hoặc lambda; âm tính với CD10, CD103;

- Nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính ở những người bệnh có biểu hiện hoặc tiềm ẩn nguy cơ tan máu tự miễn;

- Có thể giảm nồng độ các globulin miễn dịch và suy giảm chức năng của tế bào T trong giai đoạn bệnh tiến triển;

- Điện di protein huyết thanh có thể gặp hình ảnh globulin miễn dịch đơn dòng (khoảng 5% người bệnh).

đ. Một số bất thường di truyền tế bào trong Lơ xê mi kinh dòng lympho

- Nhóm tiên lượng tốt: del 13q; đột biến gen Rb, Mir-15a, Mir-16-1;

- Nhóm tiên lượng xấu: trisomy 12q, del 11q, del 17p, del 6q; đột biến gen P53, ATM, mdm2.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

a. Chẩn đoán xác định

Theo tiêu chuẩn cập nhật (2008) của Viện ung thư Quốc gia Hoa Kỳ, chẩn đoán xác định CLL đòi hỏi đồng thời 2 tiêu chuẩn sau:

1. Số lượng tế bào lympho B trưởng thành, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi tăng trên 5 G/L, tỷ lệ prolymphocyte $\leq 55\%$;

2. Chứng minh được tính chất đơn dòng của lympho B trong máu ngoại vi bằng kỹ thuật flow cytometry: dương tính mạnh với CD5, CD19, CD23; dương tính yếu với CD20, CD79b, immunoglobulin bề mặt và kappa hoặc lambda.

b. Chẩn đoán giai đoạn

Giai đoạn theo Rai (1975)

Nguy cơ	Giai đoạn	Triệu chứng
Thấp	0	Tăng tế bào lympho
Trung bình	1	Tăng tế bào lympho và hạch to
	2	Tăng tế bào lympho và gan/lách to kèm theo hạch to hoặc không
Cao	3	Tăng tế bào lympho và Hb < 11 g/dL kèm theo gan, lách, hạch to hoặc không
	4	Tăng tế bào lympho và tiểu cầu < 100 G/L kèm theo gan, lách, hạch to hoặc không

Giai đoạn theo Binet (1981)

Giai đoạn	Triệu chứng
A	Hb \geq 10 g/dL, Tiểu cầu \geq 100 G/L, < 3 nhóm hạch to
B	Hb \geq 10 g/dL, Tiểu cầu \geq 100 G/L, \geq 3 nhóm hạch to
C	Hb < 10 g/dL hoặc Tiểu cầu < 100 G/L bất kể gan lách hạch to hay không

c. Chẩn đoán phân biệt

- U lympho tế bào nhỏ: Hạch to nhiều, lách to, tế bào lympho máu ngoại vi < 5 G/L, chẩn đoán xác định bằng sinh thiết và hóa mô miễn dịch tổ chức hạch;
- Tăng sinh lympho B đơn dòng: Tăng sinh lympho B máu ngoại vi nhưng < 5 G/L, không thiếu máu, không giảm tiểu cầu, hạch và lách không to;
- Lơ xê mi tế bào tiền lympho B: Tỷ lệ tế bào tiền lympho B > 55% ở máu ngoại vi và tủy xương, hình thái tế bào lớn hơn, non hơn, có thể có hạt nhân;
- Lơ xê mi tế bào tóc: Có tế bào “tóc” ở máu ngoại vi, CD5 âm tính, bạch cầu mono thường giảm;
- U lympho tế bào lympho-plasmo: Tế bào lympho máu ngoại vi có thể bình thường hoặc tăng ít, sinh thiết hạch thấy tế bào lympho-plasmo, CD5 và CD23 âm tính.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị đặc hiệu

- Với những người bệnh giai đoạn sớm, bệnh ổn định (Binet A, B và Rai 0, I, II không có biểu hiện tiến triển của bệnh) thì không cần thiết phải điều trị ngay, theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm 3 tháng một lần.
- Chỉ định điều trị hóa chất với những người bệnh giai đoạn Binet A, B và Rai 0, I, II có dấu hiệu bệnh tiến triển; Binet C và Rai III, IV.
- Biểu hiện tiến triển của bệnh gồm: Triệu chứng B, thiếu máu và giảm tiểu cầu do xâm lấn tủy xương, gan lách hạch to nhiều, thời gian tăng gấp đôi số lượng tế bào lympho dưới 6 tháng (với người bệnh có số lượng tế bào lympho > 30 G/L), tan máu và giảm tiểu cầu miễn dịch đáp ứng kém với corticoid.

a. Phác đồ cho người bệnh dưới 70 tuổi, chức năng tim gan thận bình thường

- FR (fludarabine + rituximab):
 - + Fludarabine 25mg/ m² da/ x 5 ngày (ngày 1, 2, 3, 4, 5);
 - + Rituximab 375mg/ m² da (ngày 0).
- FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab):
 - + Fludarabine 25mg/ m² da/ ngày x 3 ngày (ngày 1,2,3);
 - + Cyclophosphamide 250mg/ m² da/ ngày x 3 ngày (ngày 1,2,3);
 - + Rituximab 375mg/ m² da (ngày 0).

Lưu ý: các phác đồ trên có thể dùng tối đa đến 6 đợt (tùy theo đáp ứng của từng người bệnh). Khoảng cách giữa 2 đợt điều trị thường là 28 ngày.

b. Phác đồ cho người bệnh trên 70 tuổi

- Chlorambucil 2-4mg uống hàng ngày.
- Fludarabine 25mg/ngày + cyclophosphamide 250mg/ngày x 3 ngày.
- Bendamustine 70mg/ m² da x 2 ngày.

Lưu ý: khi một quyết định điều trị được đưa ra thì nên xác định rõ mục tiêu của đợt điều trị đó là gì (ví dụ để làm giảm số lượng bạch cầu lympho, hoặc để làm cho lách nhỏ lại...); sau khi giải quyết được mục tiêu đề ra thì nên tạm ngừng điều trị và chuyển sang uống duy trì chlorambucil 2 mg/ ngày.

3.2. Điều trị biến chứng

a. Tan máu tự miễn và giảm tiểu cầu miễn dịch do xuất hiện tự kháng thể

- Methylprednisolone: 2-4mg/ kg cân nặng/ ngày, giảm dần liều và dừng khi người bệnh không còn biểu hiện tan máu và giảm tiểu cầu miễn dịch;
- Rituximab truyền tĩnh mạch 375mg/ m² da / tuần x 4 tuần;
- Cắt lách nếu điều trị nội khoa không đáp ứng.

b. Điều trị nhiễm trùng do suy giảm miễn dịch

- Kháng sinh, chống nấm, kháng virus;
- Có thể dự phòng bằng truyền globulin miễn dịch.

4. TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ (theo International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia - 2008)

4.1. Đáp ứng hoàn toàn

Số lượng lymphoxit máu ngoại vi < 4 G/L; Không còn hạch to (kích thước > 1,5 cm); Không còn gan lách to; Không có triệu chứng B; Bạch cầu trung tính > 1,5 G/L; Hb > 110 G/L; Tiểu cầu > 100 G/L; Số lượng tế bào tủy trong giới hạn bình thường, dòng lympho giảm < 30% các tế bào có nhân trong tủy xương.

4.2. Đáp ứng một phần

Số lượng lymphoxit máu ngoại vi giảm > 50% so với trước điều trị; Kích thước hạch giảm > 50% so với trước điều trị; Kích thước gan lách giảm > 50% so với trước điều trị; Bạch cầu trung tính > 1,5 G/L; tiểu cầu > 100 G/L hoặc tăng > 50% so với trước; Huyết sắc tố > 110 G/L hoặc tăng > 50% so với trước điều trị; Dòng lympho xâm lấn tủy xương giảm tối thiểu 50% so với trước điều trị.

5. TIÊN LƯỢNG

Các yếu tố có giá trị tiên lượng trong Lơ xê mi kinh dòng lympho

Yếu tố tiên lượng tốt	Yếu tố tiên lượng xấu
Giai đoạn sớm theo Rai hoặc Binet	Giai đoạn muộn theo Rai hoặc Binet
Xâm lấn kiểu khe kẽ hoặc thành nốt của lympho B trong tủy xương	Xâm lấn kiểu lan tỏa của lympho B trong tủy xương
Thời gian tế bào lympho tăng gấp đôi > 12 tháng	Thời gian tế bào lympho tăng gấp đôi < 12 tháng
CD38 âm tính	CD38 dương tính
Đột biến các gen chuỗi nặng immunoglobulin	Không có đột biến các gen chuỗi nặng immunoglobulin
ZAP-70 âm tính	ZAP-70 dương tính
Del 13q14	Del 11q23
	Del 17p hoặc đột biến P53
	Tăng TNF- α , β 2 microglobulin, LDH

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. (2008), "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines". *Blood*; 111: 5446-5456.
2. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. (2008), "Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia". *N Engl J Med*; 359: 575-583.
3. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. (2010), "Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial". *Lancet*; 376: 1164-1174.
4. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P et al. (2010), "Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia". *J Clin Oncol*; 28: 1756-1765.
5. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A et al. (2009), "Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia". *J Clin Oncol*; 27: 4378-4384.

12. LƠ XÊ MI TẾ BÀO TÓC

1. ĐẠI CƯƠNG

- Lơ xê mi tế bào tóc (Hairy Cell Leukemia - HCL) là một bệnh ác tính của tế bào dòng lympho B.

- Lơ xê mi tế bào tóc mang hai đặc điểm nổi bật là lách to và giảm các dòng tế bào máu.

- Nguồn gốc tế bào: Lơ xê mi tế bào tóc có nguồn gốc từ lympho B với các kháng nguyên biệt hoá CD19, CD 20, CD22 và các Ig bề mặt, đặc biệt IgG3, IgA.

2. DỊCH TỄ HỌC VÀ NGUYÊN NHÂN

- HCL chiếm khoảng 2% Lơ xê mi ở người lớn. Tuổi mắc bệnh trung bình là 52 tuổi, tỷ lệ nam - nữ là 4,5:1.

- Nhiễm tia xạ, chất hóa học sử dụng trong nông nghiệp hoặc bụi gỗ, hay nhiễm trùng tăng bạch cầu đơn nhân có thể là yếu tố nguy cơ gây bệnh.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Tại thời điểm chẩn đoán, người bệnh thường chưa có các thay đổi rõ rệt. Một số người bệnh được chẩn đoán do tình cờ xét nghiệm máu hoặc đi khám một bệnh khác. Triệu chứng lâm sàng điển hình của người bệnh Lơ xê mi tế bào tóc gồm có:

- Thiếu máu (gặp ở 25% người bệnh).

- Nhiễm trùng: Chủ yếu là nhiễm trùng cơ hội.

- Lách to gặp ở 80% người bệnh, khoảng 60% trường hợp lách to độ II, độ III.

- Gan to (gặp ở 20% người bệnh).

- Hạch to chỉ có ở 10% người bệnh Lơ xê mi tế bào tóc, chủ yếu là các hạch ở sâu (trung thất và ổ bụng).

3.2. Cận lâm sàng

- Giảm các dòng tế bào máu: khoảng 50% người bệnh giảm cả 3 dòng, các người bệnh còn lại có biểu hiện giảm 1 hoặc 2 dòng tế bào máu. Chủ yếu gặp người bệnh Lơ xê mi tế bào tóc giảm bạch cầu, chỉ 10% người bệnh có tăng bạch cầu, thường ở mức 10 - 20 G/L. Giảm bạch cầu mono là thường gặp, nếu được chú ý sẽ rất có giá trị cho chẩn đoán.

- Có tế bào tóc ở máu ngoại vi xuất hiện ở 90% các trường hợp với đặc điểm: Tế bào kích thước bằng hoặc gấp 2 lần lympho trưởng thành, nguyên sinh chất bắt màu kiềm nhạt, có các sợi nguyên sinh chất tỏa ra xung quanh gợi hình ảnh “sợi tóc”, nhân có các hạt nhân rõ. Ở một vài người bệnh, chỉ có thể phát hiện thấy tế bào tóc khi tìm rất kỹ trên tiêu bản nhuộm Giemsa.

- Tăng nồng độ các cytokin đặc biệt là TNF- α .

- Xét nghiệm tuỷ xương:

+ Tuỷ đồ: Thường rất khó hút được dịch tuỷ. Trên tiêu bản tuỷ có thể thấy tế bào “tóc” tăng sinh lẫn át các dòng tế bào khác và tế bào mỡ, tế bào càng trưởng thành thì “tóc” càng rõ. Đôi khi gặp thể giảm sinh tuỷ.

+ Sinh thiết tuỷ xương: Tuỷ thường giàu tế bào, tăng sinh tế bào tóc lan tỏa hoặc tập trung thành từng cụm lẫn giữa các khoang sinh máu. Các tế bào sinh máu khác như hồng cầu, bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu giảm sinh. Khoảng 10-20% người bệnh giảm mật độ tế bào tuỷ. Đôi khi gặp tuỷ mỡ hóa gần như hoàn toàn, xen kẽ là các tế bào tóc.

- Hoá học tế bào và hóa mô miễn dịch: Hầu hết các tế bào dương tính với acid phosphate kháng tartrate (Tartrate-resistant acid phosphate - TRAP), CD20, DBA.44; dương tính đồng thời 2 marker TRAP và DBA.44 có độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán.

- Sử dụng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (Flow Cytometry), người ta thấy tế bào tóc dương tính mạnh với các marker: CD45, CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25, CD103, CD123; âm tính với CD5 và CD23.

- Bất thường nhiễm sắc thể gặp khoảng 2/3 số người bệnh Lơ xê mi tế bào tóc. Các nhiễm sắc thể hay bị tổn thương bao gồm: 1, 2, 5, 6, 11, 14, 19 và 20.

- Đột biến gen BRAF V600E rất đặc hiệu cho chẩn đoán, gặp ở hầu hết người bệnh Lơ xê mi tế bào tóc (~ 95%) và có thể được phát hiện bằng kỹ thuật giải trình tự.

- Các xét nghiệm khác như tăng men gan (19%), tăng ure máu (27%), tăng gammaglobulin đa dòng (18%). Giảm gammaglobulin máu hiếm gặp.

3.3. Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng: Lách to, thiếu máu, nhiễm trùng cơ hội.

- Xét nghiệm:

+ Giảm 3 dòng tế bào máu;

+ Tuỷ: Giàu tế bào, chủ yếu tế bào tóc;

+ Xếp loại miễn dịch: Dương tính với CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25, CD103, CD123;

+ Hóa mô miễn dịch: Dương tính với CD20, TRAP, DBA.44.

3.4. Biến thể của Lơ xê mi tế bào tóc

Tỷ lệ gặp khoảng 10% tổng số ca bệnh Lơ xê mi tế bào tóc. Đặc điểm có tăng số lượng bạch cầu, không có hiện tượng giảm bạch cầu mono, dịch tuỷ dễ hút hơn; đáp ứng với điều trị kém hơn so với Lơ xê mi tế bào tóc thể thông thường.

3.5. Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt Lơ xê mi tế bào tóc với những bệnh tăng sinh lympho B có lách to.

Bệnh	Đặc điểm miễn dịch	Triệu chứng khác
Lơ xê mi tế bào tóc	CD11c (+), CD25 (+), CD103 (+), CD123 (+), CD20 (+)	Thường gặp giảm bạch cầu mono.
Lơ xê mi tế bào tóc biến thể	CD11c (+), CD103 (+), CD25 (-)	Tăng bạch cầu, không gặp giảm bạch cầu mono.
U lympho vùng vỏ lách	CD11c (+), CD25 (+), CD24 (+), CD79b (+)	Bạch cầu không tăng, không có “tóc”.
Lơ xê mi kinh dòng lympho	CD5 (+), CD19 (+), CD23 (+)	Tăng bạch cầu lympho, nhưng không có “tóc”.
Lơ xê mi tế bào tiền lympho B	CD19 (+), FMC7 (+), CD79b (+), CD20 (+), CD22 (+)	Tăng bạch cầu lympho, nhưng không có “tóc”.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

Tiến triển tự nhiên của Lơ xê mi tế bào tóc thường kéo dài một vài năm. Mục đích của điều trị nhằm đạt được và duy trì ổn định tình trạng lui bệnh. Chỉ định điều trị khi có biểu hiện sau:

- Triệu chứng toàn thân: Sốt, ra mồ hôi đêm, mệt nhiều;
- Lách to nhiều và đau, hạch to;
- Nhiễm trùng tái diễn;
- Thiếu máu: Hb < 120G/L;
- Giảm tiểu cầu (< 100G/L);
- Giảm bạch cầu hạt (< 1G/L).

4.2. Điều trị cụ thể

a. Các hóa chất thuộc nhóm purin

- **Pentostatin** (2'-Deoxycoformycin):

+ 4 mg/m² da, truyền tĩnh mạch 2 lần mỗi tuần.

+ Có thể điều trị từ 6 đến 12 đợt, tùy theo đáp ứng của người bệnh.

+ Hạn chế sử dụng pentostatin nếu người bệnh suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút. Lưu ý bù dịch đủ (khoảng 1,5 lít/ ngày).

- **Cladribine** (2-Chlorodeoxyadenosine) truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da:

+ 0,14 mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ x 5 ngày (1, 2, 3, 4, 5).

+ 0,14 mg/kg/ngày, tiêm dưới da x 5 ngày (1, 2, 3, 4, 5).

+ Lặp lại liệu trình điều trị sau 6 tháng nếu chưa đạt được đáp ứng hoàn toàn.

Tuy nhiên, nên hạn chế sử dụng cladribine trong trường hợp bệnh nặng đe dọa tính mạng hoặc nhiễm trùng mạn tính.

Trong trường hợp người bệnh điều trị với pentostatin hoặc cladribine cần truyền chế phẩm máu, nên chiếu xạ túi máu trước khi truyền nhằm tránh bệnh ghép chống chủ do truyền máu.

Khi số lượng bạch cầu lympho dưới 1 G/L, cần điều trị dự phòng:

- Acyclovir 600 mg/ngày để tránh tái hoạt virus Herpes;
- Co-trimoxazole 960 mg x 3 lần/tuần để phòng pneumocystis carini.

b. Rituximab

- Chỉ định cho những người bệnh thất bại với pentostatin hoặc cladribine đơn thuần.

- Cách dùng: 375 mg/m² truyền tĩnh mạch mỗi tuần 1 lần, liệu trình từ 6 đến 8 tuần liên tục. Có thể dùng Rituximab đơn độc hoặc phối hợp với nhóm purin còn lại (chưa được dùng trước đó).

c. Interferon alpha (INF- α)

- Liều dùng 3 triệu đơn vị mỗi ngày cho đến khi đáp ứng ở mức tốt nhất có thể, sau đó chuyển sang duy trì 3 triệu đơn vị/ ngày x 3 lần/ tuần.

d. Cắt lách

- Khi lách quá to và tình trạng xâm lấn tủy xương mức độ ít.

4.3. Điều trị tái phát với người bệnh đã dùng hóa chất nhóm purin

- Nếu người bệnh tái phát sớm (dưới 1 năm): Điều trị với thuốc còn lại (cladribine nếu trước đó đã dùng pentostatin và ngược lại).

- Nếu tái phát muộn (sau 1 năm): Điều trị lại với thuốc ban đầu.

- Nên phối hợp với rituximab.

4.4. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng

- Đáp ứng hoàn toàn: Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi trở về bình thường (Hb > 12g/dL, bạch cầu hạt trung tính > 1,5 G/L, tiểu cầu > 100 G/L), không còn tế bào tủy ở máu ngoại vi và tủy xương, gan lách không to, không có triệu chứng toàn thân liên quan đến bệnh.

- Đáp ứng một phần: Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi trở về bình thường (Hb > 12g/dL, bạch cầu hạt trung tính > 1,5 G/L, tiểu cầu > 100 G/L), không còn tế bào tủy ở máu ngoại vi, giảm ít nhất 50% tỷ lệ tế bào tủy trong tủy xương và kích thước gan, lách so với trước điều trị

5. TIÊN LƯỢNG

Tỷ lệ sống sau 5 năm cao hơn 85%. Một nghiên cứu của Flinn và cộng sự điều trị với pentostatin cho biết tỷ lệ sống sau 5 năm là 90% và sau 10 năm là 81%. Nguyên nhân gây tử vong cao nhất là nhiễm trùng và các bệnh ác tính thứ phát. Đối với Cladribine, tỷ lệ sống sau 9 năm đạt đến 97%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. (2009), "Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*; 145 (6): 733-740
2. Falini B, Tiacci E, Liso A, et al. (2004), "Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1)". *Lancet*; 363 (9424): 1869-1870
3. Habermann TM. (2006), "Splenectomy, interferon, and treatments of historical interest in hairy cell leukemia". *Hematol Oncol Clin North Am*; 20 (5): 1075-1086
4. Matutes E. (2006), "Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia". *Hematol Oncol Clin North Am*; 20 (5): 1051-1063.
5. Golomb HM. (2008), "Hairy cell leukemia: treatment successes in the past 25 years". *J Clin Oncol*; 26 (16): 2607-2609.

13. BỆNH LƠ XÊ MI TẾ BÀO DÒNG PLASMO

1. ĐẠI CƯƠNG

Lơ xê mi tế bào dòng plasmô (plasma cell leukemia - PCL) là bệnh tăng sinh ác tính của dòng plasmô. Trong máu ngoại vi xuất hiện tế bào dòng plasmô với tỷ lệ > 20%, hoặc số lượng tuyệt đối > 2 G/l.

2. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán xác định: tiêu chuẩn chẩn đoán PCL theo International Myeloma Working Group 2003: Có > 20% tế bào dòng plasmô hoặc > 2G/l tế bào dòng plasmô trong máu ngoại vi.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị ban đầu

- Điều trị ban đầu được chỉ định cho tất cả các người bệnh.

- Phác đồ phối hợp thuốc, trong đó thuốc chính là bortezomib, như: **VTD, VCD, PAD, VTD-PAC, HyperCVAD-VTD.**

- Số đợt điều trị ban đầu chưa có khuyến cáo cụ thể. Kết quả điều trị ban đầu phải đạt được tối thiểu là đáp ứng một phần mới quyết định điều trị tiếp theo.

Một số phác đồ cụ thể:

a. VTD

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Bortezomid	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hoặc tiêm TM.	1, 4, 8, 11 trong 4 đợt đầu và 1, 8, 15 và 22 trong 4 đợt tiếp.
Thalidomide	100-200 mg/ngày	Uống	1→21
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1→4

b. VCD:

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày
Bortezomid	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hoặc tiêm TM.	1, 4, 8, 11 trong 4 đợt đầu và 1, 8, 15 và 22 trong 4 đợt tiếp.
Cyclophosphomide	300 mg/ m ²	Truyền TM	1, 4, 8, 15, 22
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1, 4, 8, 15, 22

c. PAD:

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Bortezomid	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hoặc tiêm TM	1, 4, 8, 11 trong 4 đợt đầu và 1, 8, 15 và 22 trong 4 đợt tiếp.
Doxorubicin	10 mg/m ²	Truyền TM	1→4
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1→4

d. VRD:

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Bortezomid	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hoặc tiêm TM	1, 4, 8, 11 trong 4 đợt đầu và 1, 8, 15 và 22 trong 4 đợt tiếp.
Lenalidomide	25 mg/m ²	Uống	1→21
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1, 8, 15, 22

Lưu ý: khoảng cách tối thiểu giữa 2 liều bortezomib là 72 giờ. Điều chỉnh liều các thuốc đối với bệnh lớn tuổi, có suy thận.

Bảng 1: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị của lơ xê mi tế bào dòng plasmô (được kết hợp từ tiêu chuẩn đáp ứng của lơ xê mi cấp và Đa u tủy xương).

Mức độ đáp ứng	Tiêu chuẩn tủy xương	Tiêu chuẩn máu ngoại vi	Tiêu chuẩn huyết thanh	Tiêu chuẩn khác
Đáp ứng hoàn toàn triệt để	Tế bào plasmô trong tủy xương: < 5%. Không phát hiện tế bào plasmô ác tính bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (flowcytometry).	Không có tế bào plasmô trong máu ngoại vi.	Điện di miễn dịch cố định huyết thanh và nước tiểu: âm tính. Tỷ lệ kappa/lambda tự do trong giới hạn bình thường.	Không có u plasmô phần mềm.
Đáp ứng hoàn toàn	Tế bào plasmô trong tủy xương: < 5%.	Không có tế bào plasmô trong máu ngoại vi.	Điện di miễn dịch cố định huyết thanh và nước tiểu: âm tính.	Không có u plasmô phần mềm.
Đáp ứng một phần rất tốt	Tế bào dòng plasmô trong tủy xương: < 5%.	Không có tế bào plasmô trong máu ngoại vi.	Ig đơn dòng giảm ≥ 90%, protein niệu < 100mg/24h.	Không có u plasmô phần mềm.
Đáp ứng một phần	Tế bào dòng plasmô trong tủy xương: 5-25%.	Tế bào dòng plasmô: 1-5%	Ig đơn dòng giảm ≥ 50%, protein niệu < 200mg/24h hoặc giảm ≥ 90%.	Kích thước khối u plasmô phần mềm giảm ≥ 50%.

Mức độ đáp ứng	Tiêu chuẩn tủy xương	Tiêu chuẩn máu ngoại vi	Tiêu chuẩn huyết thanh	Tiêu chuẩn khác
Không đáp ứng	Không gặp bất cứ tiêu chuẩn nào của đáp ứng một phần và tiêu chuẩn của bệnh tiến triển.			
Bệnh tiến triển	Tăng > 25% tế bào dòng plasmô trong tủy hoặc tăng số lượng tuyệt đối \geq 10%.	Tăng > 5% số lượng tuyệt đối tế bào dòng plasmô.	Tăng > 25% Ig đơn dòng với số lượng tuyệt đối \geq 5g/l, tăng > 25% protein niệu 24h với số lượng tuyệt đối \geq 200mg/24h.	Tăng canxi huyết thanh, tăng tiêu hủy xương, tăng kích thước khối u phần mềm.
Bệnh tái phát	Tăng > 10% tế bào dòng plasmô.	Xuất hiện tế bào plasmô dù ở mức độ nào.	Xuất hiện Ig đơn dòng trong huyết thanh hoặc nước tiểu.	Có thâm nhiễm u plasmô ở phần mềm.

3.2. Ghép tế bào gốc: Chỉ định sau điều trị ban đầu đạt được tối thiểu là đáp ứng một phần. Ghép tế bào gốc đồng loại đối với người bệnh < 45 tuổi hoặc ghép tế bào gốc tự thân đối với người bệnh < 65 tuổi.

3.3. Điều trị củng cố: Chỉ định sau điều trị ban đầu đạt tối thiểu đáp ứng một phần hoặc sau ghép tế bào gốc. Sử dụng phác đồ kết hợp **VTD, RVD**. Điều trị 2 đợt.

3.4. Điều trị duy trì: Chỉ định sau điều trị củng cố đạt kết quả tối thiểu là đáp ứng một phần. Sử dụng Bortezomib liều 1,3mg/m² da mỗi 2 tuần hoặc kết hợp với Lenalidomide (Revlimid) liều 10mg/ngày, ngày 1-21 mỗi 28 ngày hoặc uống liên tục.

Nếu sau mỗi đợt điều trị mà không đáp ứng thì xem xét thay đổi phác đồ, kết hợp thêm thuốc.

3.5. Điều trị hỗ trợ: Bao gồm điều trị dự phòng nhiễm trùng, điều trị nhiễm trùng, điều trị hội chứng tiêu khối u, điều trị tăng canxi máu, điều trị ức chế hủy xương, điều trị thiếu máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. C Fernández de Larea. “Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirement, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group”. 2013. *Leukemia*, 1-12.
2. Kennet C. Anderson et al. “How I treat plasma cell leukemia”. *Blood* September 20.2012 vol.120 no. 12 2376- 2389.
3. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121(5): 749-757.
4. NCCN guidelines version 2.2014 – Multiple Myeloma.
5. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al, 2013. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 1–12.
6. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV and San Miguel JF, 2013. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*, 121(6): 884-892.

14. U PLASMO ĐƠN ĐỘC

1. ĐẠI CƯƠNG

U plasmô đơn độc (solitary plasmacytoma: SP) là bệnh tăng sinh đơn dòng tế bào plasmô ngoài tủy. Bao gồm: U plasmô đơn độc tại xương và U plasmô đơn độc tại mô mềm.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng:

- U tại xương thường là xương sọ, xương ức, xương sườn.
- U tại mô mềm: thường tại vùng đầu và cổ, sau đó là tại đường hô hấp trên và dạ dày, ruột.

2.2. Cận lâm sàng:

- Xét nghiệm mô bệnh học tổ chức khối u: xác định sự xâm lấn của tế bào plasmô.
- Xét nghiệm tủy xương: chọc hút tủy xương và sinh thiết là những xét nghiệm cần thiết để đánh giá tỷ lệ tế bào dòng plasma trong tủy
- Điện di protein huyết thanh và nước tiểu: phát hiện protein đơn dòng; điện di miễn dịch phát hiện thành phần đơn dòng của các chuỗi nặng và nhẹ.
- Chẩn đoán hình ảnh: Chụp Xquang xương (cột sống, xương chậu, xương sọ, xương sườn...): đánh giá các tổn thương tiêu xương, kích thước khối u. Chụp cộng hưởng từ hoặc chụp cắt lớp vi tính đặc biệt là chụp xạ hình xương hoặc PET CT-scan để đánh giá tổn thương và kích thước khối u tại cột sống.
- Xét nghiệm sinh hoá: protid máu toàn phần, albumin, globulin, β 2-microglobulin, creatinine và canxi huyết thanh. Định lượng globulin miễn dịch IgG, IgA, IgM và đo chuỗi nhẹ tự do (free light-chain: FLC) trong huyết thanh: để tiên lượng và theo dõi quá trình tiến triển của bệnh.
- Xét nghiệm di truyền- sinh học phân tử: Tùy từng thể bệnh mà có chỉ định xét nghiệm hợp lý.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Bảng 1: Tiêu chuẩn chẩn đoán và xếp loại theo IMWG (International Myeloma Working Group 2003)

Chẩn đoán	Tiêu chuẩn
U plasmô đơn độc tại xương	<ul style="list-style-type: none">- Không có hay có sự hiện diện với tỷ lệ nhỏ protein đơn dòng trong huyết thanh và/hay trong nước tiểu.- U plasmô tại một vị trí ở xương.- Mô học tủy xương không phù hợp với tiêu chuẩn Đa u tủy xương.-Thăm dò bộ xương trong giới hạn bình thường.-Không có tổn thương cơ quan đích.

Chẩn đoán	Tiêu chuẩn
U plasmô đơn độc tại mô mềm	<ul style="list-style-type: none"> - Không có hay có sự hiện diện với tỷ lệ nhỏ protein đơn dòng trong huyết thanh và/hay trong nước tiểu - U plasmô tại mô mềm. - Mô học tủy xương không phù hợp với tiêu chuẩn Đa u tủy xương. - Thăm dò bộ xương trong giới hạn bình thường. - Không có tổn thương cơ quan đích.
U plasmô nhiều vị trí	<ul style="list-style-type: none"> - Không có hay có sự hiện diện với tỷ lệ nhỏ protein đơn dòng trong huyết thanh và/hay trong nước tiểu. - Xuất hiện u plasmô ở nhiều vị trí; hoặc xuất hiện đồng thời ở xương và ở mô mềm. - Mô học tủy xương không phù hợp với tiêu chuẩn Đa u tủy xương.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Xạ trị

- Xạ trị là phương pháp điều trị chuẩn đối với U plasmô đơn độc.
- Xạ trị kết hợp với hóa trị.

Bảng 2. Liệu tia xạ.

Kích thước khối u	Liệu tia xạ	Số đợt tia xạ
<5cm	40Gy	20
>5cm	50Gy	25

3.2. Phẫu thuật:

- Phẫu thuật bóc khối u để làm chẩn đoán mô bệnh học hoặc để giải phóng
- Phẫu thuật kết hợp với xạ trị, phẫu thuật kết hợp với hóa trị.

3.3. Hoá trị:

- Chỉ định: Người bệnh không đáp ứng với xạ trị; kết hợp cùng xạ trị khi kích thước khối u > 5cm, khối u có độ ác tính cao; người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao mục 4).

Một số phác đồ điều trị tấn công cụ thể:

a. VD (Điều trị 8 đợt).

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Bortezomid	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hoặc tiêm TM	1, 4, 8, 11 trong 4 đợt đầu và 1, 8, 15 và 22 trong 4 đợt tiếp.
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1 → 4 và 9 → 12

b. VTD (Điều trị 8 đợt).

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Bortezomid	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hoặc tiêm TM.	1, 4, 8, 11 trong 4 đợt đầu và 1, 8, 15 và 22 trong 4 đợt tiếp.
Thalidomide	100-200 mg/ngày	Uống	1 → 21
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1 → 4 và 9 → 12

c. VCD (Điều trị 8 đợt).

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Bortezomid	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hoặc tiêm TM	1, 4, 8, 11 trong 4 đợt đầu và 1, 8, 15 và 22 trong 4 đợt tiếp.
Cyclophosphamide	300 mg/ngày	Truyền TM	1, 8, 15, 22
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1, 8, 15, 22

d. PAD (Điều trị 8 đợt).

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Bortezomid	1,3 mg/m ²	Tiêm dưới da hoặc tiêm TM	1, 4, 8, 11 trong 4 đợt đầu và 1, 8, 15 và 22 trong 4 đợt tiếp.
Doxorubicin	10 mg/m ²	Truyền TM	1 → 4
Dexamethasone	40 mg/ngày	Truyền TM	1 → 4

*** Lưu ý tác dụng phụ của các thuốc mới:**

- *Bortezomib*: Tùy thuộc vào biến chứng của Bortezomib có thể thay đổi tiêm tuần 2 lần sang mỗi tuần một lần hoặc chuyển từ tiêm tĩnh mạch sang tiêm dưới da.

- Thalidomide và lenalidomide gây tắc mạch, nên dự phòng bằng aspirin, heparin trọng lượng phân tử thấp hay coumarin nếu người bệnh ở nhóm nguy cơ cao tắc tĩnh mạch sâu.

4. TIẾN TRIỂN VÀ TIÊN LƯỢNG

Bảng 3: Phân nhóm nguy cơ

Chỉ số	Nhóm nguy cơ	Tỷ lệ tiến triển thành Đa u tủy xương sau 5 năm
Tỷ lệ chuỗi nhẹ tự do kappa/lambda huyết thanh trong giới hạn bình thường*. Protein đơn dòng < 5 g/l.	Thấp	13%
Có một trong hai giá trị trên bất thường.	Trung bình	26%
Tỷ lệ chuỗi nhẹ tự do kappa/lambda huyết thanh bất thường*. Protein đơn dòng >5 g/l.	Cao	62%

*Tỷ lệ chuỗi nhẹ tự do kappa/lambda bình thường: 0.26-1.65.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sevil Kilciksiz. “A Review for Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma”. 2012. The Scientific World Journal ID 895765;
2. M. Hughes. “Guidelines on the diagnosis and management of solitary of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: update 2009”. Group of UKMF Guidelines working group.
3. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *B Br J Haematol.* 2003; 121(5): 749-757.
4. NCCN guidelines version 2.2014 – Multiple Myeloma.
5. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al, 2013. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 1-12.

15. HỘI CHỨNG RỐI LOẠN SINH TỬY

1. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng rối loạn sinh tủy (Myelodysplastic Syndrome - MDS) là một nhóm các bệnh lý sinh máu có đặc điểm: Tủy sinh máu không hiệu lực; tế bào máu sinh ra có sự bất thường về hình thái và chức năng; bệnh tiến triển âm ỉ, dai dẳng và thường kết thúc bằng một lơ xê mi cấp nên còn gọi là tiền lơ xê mi (pre-leukemia).

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng: hội chứng thiếu máu, hội chứng nhiễm trùng, hội chứng xuất huyết, có thể gặp gan lách to.

2.2. Cận lâm sàng: các dòng tế bào máu có thể hiện tổn thương về mặt chất lượng với các mức độ khác nhau.

a. Máu ngoại vi: thiếu máu bình sắc, có thể gặp hồng cầu non ra máu ngoại vi. Bạch cầu hạt có thể bình thường, tăng hoặc giảm, giảm, mất hạt đặc hiệu, có hình ảnh nhân bị đứt đoạn, hoặc tăng hạt đặc hiệu hoặc tăng đoạn, có thể xuất hiện tế bào non ác tính (blast). Tiểu cầu có thể tăng, giảm hoặc bình thường, bất thường hay gặp nhất là tiểu cầu có kích thước to (tiểu cầu khổng lồ).

b. Tủy đồ:

- Dòng hồng cầu thường gặp tăng sinh, gặp hồng cầu non đủ các lứa tuổi, các hồng cầu non có nhân chấm, hoặc hồng cầu non ít tạo hemoglobin. Có thể tăng tiền nguyên hồng cầu nhưng ít gặp các cụm, các đảo hồng cầu non bình thường. Có thể gặp nguyên hồng cầu nhiều nhân, nhân có vệ tinh thấy ở giai đoạn đa sắc và ưa acid, bào tương có hóc hoặc ít tạo huyết sắc tố. Nhuộm hồng cầu sắt (nhuộm Perls) có thể phát hiện được sideroblast vòng (là một tiêu chuẩn trong xếp thể bệnh của hội chứng rối loạn sinh tủy).

- Dòng bạch cầu hạt: thường có tăng bạch cầu dòng hạt và dòng mono, giảm hoặc mất hạt đặc hiệu, tế bào méo mó, nứt vỡ, có vệ tinh, xuất hiện tế bào một nhân của bạch cầu đoạn trung tính, bất thường kiểu Pelger Huët. Có thể gặp tăng tế bào tiền tủy bào và tủy bào. Tế bào blast bao giờ cũng gặp nhưng tỷ lệ gần như bình thường (dưới 2%), nhưng có thể gặp tăng cao, đến xấp xỉ 20%, ở thể có tăng quá mức tế bào blast.

- Tiểu cầu: gặp mẫu tiểu cầu còi cọc, không chia thùy hoặc hai thùy, nhiều múi hoặc ít múi.

c. Sinh thiết tủy xương: rất có giá trị trong việc chẩn đoán sớm khi bệnh chuyển thành lơ xê mi cấp. Phát hiện thấy khu trú bất thường của các tế bào đầu dòng chưa trưởng thành (ALIP: Abnormal localization of immature precursors). Khi gặp ALIP thì tiên lượng bệnh dễ chuyển thành lơ xê mi cấp. Có thể có tăng sinh xơ gặp ở thể ít blast.

d. Đặc điểm tế bào di truyền: mất NST: 5, 7, 20; thêm NST: 8, 21; mất đoạn nhánh dài NST: 5, 7, 20, (trong đó mất nhánh dài NST số 5 đã được sử dụng để xếp loại bệnh); chuyển đoạn: t(1; 3); (p36; q21); t(1; 7); (p11; q11); t(2; 11); (p21; q23). Không gặp tổn thương đặc hiệu của lơ xê mi dòng tủy: t(8; 21); t(15; 17), inv.(16).

đ. Xét nghiệm sinh học phân tử: Tùy từng thể bệnh mà có chỉ định xét nghiệm hợp lý.

2.3. Chẩn đoán

a. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng rối loạn sinh tủy: (bảng xếp loại mục 3).

b. Chẩn đoán phân biệt Hội chứng rối loạn sinh tủy với: Hội chứng tăng sinh tủy, suy giảm tủy xương, thiếu máu hồng cầu to do thiếu axit folic và vitamin B12, thiếu máu có sideroblast bẩm sinh.

3. Xếp loại thể bệnh hội chứng rối loạn sinh tủy: tùy khả năng thực hiện một số xét nghiệm của cơ sở y tế mà lựa chọn cách xếp loại cho phù hợp.

a. Xếp loại theo FAB (1982)

Nhóm	Blast máu	Blast tủy	Nguyên hồng cầu sắt vòng	Monoxit máu ngoại vi	Rối loạn hồng cầu	Rối loạn dòng bạch cầu	Rối loạn dòng tiểu cầu
TMDD* (Refractory anemia = R.A)	< 1%	< 5%	< 15%	< 1G/L	++	+	+
TMDD có Sideroblast vòng (R.A. With ring sideroblast = RARS)	< 1%	< 5%	> 15%	< 1G/L	++	+ / -	+ / -
TMDD có tăng quá mức tế bào blast (R.A. With excess of blast = RAEB)	< 5%	5-20%	Thay đổi	< 1G/L	++	++	++
TMDD có tăng quá mức tế bào blast đang chuyển cấp (RAEB in transformation = RAEB-t)	> 5%	21- <30%	Thay đổi	Thay đổi	++	++	++
Lơ xê mi Myelo - Mono kinh (Chronic Myelo - Monoleukemia = CMML)	< 5%	5-20%	Thay đổi	≥ 1G/L	+/-	+/-	+/-

* TMDD: Thiếu máu dai dẳng.

b. Xếp loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) 2001

TT	Thể bệnh	Máu ngoại vi	Tủy xương
1	Thiếu máu dai dẳng (Refractory anemia: RA)	Thiếu máu. Không có blasts.	- Chỉ rối loạn dòng hồng cầu. - Blasts < 5% - Nguyên hồng cầu sắt vòng < 15%
2	Thiếu máu dai dẳng tăng nguyên hồng cầu sắt vòng (Refractory anemia with ringed sideroblasts: RARS)	Thiếu máu. Không có blasts.	- Chỉ rối loạn dòng hồng cầu - Nguyên hồng cầu sắt vòng ≥ 15% - Blasts < 5%
3	Giảm tế bào dai dẳng có rối loạn nhiều dòng tế bào (Refractory cytopenia with multilineage dysplastic: RCMD)	Giảm tế bào (2 hoặc 3 dòng). Không có hoặc hiếm gặp blasts. Không thấy thể Auer Monocytes < 1G/L.	- Rối loạn ≥ 10% tế bào của ít nhất 2 dòng tế bào tủy. - Blasts tủy < 5% - Không thấy thể Auer - Nguyên hồng cầu sắt vòng < 15%
4	Giảm tế bào dai dẳng có rối loạn nhiều dòng tế bào và tăng nguyên HC sắt vòng (Refractory cytopenia with multilineage dysplastic and ringed sideroblasts: RCMD - RS)	Giảm tế bào (2 hoặc 3 dòng) Không có hoặc hiếm gặp blasts. Không thấy thể Auer Monocytes < 1G/L.	- Rối loạn ≥ 10% tế bào của ít nhất 2 dòng tế bào tủy. - Blasts tủy < 5% - Nguyên hồng cầu sắt vòng ≥ 15% - Không thấy thể Auer.
5	Thiếu máu dai dẳng có tăng quá mức blast - 1 (Refractory anemia with excess blasts1: RAEB - 1)	Giảm tế bào Blasts < 5% Monocytes < 1G/L.	- Rối loạn một dòng hay nhiều dòng tế bào tủy. - Blasts 5% đến 9%. - Không thấy thể Auer.
6	Thiếu máu dai dẳng có tăng quá mức blast - 2 (Refractory anemia with excess blasts2: RAEB - 2)	Giảm tế bào Blasts 5% đến 19% Có khi thấy thể Auer Monocytes < 1G/L.	- Rối loạn một dòng hay nhiều dòng tế bào tủy. - Blasts 10% đến 19%. - Có khi thấy thể Auer.
7	Hội chứng rối loạn sinh tủy không xếp loại (Myelodysplastic syndrome unclassified: MDS - U)	Giảm tế bào Không có hoặc hiếm gặp blast. Không thấy thể Auer	- Chỉ rối loạn dòng bạch cầu hạt hoặc mẫu tiểu cầu. - Blasts < 5%. - Không thấy thể Auer.

TT	Thể bệnh	Máu ngoại vi	Tủy xương
8	Hội chứng rối loạn sinh tủy có kết hợp mất nhánh dài nhiễm sắc thể số 5(del 5q) (MDS associated with isolated del(5q))	Thiếu máu. Blasts < 5%. Tiểu cầu bình thường hoặc tăng.	- Máu tiểu cầu bình thường hoặc tăng, giảm chia thùy. - Blast < 5% - Không thấy thể Auer. - del (5q) đơn độc.

c. Xếp loại của Tổ chức y tế thế giới (WHO) 2008

Nhóm	Thể bệnh	Các yếu tố về tủy xương
1	Giảm tế bào dai dẳng loạn sản đơn dòng bao gồm: thiếu máu dai dẳng, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu (Refractory cytopenias with unilineage dysplasia: RCUD)	≥ 10% tế bào một dòng bị rối loạn < 5% blast < 15% nguyên hồng cầu sắt vòng (RS)
2	Thiếu máu dai dẳng tăng nguyên hồng cầu sắt vòng (Refractory anemia with ringed sideroblasts: RARS)	< 5% blast ≥ 15% RS
3	Giảm tế bào dai dẳng có rối loạn nhiều dòng tế bào (Refractory cytopenia with multilineage dysplastic: RCMD)	≥ 10% tế bào bất thường ở ≥ 2 dòng tế bào < 5% blast Không kèm hoặc kèm tăng RS
4	Hội chứng rối loạn sinh tủy có kết hợp mất nhánh dài nhiễm sắc thể số 5(del 5q) (MDS associated with isolated del(5q))	< 5% blast del(5q)
5	- Thiếu máu dai dẳng có tăng quá mức blast -1 (Refractory anemia with excess blasts1: RAEB - 1) - Thiếu máu dai dẳng có tăng quá mức blast - 2 (Refractory anemia with excess blasts2: RAEB - 2)	5-9% blast, thể Auer (-) 10-19% blast, thể Auer (±)
6	MDS-U : rối loạn sinh tủy chưa xếp loại	<10% tế bào bất thường + < 5% blast + gen bất thường

Theo xếp loại WHO 2008 thể RAEB-t của xếp loại FAB (1982) được xếp loại là lơ xê mi cấp dòng tủy với tổn thương đa dòng, và CMML được xếp loại là MDS/MPS (rối loạn sinh tủy/ tăng sinh tủy). Những bất thường về sinh học phân tử như t(15;17), t(8;21),

inv16, t(16;16), được xếp loại là lơ xê mi cấp dòng tủy không tính đến số lượng blast tủy và nguyên hồng cầu sắt vòng.

Lựa chọn sử dụng xếp loại nào cho phù hợp cần căn cứ vào khả năng làm được các xét nghiệm:

- Nhuộm hồng cầu sắt là bắt buộc phải có trong khi sử dụng cả 3 cách xếp loại.
- Muốn sử dụng xếp loại theo WHO 2001 thì phải làm được xét nghiệm tìm bất thường nhiễm sắc thể (mất nhánh dài NST số 5).
- Muốn sử dụng được xếp loại WHO 2008 phải làm được thêm nhiều xét nghiệm tìm tổn thương nhiễm sắc thể trong hội chứng rối loạn sinh tủy (cả del 5q và các xét nghiệm khác như đã nêu ở trên).

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

- Điều trị căn cứ theo thể bệnh hội chứng rối loạn sinh tủy (xếp loại FAB 1982 và WHO), yếu tố nguy cơ, tuổi, toàn trạng.
- Các biện pháp điều trị chính là: Hóa trị liệu, sử dụng các chất cảm ứng biệt hóa, ghép tủy xương, điều trị hỗ trợ cho thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng.

4.2. Các phác đồ đề xuất theo thể bệnh

a. Thể RA/RARS

- Erythropoietin 10.000UI/1 lần x 3 lần/tuần x 4 tuần.
- Cytarabin 50mg/ngày x 4 ngày (tiêm tĩnh mạch chậm hoặc dưới da).
- Methylprednisolone 80mg/ ngày x 7 ngày (tiêm tĩnh mạch chậm).

Mỗi tháng dùng một đợt như trên.

b. Thể RAEB

- Cytarabin 100mg/ ngày x 3 ngày (tiêm tĩnh mạch chậm).
- Methylprednisolone 80mg/ ngày x 7 ngày (tiêm tĩnh mạch chậm).

Mỗi tháng dùng một đợt như trên, dùng 3-4 đợt.

c. Thể RAEB-t

- Người bệnh < 50 tuổi: Điều trị như lơ xê mi cấp.
- Người bệnh > 50 tuổi điều trị như sau:
 - + Cytarabin 100mg/ngày x 7 ngày (tiêm tĩnh mạch chậm).
 - + Methylprednisolone 80mg/ngày x 7 ngày (tiêm tĩnh mạch chậm).

3 - 4 đợt cách nhau 1 tháng.

d. Nhóm nguy cơ cao chuyển thành lơ xê mi cấp như RAEB-2 (WHO 2001) hay RAEB-t (FAB 1982): điều trị hóa chất để lui bệnh sau đó ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại.

đ. Khi chuyển cấp: điều trị như lơ xê mi cấp.

e. Ghép tế bào gốc tạo máu: thường là ghép đồng loại.

- Người bệnh dưới 55 tuổi: ở các thể CMML; RA; RARS.
- Nhóm nguy cơ cao: Điều trị hóa chất lui bệnh, sau đó ghép đồng loại.

4.3. Điều trị hỗ trợ

a. Chống thiếu máu

- Truyền khối hồng cầu: khi huyết sắc tố < 70G/L, truyền đến khi huyết sắc tố đạt > 100G/L, tốt nhất là nên chọn máu phù hợp phenotype.

- Erythropoietin: 10.000UI/lần x 3 lần/ tuần hoặc 40.000UI/lần/tuần tiêm dưới da.

b. Chống xuất huyết

- Truyền khối tiểu cầu cùng nhóm khi số lượng tiểu cầu \leq 20G/L hoặc khi số lượng tiểu cầu \leq 50 G/L nhưng có xuất huyết.

- Tranexamic acid 0,25 g x 1-2 ống; tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

- Thrombopoietin.

c. Chống nhiễm trùng

- Điều trị kháng sinh theo kháng sinh đồ khi có nhiễm khuẩn.

- Nếu bạch cầu $N \leq$ 1G/L có thể dùng G-CFS.

- Giữ vệ sinh ăn uống, vệ sinh răng miệng, cơ thể...

4.4. Một số thuốc và phác đồ điều trị mới

a. Đơn trị liệu: có thể dùng riêng từng thuốc sau:

- Methylprednisolone: 1-1,5 mg/kg/ngày; dùng trong 3-4 tuần.

- Androgen: 0,5 - 1mg/kg/ngày; dùng trong 5-6 tháng.

- Cytarabin: 5-10mg/m²/ngày tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch 12 giờ 1 lần trong 2-3 tuần.

- Retinoic acid: 20-250 mg/m²; dùng trong 2-3 tháng.

- Azacitidin 75mg/m²/ngày; tiêm dưới da 1 lần/ ngày x 7 ngày, dùng 4 tuần 1 đợt.

- Decitabine: 20mg/m²/ngày truyền tĩnh mạch trên 1 giờ x 5 ngày, dùng 4 tuần 1 đợt.

- Thalidomide: Khởi đầu 100mg/ngày uống trước lúc đi ngủ tăng dần liều đến 400mg trong 1-2 tuần tiếp theo.

- Lenalidomide 10mg , uống ngày 1 lần x 21 ngày, dùng 4 tuần 1 đợt.

- Imatinib: (dùng cho MDS/MPD liên quan đến gen PDGFR) uống 400mg/ ngày.

- Antithymocyte globulin (ATG): 40mg/kg/ngày truyền tĩnh mạch 4 ngày liên tiếp.

- Cyclosporine: 5-6 mg/kg/ngày, uống.

- 9 nitrocamptothecin (9- NC): 2mg/m²; uống liên tục 5 ngày mỗi tuần dùng trong 4-6 tuần.

- Arsenic trioxide: 0,25 mg/kg/ngày; uống liên tục 5 ngày mỗi tuần trong tuần 1 và tuần 2; lặp lại chu kỳ mỗi 4 tuần.

b. Phác đồ phối hợp

- Aclarubicin- cytosin arabinoside và G- CSF:

- + Aclarubicin: 14mg/m²/ngày; truyền tĩnh mạch; ngày 1 đến ngày 4.
- + Cytosin arabinoside: 10mg/m²/ngày; tiêm dưới da 12 giờ 1 lần; ngày 1 đến ngày 4.
- + G- CSF: 200 µg/m²/ngày; tiêm dưới da; ngày 1 đến ngày 4.
- PCD hoặc Amifostine- PCD:
 - + Amifostine: 200-400 mg/m²; truyền tĩnh mạch 3 lần/tuần.
 - + Pentoxifylline: 800mg x 3 lần/ngày.
 - + Ciprofloxacin: 500mg x 2 lần/ngày.
 - + Dexamethasone: 4 mg/ ngày vào buổi sáng.
- Topotecan- cytarabine:
 - + Topotecan: 1,25 mg/m²; ngày 1 đến ngày 5.
 - + Cytarabine: 1g/m²; tiêm dưới da ngày 1 đến ngày 5.

4.5. Thải sắt:

5. TIẾN TRIỂN VÀ TIÊN LƯỢNG

5.1. Tiến triển

Hội chứng rối loạn sinh tủy là bệnh khá nặng, dai dẳng và rất khó điều trị. Người bệnh có thể tử vong do các biến chứng như: nhiễm trùng, chảy máu, ứ sắt do truyền máu nhiều lần gây suy chức năng các cơ quan hoặc do chuyển thành lơ xê mi cấp.

5.2. Tiên lượng: theo hệ thống điểm tiên lượng quốc tế (IPSS: International prognostic scoring system) năm 1997 theo bảng sau:

Bảng hệ thống điểm tiên lượng theo tiêu chuẩn quốc tế

Tiêu chuẩn	Điểm
A. Blast trong tủy xương <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 5% ▪ 5-10% ▪ 11-20% ▪ 21-30% 	0 1 1,5 2
B. Bất thường di truyền học tế bào <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bình thường, Y-, 5q-, 20q- ▪ Bất thường NST số 7, hoặc số 3, hoặc có nhiều bất thường NST phối hợp. ▪ Có các bất thường di truyền khác. 	0 1 0,5
C. Suy giảm các dòng tế bào máu: được định nghĩa là khi Hb < 10g/dl, Số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính < 1,5 G/L, số lượng tiểu cầu < 100G/L. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Không suy giảm hay chỉ bị suy giảm một dòng tế bào máu. ▪ Suy giảm 2 hoặc 3 dòng tế bào máu. 	0 0,5

Đánh giá tiên lượng như sau:

Điểm	Nhóm nguy cơ	Thời gian sống trung bình
0	Thấp	5,7 năm
0,5- 1,0	Trung bình 1	3,5 năm
1,5- 2,0	Trung bình 2	1,2 năm
2,5- 5,0	Cao	0,4 năm

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Anh Trí: Tiên Lợ xê mi và Lợ xê mi cấp, Nhà xuất bản Y học, 2010: p.59-140.
2. Nguyễn Thị Quỳnh Nga: Hội chứng rối loạn sinh tủy. Bài giảng sau đại học, Nhà xuất bản Y học, 2006: p.115-127.
3. Đỗ Trung Phần: Hội chứng rối loạn sinh tủy. Tế bào gốc và bệnh lý tế bào gốc tạo máu chẩn đoán, phân loại, điều trị, Nhà xuất bản Y học, 2008: p.227-244.
4. Phạm Quang Vinh: Các hội chứng rối loạn sinh tủy và bất thường di truyền, Nhà xuất bản Y học. 2013: p.119-136.
5. Vũ Đức Bình, Nguyễn Anh Trí, Bùi Thị Mai An, Nguyễn Bá Khanh: Cập nhật xếp loại và điều trị hội chứng rối loạn sinh tủy. Một số chuyên đề Huyết học Truyền máu tập IV, Nhà xuất bản Y học. 2012: p. 277-295.
6. Nguyễn Thị Quỳnh Nga: Tổng quan về các phương pháp điều trị hội chứng rối loạn sinh tủy. Một số chuyên đề Huyết học Truyền máu tập I, Nhà xuất bản Y học. 2004: p. 112-127.
7. Nguyễn Công Khanh: Hội chứng loạn sản tủy. Huyết học lâm sàng nhi khoa, Nhà xuất bản Y học. 2004: p.195-202.
8. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Lâm Việt, Phạm Quang Vinh, Nguyễn Quốc Anh: Các thang điểm thiết yếu sử dụng trong lâm sàng, Nhà xuất bản Y học 2011: p.83-88.
9. Jason Gotlib, Lenn Fechter: 100 questions and answers about Myelodysplastic Syndromes: p.77-99.
10. Pocket Medicine Fourth edition, Myelodysplastic syndromes: p.5-14.

16. LƠ XÊ MI KINH DÒNG HẠT MONO

1. ĐẠI CƯƠNG

Lơ xê mi kinh dòng hạt mono (Chronic Myelo-Monocytic Leukemia - CMML) là một bệnh ung thư máu, được xếp loại như là một dưới nhóm subtype của Hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS).

Đặc trưng bằng sự tăng cao số lượng bạch cầu mono trong máu ngoại vi và trong tủy xương.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng: Các triệu chứng lâm sàng có thể gặp:

- Mệt mỏi, gầy sút cân, đổ mồ hôi về đêm;
- Thiếu máu;
- Xuất huyết do giảm tiểu cầu;
- Có thể gặp gan to, lách to, thâm nhiễm.

2.2. Xét nghiệm

a. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi: Các bất thường trong một hoặc nhiều dòng tế bào máu, cụ thể:

- Số lượng bạch cầu:
- + Số lượng bạch cầu mono tăng cao dai dẳng ($> 1G/l$), tỷ lệ monocyte $> 10\%$;
- + Số lượng blasts trong máu hoặc tủy xương $< 20\%$;
- + Bạch cầu ưa base và bạch cầu ưa acid tăng nhẹ;
- + Hình thái bạch cầu đa nhân trung tính bất thường.
- Hồng cầu, huyết sắc tố giảm. Hồng cầu to, nhiều hồng cầu có chấm ưa base.
- Tiểu cầu thường giảm, kích thước to, nhỏ không đều.

b. Đặc điểm tế bào và tổ chức học tủy xương

- Tăng sinh dòng bạch cầu hạt, có tăng số lượng bạch cầu mono.
- Giảm dòng hồng cầu, có thể gặp hồng cầu khổng lồ, nguyên hồng cầu sắt vòng.
- Tăng sinh xơ trên 75% các trường hợp.
- Giảm sinh dòng mẫu tiểu cầu, hình thái rối loạn.

c. Các xét nghiệm khác bao gồm

- Hay gặp các bất thường NST: Monosomy 7 và trisomy 8; bất thường cấu trúc 12p, t(5;12) (q31;p12), thường kèm tăng bạch cầu ưa acid; bất thường 11q23 ít gặp (hay chuyển thành lơ xê mi cấp sớm).

- Xét nghiệm FISH: Gen BCR-ABL1 âm tính.

- Đột biến gen: Khoảng 1-4 % người bệnh có bất thường chuyển đoạn gen PDGFR- β và TEL.

- Xét nghiệm miễn dịch: Dương tính với CD33, CD13, CD14, CD64, CD68.
- Xét nghiệm sinh hóa máu: LDH và $\beta 2$ microglobulin tăng cao.

2.3. Chẩn đoán xác định

Tiêu chuẩn chẩn đoán theo WHO (2008):

- Tăng bạch cầu mono máu ngoại vi dai dẳng >1 G/L (≥ 3 tháng);
- Không có NST Philadelphia hoặc gen BCR-ABL1;
- Không có gen PDGFRA hoặc PDGFRB (đặc biệt, trong các trường hợp tăng bạch cầu ưa acid);
- Blast ở máu ngoại vi và trong tủy < 20 %;
- Có ít nhất một trong các biểu hiện sau:
 - + Rối loạn sinh sản của một hoặc nhiều dòng tế bào tủy.
 - + Xuất hiện bất thường về di truyền tế bào hoặc bất thường di truyền phân tử mắc phải trong các tế bào tạo máu.

2.4. Chẩn đoán thể bệnh

- Lơ xê mi kinh dòng hạt mono -1: Blast $< 5\%$ ở máu ngoại vi và $< 10\%$ trong tủy xương.
- Lơ xê mi kinh dòng hạt mono -2: Blast từ 5-19% ở máu ngoại vi và từ 10-19% trong tủy xương.
- Lơ xê mi kinh dòng hạt mono có tăng bạch cầu ưa acid: tiêu chuẩn chẩn đoán Lơ xê mi kinh dòng hạt mono + bạch cầu ưa acid máu ngoại vi $> 1,5$ G/L; xét nghiệm gen thường thấy có t(5;12).

2.5. Chẩn đoán phân biệt

- Tăng sinh mono nguyên nhân không phải bệnh lý ác tính (lao, bệnh nấm mạn tính, viêm nội tâm mạc...), thường có các triệu chứng biểu hiện bệnh chính kèm theo.
- Phân biệt các bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy: Xơ tủy tiên phát, lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (CML).

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị cụ thể

a. Một số thuốc có thể dùng

- Cytarabine liều thấp 10-30 mg/m²/ngày, tiêm dưới da 2 đến 8 tuần.
- Etoposide liều 100mg/ ngày hoặc 600mg/ tuần uống trong 3 đến 5 ngày.
- Hydroxyurea liều 0,5g đến 1g/ ngày duy trì số lượng bạch cầu từ 5-10G/L.
- Azacitidine và decitabine được cho phép sử dụng trong điều trị MDS, cũng có thể được sử dụng trong điều trị Lơ xê mi kinh dòng hạt mono:
 - + Liều azacitidin 75mg/m²/ngày tiêm dưới da 7 ngày, chu kỳ 28 ngày, 6 chu kỳ.
 - + Liều decitabine 15mg/m² truyền tĩnh mạch trong 3 đến 8 giờ dùng trong 3 ngày.

b. Ghép tế bào gốc trong điều trị Lơ xê mi kinh dòng hạt mono:

3.2. Điều trị triệu chứng

- Thiếu máu;
 - Truyền khối tiểu cầu nếu tiểu cầu giảm $\leq 20\text{G/L}$, hoặc khi số lượng tiểu cầu $\leq 50\text{G/L}$ nhưng lâm sàng có xuất huyết.
 - Chú ý vấn đề quá tải sắt nếu truyền khối hồng cầu nhiều lần và kéo dài (xét nghiệm ferritin huyết thanh $\geq 500\mu\text{G/L}$ hoặc sau truyền ≥ 20 đơn vị máu), dùng các thuốc thải sắt, như Desferrioxamin hoặc Deferasirox.
 - Dùng kháng sinh khi có nhiễm trùng (sốt, viêm họng, viêm phổi, viêm cơ...).
- Cần làm kháng sinh đồ để chỉ định kháng sinh cho phù hợp.

4. TIÊN LƯỢNG

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến khả năng sống sót của người bệnh. Thời gian sống trung bình là từ 12-24 tháng, khoảng 15-30% người bệnh Lơ xê mi kinh dòng hạt mono tiến triển thành Lơ xê mi cấp.

Các yếu tố tiên lượng nặng bao gồm:

- Thiếu máu: Hb $< 100\text{G/L}$;
- Tỷ lệ blast: $\geq 10\%$;
- Số lượng bạch cầu: $\geq 13\text{G/L}$;
- Số lượng tiểu cầu: $< 100\text{G/L}$;
- LDH cao;
- Kích thước lách lớn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Trung Phần, Tế bào gốc và bệnh lý tế bào gốc tạo máu, 2008: tr. 227-245.
2. Nguyễn Anh Trí, Tiền Lơ xê mi và Lơ xê mi cấp, NXB Y học, 2010: tr.59-140.
3. Am J Hematol. 2012 Jun; 87(6):610-619.
4. Alan F. ListAvery A. Sandberg Donald C. Doll. Myelodysplastic Syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition. 2009: 1957-1977.
5. Bacher U, Haferlach T, Schnittgeer S, et al. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy or chronic myelomonocytic leukemia. Br J Hematol. 2011;153:149-167.
6. David G Oscier and Sally B Killick. The myelodysplastic syndromes. Postgraduate – Haematology. 2005: 662-678.
7. Malcovati L, Cazzola M. Myelodysplastic/myeloproliferative disorders. Hematological. 2008; 93(1); 4-6.
8. Orazi A, Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm: myeloproliferative diseases with dysplasia feature. Leukemia. 2008;22(7):1308-1319.
9. Orazi A, Germing U, Brunning R, Brain B, Thiele J. Chronic Myelomonocytic Leukemia. Lyon: IARC press 2008.
10. Sameer A. Parikh and Ayalew Tefferi. Chronic myelomonocytic leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am. J. Hematol. 87:611–619, 2012.
11. Symeonidi A, Vanblezen A, Mufti G, et all. Allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukemia: The impact of WHO classification and of the conditioning regimen on the transplantation outcome. Annual Meeting of the EBMT 2010. Bone marrow transplantation 2010; 45(S240, Abstract P803).

17. THIẾU MÁU: CHẨN ĐOÁN, XẾP LOẠI VÀ XỬ TRÍ

1. ĐẠI CƯƠNG

Thiếu máu là tình trạng giảm lượng hemoglobin trong máu của người bệnh so với người cùng giới, cùng lứa tuổi và cùng điều kiện sống, gây ra các biểu hiện thiếu oxy ở các mô và tổ chức của cơ thể.

2. XẾP LOẠI THIẾU MÁU

Thiếu máu có thể được xếp loại dựa vào mức độ thiếu máu, diễn biến thiếu máu, nguyên nhân thiếu máu và đặc điểm hồng cầu. Mỗi cách xếp loại có ý nghĩa và ứng dụng khác nhau trong việc tiếp cận chẩn đoán và tìm nguyên nhân gây thiếu máu.

2.1. Theo mức độ: Chủ yếu dựa vào giá trị lượng huyết sắc tố. Hiện nay chưa có sự thống nhất trong việc xếp loại thiếu máu dựa trên lượng huyết sắc tố. Theo Tổ chức Y tế thế giới, thiếu máu nặng khi lượng huyết sắc tố $< 80\text{g/L}$.

2.2. Theo diễn biến: thiếu máu cấp tính và thiếu máu mạn tính:

- Thiếu máu cấp tính: Thiếu máu xuất hiện nhanh, trong thời gian ngắn, do nhiều nguyên nhân khác nhau như mất máu cấp tính, cơn tan máu, bệnh lơ xê mi cấp...

- Thiếu máu mạn tính: Thiếu máu xuất hiện chậm, từ từ và tăng dần trong nhiều tháng, ví dụ như thiếu máu trong các bệnh mạn tính như bệnh khớp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh suy tủy xương, bệnh rối loạn sinh tủy...

2.3. Theo nguyên nhân

- Mất máu: Do chảy máu (xuất huyết tiêu hóa, trĩ, kinh nguyệt kéo dài, đái máu...).

- Tan máu: Do tăng quá trình phá hủy hồng cầu vì các nguyên nhân tại hồng cầu hoặc các nguyên nhân khác (tan máu bẩm sinh hoặc miễn dịch, sốt rét...).

- Giảm hoặc rối loạn quá trình sinh máu: Do tủy xương giảm sinh hoặc rối loạn quá trình sinh các tế bào máu (suy tủy xương, rối loạn sinh tủy, bệnh máu ác tính, ung thư di căn...) hoặc do cung cấp không đủ các yếu tố tạo máu (thiếu erythropoietin, thiếu acid amin, thiếu acid folic và vitamin B12, thiếu sắt...).

2.4. Theo các đặc điểm của dòng hồng cầu: Đây là cách xếp loại thường được sử dụng để giúp tiếp cận và chẩn đoán nguyên nhân gây thiếu máu.

- Dựa vào thể tích trung bình khối hồng cầu (MCV) để phân biệt hồng cầu to, nhỏ hay bình thường.

- Dựa vào lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) và nồng độ huyết sắc tố trung bình của hồng cầu (MCHC) để phân biệt hồng cầu bình sắc hay nhược sắc.

- Dựa vào dải phân bố kích thước hồng cầu (RDW) để xác định độ đồng đều về kích thước của các hồng cầu.

- Dựa vào chỉ số hồng cầu lưới để xác định thiếu máu có khả năng hồi phục (tùy sản xuất hồng cầu bình thường) hay không hồi phục (tùy không còn khả năng sản xuất hồng cầu). Qua đó, định hướng nguyên nhân thiếu máu tại tủy xương hay ở ngoại vi.

3. CÁC BƯỚC TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH CÓ HỘI CHỨNG THIẾU MÁU

3.1. Thăm khám lâm sàng: Biểu hiện lâm sàng của thiếu máu là dấu hiệu thiếu oxy ở các mô và tổ chức. Triệu chứng có thể xuất hiện tùy theo mức độ thiếu máu và đáp ứng của cơ thể, bao gồm:

a. Triệu chứng cơ năng

- Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, giảm tập trung, chán ăn...
- Cảm giác tức ngực, khó thở nhất là khi gắng sức hoặc đi lại nhiều; cảm giác hồi hộp, đánh trống ngực...

b. Triệu chứng thực thể

- Da xanh, niêm mạc nhợt;
- Móng tay khô, dễ gãy; tóc khô, dễ rụng.

c. Các triệu chứng và yếu tố liên quan

- Yếu tố dịch tễ (tuổi, giới, nghề nghiệp...).
- Tiền sử bệnh, sử dụng thuốc và tiền sử gia đình đôi khi cũng cung cấp những thông tin có giá trị để định hướng chẩn đoán.
- Khám lâm sàng cần phải được thực hiện đầy đủ và kỹ càng, cần phát hiện các biểu hiện kèm theo thiếu máu như: Biểu hiện sốt, nhiễm khuẩn, vàng da, khám hệ thống gan, lách và hạch ngoại vi...

3.2. Đánh giá và phân tích kết quả xét nghiệm Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (bao gồm cả chỉ số Hồng cầu lưới)

Bước 1: Chẩn đoán xác định thiếu máu và mức độ thiếu máu dựa trên chỉ số huyết sắc tố.

Bước 2:

- Kiểm tra các chỉ số MCV, MCH và MCHC để xác định đặc điểm thiếu máu: là thiếu máu hồng cầu nhỏ/bình thường/to, thiếu máu bình sắc hay nhược sắc...

- Có thể tham khảo thêm chỉ số RDW.

- Kiểm tra chỉ số Hồng cầu lưới:

+ Chỉ số HC lưới giảm: có thể do tủy xương không sản xuất hồng cầu (do tổn thương tại tủy hoặc do thiếu hụt các yếu tố cần thiết để tạo máu).

+ Chỉ số HC lưới tăng: cần tìm các nguyên nhân ngoài tủy như tan máu hoặc mất máu mạn tính, tan máu bẩm sinh...

Bước 3: Đánh giá cẩn thận tiêu bản máu ngoại vi để hỗ trợ cho chẩn đoán.

4. CHẨN ĐOÁN NGUYÊN NHÂN THIẾU MÁU (tham khảo sơ đồ 1)

Sau khi đã xác định được đặc điểm thiếu máu của người bệnh, tiếp tục tiến hành thêm các xét nghiệm, thăm dò chuyên sâu để tìm nguyên nhân gây thiếu máu, ví dụ:

- Nhóm xét nghiệm đánh giá tan máu: Hóa sinh thường quy, test Coombs, định lượng các enzyme: G6PD, pyruvate kinase... Xác định các thành phần huyết sắc tố và sức bền hồng cầu.

- Tìm nguyên nhân mất máu: Soi dạ dày, soi đại-trực tràng...

- Nhóm xét nghiệm đánh giá các yếu tố tạo hồng cầu: Tình trạng dự trữ và vận chuyển sắt, acid folic, vitamin B12, erythropoietin...

- Xét nghiệm tủy đồ để đánh giá tình trạng giảm sinh tủy hay bệnh lý khác của tủy xương: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, lơ xê mi cấp hay mạn, rối loạn sinh tủy...

- Đánh giá các biểu hiện hội chứng viêm trên xét nghiệm: Đo tốc độ máu lắng, định lượng CRP, fibrinogen...

- Các biểu hiện bệnh lý tự miễn: Kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng chuỗi kép DNA...

- Tìm ký sinh trùng: sốt rét, giun móc...

5. NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ THIẾU MÁU

- Xác định và điều trị theo nguyên nhân; phối hợp điều trị nguyên nhân và truyền bù khối hồng cầu.

- Chỉ định truyền chế phẩm khối hồng cầu dựa vào xét nghiệm huyết sắc tố và tình trạng lâm sàng.

- Duy trì lượng huyết sắc tố tối thiểu từ 80 G/L (những trường hợp có bệnh lý tim, phổi mạn tính nên duy trì từ 90 G/L).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Quang Vinh (2012), "*Thiếu máu: phân loại và điều trị thiếu máu*", Bệnh học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
2. Đỗ Trung Phần (2006), *Bài giảng Huyết học-Truyền máu sau đại học*, Nhà xuất bản Y học.
3. Nguyễn Quang Tùng (2013), "*Các thông số tế bào máu ngoại vi*", Huyết học-Truyền máu cơ bản (Tài liệu đào tạo cử nhân kỹ thuật y học), Nhà xuất bản Y học.
4. Turgeon M.L (2005), "*Erythrocytes*", in the *Clinical Hematology: Theory and Procedures*, 4th edition, p. 71-190.
5. Hoffman R. et al, (2009), "*Red blood cells*", in the *Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th edition.
6. Greer J.P. et al (2004), "*Disorders of Red Cells*", in the *Wintrobe's Clinical Hematology*, 2nd edition.

18. THIẾU MÁU THIẾU SẮT

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Khái niệm

Thiếu máu thiếu sắt là tình trạng thiếu máu xảy ra do cơ thể không đủ sắt đáp ứng nhu cầu tạo hồng cầu vì những nguyên nhân khác nhau.

1.2. Vai trò của sắt và nhu cầu sắt trong cơ thể

- Sắt là một trong những chất vi lượng có vai trò quan trọng bậc nhất có mặt trong hầu hết các tổ chức của cơ thể như: Trong hemoglobin (Hb), myoglobin và một số enzyme. Sắt tham gia vào các quá trình chuyển hoá như vận chuyển oxy, tổng hợp DNA, vận chuyển electron...

- Ở người bình thường, 90-95% lượng sắt trong cơ thể được tái sử dụng từ nguồn sắt do hồng cầu già bị phá hủy và giải phóng ra, có 5 - 10% (1 - 2mg) lượng sắt được bài tiết qua nước tiểu, mồ hôi, phân. Để bù lại lượng sắt mất cơ thể nhận thêm sắt từ thức ăn, quá trình hấp thu sắt diễn ra chủ yếu ở dạ dày, hành tá tràng và đoạn đầu hồi tràng.

2. NGUYÊN NHÂN THIẾU SẮT

2.1. Không cung cấp đủ nhu cầu sắt

- Do tăng nhu cầu sắt: Trẻ em tuổi dậy thì, phụ nữ thời kỳ kinh nguyệt, phụ nữ có thai, cho con bú...;

- Do cung cấp thiếu: Ăn không đủ, ăn kiêng, chế độ ăn không cân đối, chế độ ăn uống của người nghiện rượu, người già...;

- Do cơ thể giảm hấp thu sắt: Viêm dạ dày, viêm ruột; cắt đoạn dạ dày, ruột; Do ăn một số thức ăn làm giảm hấp thu sắt như tanin, phytat trong trà, cà phê.

2.2. Mất sắt do mất máu mạn tính

- Loét dạ dày tá tràng bị ứ máu, ung thư đường tiêu hóa, nhiễm giun móc, polyp đường ruột...; viêm chảy máu đường tiết niệu; mất máu nhiều qua kinh nguyệt; sau phẫu thuật, sau chấn thương, U xơ tử cung...;

- Tan máu trong lòng mạch: Bệnh đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm.

2.3. Rối loạn chuyển hóa sắt bẩm sinh (Hypotransferrinemia):

Cơ thể không tổng hợp được transferrin vận chuyển sắt. Bệnh rất hiếm gặp.

3. TRIỆU CHỨNG

3.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của thiếu máu thiếu sắt diễn biến từ từ qua 3 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: Chỉ giảm sắt dự trữ nên người bệnh chưa bị thiếu máu, thường có một số triệu chứng của nguyên nhân gây thiếu sắt.

- Giai đoạn 2: Đã cạn sắt dự trữ và giảm sắt vận chuyển, người bệnh chưa có biểu hiện rõ tình trạng thiếu máu, có triệu chứng của nguyên nhân gây thiếu sắt; bắt đầu có triệu chứng của thiếu sắt như: Mất tập trung, mệt mỏi...

- Giai đoạn 3: Thiếu máu và thể hiện là có cả triệu chứng của thiếu máu và thiếu sắt. Tuy nhiên, ranh giới giữa các giai đoạn không rõ ràng.

a. Triệu chứng cơ năng: Mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt khi thay đổi tư thế, tức ngực, giảm khả năng hoạt động thể lực và trí lực.

b. Triệu chứng thực thể: Da xanh xao, niêm mạc nhợt nhạt, lưỡi nhợt, nhẵn do mất hoặc mòn gai lưỡi, lông, tóc, móng khô dễ gãy.

3.2. Xét nghiệm

a. Xét nghiệm xác định mức độ và tính chất thiếu máu: Số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố và tỷ lệ hematocrit giảm, hồng cầu nhỏ, nhược sắc.

b. Xét nghiệm đánh giá mức độ thiếu sắt: Sắt huyết thanh giảm, ferritin giảm, transferrin tăng; khả năng gắn sắt toàn thể tăng; độ bão hòa transferrin giảm.

c. Một số xét nghiệm tìm nguyên nhân: Soi dạ dày, soi đại tràng, siêu âm ổ bụng, tìm ký sinh trùng đường ruột (trứng giun móc trong phân); CD55, CD59 (chẩn đoán bệnh đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm),...

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định: Dựa vào

- Triệu chứng lâm sàng;

- Triệu chứng xét nghiệm:

+ Tổng phân tích tế bào máu: Thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc.

+ Sinh hóa máu: Ferritin < 30ng/mL và hoặc độ bão hòa transferrin < 30%.

4.2. Chẩn đoán nguyên nhân

Dựa vào thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm để chẩn đoán nguyên nhân của thiếu máu thiếu sắt là do giảm cung cấp sắt hay mất sắt do mất máu hoặc do các nguyên nhân phối hợp.

4.3. Chẩn đoán phân biệt

a. Thalassemia:

- Người bệnh có biểu hiện thiếu máu từ nhỏ, có thể trong gia đình có người bị bệnh thalassemia. Thường có triệu chứng hoàng đả, lách to, gan to.

- Xét nghiệm: Sắt huyết thanh bình thường hoặc tăng; ferritin có thể là bình thường, nhưng phần lớn là tăng và càng về sau càng tăng; transferrin bình thường hoặc

giảm; độ bão hòa transferrin bình thường hoặc tăng ; khả năng gắn sắt toàn thể bình thường; bilirubin gián tiếp thường tăng; có thể có thành phần huyết sắc tố bất thường.

b. Thiếu máu trong viêm mạn tính:

- Lâm sàng : Có tình trạng viêm mạn tính như : Viêm đa khớp dạng thấp , lao, lupus...

- Xét nghiệm: Sắt huyết thanh giảm , ferritin tăng, transferrin bình thường, độ bão hòa transferrin bình thường hoặc giảm , khả năng gắn sắt toàn thể tăng , tốc độ máu lắng tăng; protein phản ứng (CRP) tăng.

c. Thiếu máu trong suy dinh dưỡng:

- Lâm sàng: Tình trạng gầy, yếu, chậm phát triển thể chất (đối với trẻ em). Có nguyên nhân dẫn đến suy dinh dưỡng như đói ăn, nhịn ăn trong thời gian dài.

- Xét nghiệm: Thiếu máu hồng cầu nhỏ, protein huyết thanh giảm.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Nguyên tắc điều trị

- Hạn chế truyền máu, chỉ truyền máu trong trường hợp thiếu máu nặng, mất bù.

- Bổ sung các dạng chế phẩm sắt bằng truyền tĩnh mạch hoặc dung dịch uống, viên nén, khuyến khích sử dụng thuốc bổ sung sắt dạng uống . Chỉ định sử dụng sắt đường truyền tĩnh mạch trong các trường hợp sau :

+ Thiếu máu nặng, rất nặng;

+ Cơ thể không hấp thu được sắt khi dùng dạng uống: Cắt đoạn ruột, dạ dày, bệnh bẩm sinh;

+ Thiếu máu trong khi bệnh mạn tính hoặc viêm nhiễm đang tiến triển.

- Giai đoạn sớm khi mới thiếu sắt chưa thiếu máu: Bổ sung sắt qua thức ăn và uống các chế phẩm chứa sắt.

- Thời gian bổ sung sắt : Kéo dài , nên tiếp tục bổ sung sắt thêm ba tháng sau khi lượng huyết sắc tố trở về bình thường.

- Phối hợp với điều trị nguyên nhân : Cần tìm được nguyên nhân gây thiếu sắt để điều trị đồng thời với điều trị thiếu máu thiếu sắt.

5.2. Các chế phẩm thuốc bổ sung sắt

- Dạng uống:

+ Ferrous sulfate; ferrous gluconate; ferrous fumarate;

+ Liều lượng: 2mg sắt/kg/ngày;

+ Thời gian dùng thuốc: 6 tháng đến 12 tháng.

Nên bổ sung thêm vitamin C hoặc uống thêm nước cam, chanh để tăng khả năng hấp thu sắt.

Lưu ý: Thuốc hấp thu tốt nhất khi uống vào lúc đói, tuy nhiên nếu bị kích ứng dạ dày thì có thể uống trong lúc ăn. Phân có màu đen, táo (không phải do xuất huyết tiêu hóa).

- Dạng truyền tĩnh mạch:

+ Iron sucrose; Iron dextran;

+ Cách tính liều lượng thuốc bổ sung sắt dạng tiêm:

Tổng liều (mg) = P (kg) x (Hb đích (G/L) - Hb thực (G/L)) x 0,24 + 500 mg

- P: trọng lượng cơ thể (kg);
- Hb: nồng độ huyết sắc tố (G/L).

5.3. Điều trị nguyên nhân

Phải chẩn đoán và điều trị nguyên nhân gây thiếu sắt một cách triệt để, tránh gây thiếu sắt tái phát.

6. PHÒNG BỆNH

- Bổ sung sắt trong suốt thời kỳ mang thai.

- Thực hiện chế độ ăn cân đối giàu sắt, vitamin như thịt màu đỏ (thịt bò, thịt trâu...), hải sản, thịt gia cầm, trứng, bột bánh mì, đậu, lạc, các loại rau xanh đậm như rau ngót, dền, muống,... Tăng hấp thu sắt bằng uống nước hoa quả như cam, chanh khi ăn thức ăn nhiều sắt.

- Không nên uống trà, cà phê ngay sau ăn.

- Nên nuôi trẻ bằng sữa mẹ hoặc sữa bổ sung sắt dành cho trẻ trong năm đầu đời, vì sắt trong sữa mẹ được hấp thu hơn sữa bột.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Công Khanh (2004), *Phân loại và chẩn đoán thiếu máu, Thiếu máu thiếu sắt, Thalassemia, Suy tuỷ xương*, Huyết học lâm sàng Nhi khoa, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, trang 33-35, 63-78, 132-146, 165-171.
2. Nguyễn Nghiêm Luật (2006), *Chuyển hoá sắt và rối loạn chuyển hoá sắt*, Bài giảng hoá sinh sau đại học.
3. Nguyễn Xuân Ninh (2004), *Bệnh thiếu máu do thiếu sắt và biện pháp phòng chống*, Một số chuyên đề Huyết học truyền máu tập I, nhà xuất bản Y học Hà Nội, trang 250 - 262.
4. Thái Quý, Nguyễn Hà Thanh (2006), *Chuyển hoá sắt và thiếu máu thiếu sắt*, Bài giảng huyết học truyền máu, nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 208 - 213.
5. Beard J, Connor J (2003), *Iron deficiency alter brain development and functioning*, American society for nutritional sciences journal 133, p. 1468 - 72.
6. Ernest B (2005), *Disorder of iron metabolism*. William Hematology 7th edition, p.511-37
7. James SW & Micheal RM (2005), *Hem biosynthesis and its disorder*. Hematology, 4th edition, p. 449 - 451.
8. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D. (2005) Anemia of Chronic Disease, The new England journal of medicine 352:10

19. SUY TỦY XƯƠNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Suy tủy xương là bệnh lý tế bào gốc với đặc điểm là giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi do sự giảm sinh tế bào máu của tủy xương. Các nguyên nhân thường gặp gồm:

- Hóa chất;
- Virus;
- Tia xạ;
- Do thuốc;
- Thai nghén;
- Không rõ căn nguyên: Chiếm khoảng trên 90% các trường hợp suy tủy xương.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- Hội chứng thiếu máu.
- Hội chứng xuất huyết.
- Hội chứng nhiễm trùng.

2.2. Cận lâm sàng

a. Tế bào máu ngoại vi: Biểu hiện giảm 3 dòng ngoại vi:

- Giảm số lượng hồng cầu, hematocrit và huyết sắc tố, hồng cầu bình sắc, kích thước bình thường;
- Giảm số lượng bạch cầu, chủ yếu giảm bạch cầu hạt trung tính, tăng tỉ lệ lymphocyte;
- Giảm số lượng tiểu cầu;
- Giảm số lượng hồng cầu lưới.

b. Xét nghiệm tủy xương

- Trên xét nghiệm tủy đồ:
 - + Số lượng tế bào tủy giảm;
 - + Tế bào dòng hồng cầu, bạch cầu và mẫu tiểu cầu giảm;
 - + Tăng tỉ lệ tế bào lympho;
 - + Thường không có các tế bào blast ác tính.
- Trên xét nghiệm sinh thiết tủy xương:
 - + Rất nghèo tế bào sinh máu, tổ chức sinh máu chủ yếu bị mỡ hóa hoặc có thể xơ hóa, rải rác còn một số vùng có tế bào nhưng chủ yếu là lymphocyte;
 - + Không có tế bào lạ hoặc tế bào ác tính.

2.3. Chẩn đoán xác định: Kết hợp tiêu chuẩn ở máu ngoại vi và sinh thiết tủy xương:

- Máu ngoại vi có hai trong 3 tiêu chuẩn sau:
- + Hemoglobin < 100G/L;
- + Tiểu cầu < 50G/L;
- + Bạch cầu trung tính < 1,5G/L.
- Mật độ tế bào tủy trên sinh thiết còn dưới 25%.

2.4. Chẩn đoán mức độ bệnh

a. Suy tủy xương thể nặng

- Mật độ tế bào tủy còn < 25% trên sinh thiết tủy xương và
- Có hai trong 3 tiêu chuẩn:
- + Bạch cầu trung tính < 0,5G/L;
- + Tiểu cầu < 20G/L;
- + Hồng cầu lưới < 20G/L.

b. Suy tủy xương thể rất nặng: Tiêu chuẩn như suy tủy xương thể nặng nhưng bạch cầu trung tính < 0,2G/L.

c. Thể trung bình: Không có đủ tiêu chuẩn của hai thể trên.

2.5. Chẩn đoán phân biệt

a. Rối loạn sinh tủy

- Xét nghiệm tủy đồ thấy rối loạn hình thái của các dòng tế bào máu, có thể gặp một tỉ lệ blast;
- Sinh thiết tủy có thể gặp sự khu trú bất thường của các tế bào đầu dòng - ALIPs (Abnormal Localization of Immature Precursors).

b. Lơ xê mi cấp

- Xét nghiệm máu có thể gặp tế bào blast ác tính;
- Xét nghiệm tủy đồ thấy có tế bào blast ác tính (với tỉ lệ $\geq 20\%$).

c. Đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm

- Người bệnh có biểu hiện đái ra huyết sắc tố ban đêm và tan máu: Như tăng hồng cầu lưới ở máu, tăng bilirubin gián tiếp;
- Xét nghiệm CD55, CD59 trên màng hồng cầu và bạch cầu hạt (bằng kỹ thuật Flowcytometry) bị giảm.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị đặc hiệu

Ghép tế bào gốc tạo máu: Là phương pháp điều trị hiệu quả nhất hiện tại.

- Chỉ định:
- + Người bệnh suy tủy xương mức độ nặng hoặc rất nặng;

+ Tuổi ≤ 40 (tuổi trên 40 thì hiệu quả kém hơn);

+ Có người cho tế bào gốc phù hợp HLA.

3.2. Điều trị ức chế miễn dịch: Tùy thuộc vào khả năng cung cấp thuốc tại những cơ sở điều trị cũng như điều kiện của người bệnh có thể sử dụng các phác đồ sau:

a. Corticoid (Methylprednisolon): Liều 1-2mg/kg/ngày, giảm dần liều và ngừng sau 3-6 tháng.

b. Cyclosporin A kết hợp corticoid

- Cyclosporin A: Liều 6-10mg/kg/ngày chia 2 lần cách 12h; Duy trì nồng độ thuốc trong máu từ 200-400ng/dl. Ngừng thuốc sau 6-8 tháng (khi có đáp ứng thì giảm 25% liều sau mỗi 3 tháng).

- Corticoid: 1-2mg/kg/ngày, giảm liều dần và ngừng sau 3-6 tháng.

c. ATG (anti thymocyte globulin) kết hợp cyclosporin A và corticoid

- ATG 15-40mg/kg/ngày trong 4 ngày.

- Cyclosporin A 10mg/kg/ngày chia 2 cách 12 giờ; Duy trì nồng độ thuốc từ 200-400ng/dl. Ngừng sau 6-8 tháng.

- Methylprednisolone 1mg/kg/ngày, giảm dần liều và ngừng sau 4 tuần.

3.3. Cắt lách

3.4. Điều trị hỗ trợ

a. Truyền máu:

- Truyền khối hồng cầu khi huyết sắc tố dưới 80G/L, duy trì ở mức 90-100G/L.

- Truyền khối tiểu cầu khi tiểu cầu $< 10G/L$ hoặc có xuất huyết trên lâm sàng.

b. Kiểm soát nhiễm trùng

- Người bệnh nằm phòng sạch, cách ly với những người bệnh nhiễm trùng khác.

- Người bệnh cần được sử dụng kháng sinh phổ rộng sớm đồng thời với việc phân lập vi khuẩn hoặc nấm.

c. Sử dụng các chất kích thích sinh máu: G-CSF, Androgen.

d. Các điều trị hỗ trợ khác

- Thải sắt khi ferritin > 800 ng/dl. Desferrioxamine với liều 20-60mg/kg/ngày hoặc Deferipron 75mg/kg/ngày hoặc Deferasirox liều 10-20mg/kg/ngày.

- Điều trị tác dụng phụ của các thuốc.

4. TIÊN LƯỢNG

- Suy tủy xương thể rất nặng có tỉ lệ tử vong 25% trong vòng 4 tháng đầu và 50% trong vòng 1 năm nếu không ghép tủy. Ghép tế bào gốc có tỉ lệ đáp ứng chung khoảng 70%. Điều trị bằng ATG kết hợp CSA đáp ứng 70% nhưng sau 10 năm thì 40% số người

bệnh này tiến triển thành đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm, rối loạn sinh tủy hoặc Lơ xê mi cấp. Người bệnh không đáp ứng với các phương pháp điều trị đặc hiệu có tỉ lệ tử vong khoảng 80% trong vòng 2 năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học (2006).
- 2 Brodsky.R.A (2009), *Acquired Aplastic Anemia*, Wintrobe's Clinical Hematol gy1, pp 1180- 192.
- 3 DeZern A.E and Brodsky R.A. *Clinical management of aplastic anemia*. Rev Hematol. 2011 April; 4(2): 221-230.
- 4 George.B.S, Marshall A.L (2006), *Aplastic anemia*, William Hematology, 7, pp. 419-430.
- 5 Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia, British Journal of Haematology, 2003, 123, 782-801.
- 6 MacMillan ML, Walters MC, Gluckman E. *Transplant outcomes in bone marrow failure syndromes and hemoglobinopathies*. *Semin Hematol*. Jan 2010;47(1):37-45.
- 7 Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. *Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia*. *N Engl J Med*. Aug 4 2011; 365(5):4308.
- 8 Young N.S and Maciejewski J.P (2005). *Aplastic anemia*. Hematology Basic principle and practice, 4, pp 381-407.

20. ĐÁI HUYẾT SẮC TỔ KỊCH PHÁT BAN ĐÊM

1. ĐẠI CƯƠNG

Đái huyết sắc tổ kịch phát ban đêm (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - PNH) là thuật ngữ mô tả những biểu hiện lâm sàng của tình trạng phá hủy hồng cầu và giải phóng huyết sắc tố vào nước tiểu vào ban đêm. Đái huyết sắc tổ kịch phát ban đêm được coi là một tiền lor xê mi (Preleukemia).

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- Nước tiểu sẫm màu vào buổi sáng do đái huyết sắc tố. Tuy nhiên, chỉ có 25% trường hợp có huyết sắc tố.

- Huyết khối: Thường gặp huyết khối tĩnh mạch, ở vị trí có thể đe dọa tính mạng người bệnh như: Tĩnh mạch trong ổ bụng, tĩnh mạch não và nhồi máu phổi.

- Thiếu máu, hồng cầu lưới giảm và có thể có bạch cầu và tiểu cầu giảm.

- Rối loạn co bóp thực quản, rối loạn cương dương.

- Hiếm gặp: Gan và lách to.

2.2. Xét nghiệm

- Test Ham Dacie và test đường dương tính (nhưng độ đặc hiệu thấp).

- Đếm tế bào dòng chảy (Flow cytometry):

+ Cho thấy có thiếu hụt CD55 và CD59 (các protein GPI-A) ở các hồng cầu ngoại vi, đó là căn cứ để chia ra các thể bệnh.

+ Có thể thấy có thiếu hụt CD55 và CD59 ở các bạch cầu hạt; nếu sự thiếu hụt này > 50% thì có nguy cơ tắc mạch.

+ Ngoài ra, có thể phát hiện sự thiếu hụt CD16, CD24 ở bạch cầu hạt và CD14, CD24 ở bạch cầu mono.

2.3. Chẩn đoán xác định

- Hồng cầu và bạch cầu có thiếu hụt CD55 và CD59.

- Tổng phân tích tế bào máu: Thấy giảm hồng cầu; có thể giảm bạch cầu, tiểu cầu và hồng cầu lưới.

- LDH, bilirubin huyết thanh tăng.

- Tuỷ đồ, sinh thiết tuỷ xương: Có thể có hình ảnh giảm sinh hoặc rối loạn sinh tuỷ.

- Phân tích di truyền tế bào: Có thể có tổn thương trong trường hợp rối loạn sinh tuỷ.

3. XẾP LOẠI

Nhóm nghiên cứu của thế giới đưa ra cách xếp loại đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm như sau:

Xếp loại	PNH cổ điển	PNH kết hợp tổn thương tủy xương	PNH không có biểu hiện lâm sàng
Mức độ tan máu trong lòng mạch	Nước tiểu đỏ rõ (đái huyết sắc tố đại thể thường xuyên và kéo dài)	Nhẹ đến trung bình (đái huyết sắc tố đại thể thường xuyên và kéo dài)	Không có bằng chứng lâm sàng hay xét nghiệm hóa sinh có tan máu trong lòng mạch
Tủy xương	Hồng cầu tủy xương tăng sinh với hình thái bình thường hoặc gần bình thường (hiếm gặp bất thường nhiễm sắc thể)	Có kết hợp tổn thương tủy xương (Suy tủy xương hoặc rối loạn sinh tủy)	Có kết hợp tổn thương tủy xương (Suy tủy xương hoặc rối loạn sinh tủy)
Đếm tế bào dòng chảy (Flow cytometry: FC)	Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt* thiếu hụt CD55 và CD59 >50%	Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt* thiếu hụt CD55 và CD59 < 50%	Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt* thiếu hụt CD55 và CD59 rất thấp <1%, phải xét nghiệm bằng FC độ phân tích cao
Hiệu quả điều trị Eculizumab	Có hiệu quả	Tùy theo tỷ lệ quần thể tế bào PNH	Không có hiệu quả

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Phương hướng điều trị

a. Đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm cổ điển

- Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại là phương pháp có hiệu quả cao nhất.
- Thuốc nhắm đích eculizumab cũng có hiệu quả cao.
- Điều trị corticoid cách ngày có tác dụng đối với tan máu nhưng hiệu quả không cao.

b. Đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm có giảm sinh tủy

- Nên điều trị ức chế miễn dịch nhằm cải thiện các tế bào máu.

c. Người bệnh đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm có suy tủy xương nặng

- Hướng điều trị gồm ghép tế bào gốc đồng loại hoặc cyclophosphamid liều cao hoặc điều trị ATG kết hợp cyclosporin A.

- Nếu người bệnh đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm chưa đủ tiêu chuẩn xếp nhóm suy tủy xương nặng thì theo dõi hoặc điều trị thuốc ức chế miễn dịch.

4.2. Điều trị cụ thể

4.2.1. Điều trị thiếu máu

- Trước khi bắt đầu điều trị cần phải đánh giá để có hướng điều trị: Mức độ thiếu máu do tan máu hay do giảm chức năng tủy xương. Có thiếu sắt do đái huyết sắc tố hay không.

- Điều trị thiếu máu: Truyền khối hồng cầu, bổ sung sắt trong trường hợp sắt giảm.

4.2.2. Điều trị tan máu

a. Methylprednisolone: Có thể điều trị 1 thời gian ngắn (1 tuần) các trường hợp tan máu cấp. Một số điều trị dự phòng phá hủy hồng cầu thì có thể điều trị kéo dài.

b. Androgen: Ít hiệu quả.

c. Eculizumab

- Liều dùng:

+ Liều khởi đầu: Mỗi tuần 1 lần với liều 600mg/ngày x 4 tuần. Sau liều khởi đầu 1 tuần: 900mg/ngày, 1 lần. Duy trì: 900mg/ngày, 2 tuần/lần.

- Duy trì nồng độ eculizumab: Khoảng 35mg/L, nếu nồng độ thuốc thấp hơn hoặc rút ngắn khoảng cách giữa các liều hoặc tăng từ 900 lên 1.200mg, 2 tuần/ lần.

4.2.3. Dự phòng huyết khối và điều trị huyết khối

a. Dự phòng huyết khối

- Chỉ định dự phòng: Trường hợp thiếu hụt CD55 và CD59 ở bạch cầu hạt > 50%; cần dự phòng bằng warfarin, duy trì INR (international normalized ratio): 2,0-3,0.

- Chống chỉ định dự phòng chống đông cho các trường hợp sau:

+ Bệnh diễn biến kéo dài mà chưa có biểu hiện huyết khối lần nào;

+ Người bệnh có nguy cơ chảy máu liên quan đến suy tủy.

b. Điều trị huyết khối

- Tắc mạch cấp: Điều trị chống đông bằng heparin.

- Hội chứng Budd-Chiari có huyết khối: Điều trị chống đông và can thiệp mạch.

- Những người bệnh có tiền sử huyết khối phải điều trị chống đông duy trì kéo dài.

Lưu ý: Trong trường hợp giảm tiểu cầu vẫn có thể phải điều trị chống đông, nếu cần sẽ truyền tiểu cầu hỗ trợ.

- Người bệnh thất bại với wafarin liều chuẩn, khi đó lựa chọn wafarin liều cao (duy trì INR từ 3,0-4,0) hoặc tiêm dưới da heparin trọng lượng phân tử thấp.

4.2.4. Điều trị trường hợp có tổn thương tủy xương

Những trường hợp có suy tủy xương hoặc rối loạn sinh tủy có thể điều trị thuốc ức chế miễn dịch.

4.2.5. Ghép tế bào gốc tạo máu: tham khảo thêm phần ghép tế bào gốc đồng loại.

*** Chỉ định ghép tế bào gốc**

- Tủy tổn thương: Suy tủy xương...

- Đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm có các biến chứng chính:

+ Huyết khối nguy hiểm đe dọa tính mạng, tái diễn nhiều lần.

+ Thiếu máu tan máu phụ thuộc truyền máu.

* Tỷ lệ đáp ứng nếu ghép từ anh chị em ruột phù hợp HLA khoảng 50-60%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bessler M, Hiken J. 2008. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology*, 104-110.
2. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. 2008. Multicenter phase 3 study of complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 111:1840-47.
3. Hillmen P. 2008. The Role of Complement Inhibition in PNH. *Hematology*, 116-123.
4. Hillmen P. 2011. Chapter 11: Paroxysmal Nocturnal hemoglobinuria. *Postgraduate Haematology, sixth edition* (Victor Hoffbrand, Daniel Catovsky, Edward GD Tuddenham, Anthony Green).
5. Neal S. Young, 2009. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria and myelodysplastic syndrome: Clonal expansion of PIG-A mutant hematopoietic cells in bone marrow failure. *Haematologica*, 94(1): 3-7.
6. Rosse WF, Schrier SL, Landaw SA, 2013. Diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Uptodate.
7. Parker CJ, 2010. Chapter 40: Paroxysmal Nocturnal hemoglobinuria. *Williams Hematology eighth edition* (Marshall, Thomas J.Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal).
8. Hill A, Kelly RJ, and Hillmen P, 2013. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 121(25), 4985-4996.

21. TAN MÁU TỰ MIỄN

1. ĐẠI CƯƠNG

Tan máu tự miễn là bệnh đời sống của hồng cầu bị rút ngắn hơn bình thường bởi sự xuất hiện của tự kháng thể chống hồng cầu.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- Hội chứng thiếu máu.
- Hội chứng hoàng đả.
- Gan, lách có thể to, có thể kèm theo sốt.

2.2. Cận lâm sàng

a. Máu ngoại vi

- Số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố và hematocrit đều giảm; hồng cầu có kích thước bình thường hoặc to.
- Hồng cầu lưới tăng.

b. Sinh hóa

- Bilirubin tăng, chủ yếu tăng bilirubin gián tiếp;
- LDH tăng, haptoglobin giảm.

c. Xét nghiệm tủy đồ

Tủy giàu tế bào, dòng hồng cầu tăng sinh mạnh, hồng cầu lưới tủy tăng. Dòng bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu phát triển bình thường.

d. Xét nghiệm huyết thanh học

- Xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính;
- Xét nghiệm Coombs gián tiếp có thể dương tính (nếu dương tính nên định danh kháng thể bất thường).

3. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

3.1. Bệnh hồng cầu hình cầu bẩm sinh

- Lâm sàng có hội chứng thiếu máu, hội chứng hoàng đả.
- Trên tiêu bản máu ngoại vi thấy rõ hình ảnh hồng cầu mất vùng sáng trung tâm.
- Sức bền hồng cầu thường giảm.
- Xét nghiệm Coombs trực tiếp âm tính.

3.2. Đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm

Xét nghiệm CD55, CD59 trên màng hồng cầu có thiếu hụt.

3.3. Tan máu trong bệnh hệ thống

- Người bệnh thường có những tổn thương các cơ quan phối hợp như da, thận, khớp, tim...

- Kháng thể kháng nhân và dsDNA dương tính là xét nghiệm khẳng định bệnh. Khi nghi ngờ có thể làm thêm ANA 8 profile (anti dsDNA, anti RNP, anti Sm, anti SS-A/Ro, anti SS-B/La, anti Scl -70, anti CENP -B, anti Jo 1).

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Methylprednisolone

- Liều dùng: 1 - 2mg/kg/ngày. Khi có đáp ứng (huyết sắc tố > 80G/L) thì giảm liều dần (30% liều/ tuần).

- Trường hợp cơn tan máu rầm rộ, nguy cơ đe dọa tính mạng có thể dùng liều cao (bolus): + 1g/ngày trong 3 ngày sau đó.

+ 3-4mg/kg/ngày trong 3-5 ngày.

+ Sau đó dùng liều 1-2mg/kg/ngày. Khi có đáp ứng thì giảm dần liều và duy trì.

- Có thể ngừng thuốc khi huyết sắc tố của người bệnh trở về bình thường với liều duy trì ở mức thấp (khoảng 0.1mg/kg/ngày hoặc thấp hơn) trong vòng 1 năm mà không có tái phát.

4.2. Các thuốc ức chế miễn dịch: Chỉ định khi bệnh không đáp ứng với corticoid. Có thể sử dụng các thuốc sau:

- Azathioprine (Immurel:): Liều dùng: 50-100mg/ngày trong 4 tháng.

- Cyclophosphamid: Liều dùng: 50-200mg/ngày trong 3-6tháng.

- Cyclosporin A: Liều dùng: 50-200mg/ngày trong 3-6 tháng.

- Vincristin: 1mg/tuần tối thiểu 3 tuần.

- Mycophenolate mofetil: Liều dùng: 500mg-2.000mg/ngày trong 1-3 tháng.

Lưu ý: Tác dụng giảm bạch cầu hoặc ức chế tủy xương của nhóm thuốc này, lúc đó nên dừng thuốc hoặc giảm liều.

4.3. Gamma globulin

- Chỉ định trong trường hợp cấp cứu: Cơn tan máu rầm rộ, đáp ứng kém với truyền máu và corticoid.

- Liều dùng: Tổng liều là 2g/kg (0,4g/kg/ngày x 5 ngày hoặc 1g/kg/ngày x 2 ngày).

4.4. Cắt lách: Chỉ định trong trường hợp:

- Điều trị 3-6 tháng bằng corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch thất bại hoặc phụ thuộc liều cao corticoid.

- Không có các bệnh lý nội khoa khác.

- Người bệnh tự nguyện.

4.5. Rituximab

- Chỉ định khi điều trị ức chế miễn dịch và cắt lách không có hiệu quả.
- Liều dùng: 375mg/m²/tuần x 4 tuần.

4.6. Điều trị hỗ trợ

- Truyền máu
- + Tốt nhất là truyền máu có hòa hợp thêm các nhóm máu ngoài hệ ABO (truyền hồng cầu phenotype).
- + Nên truyền chậm và theo dõi sát các dấu hiệu lâm sàng.
- Trao đổi huyết tương:
- Điều trị và dự phòng các biến chứng của thuốc và bệnh.
- + Hạ huyết áp, giảm đường máu, bổ sung canxi, kali, các thuốc bảo vệ dạ dày...
- + Lọc máu ngoài thận trong trường hợp có suy thận cấp.

4.7. Theo dõi trong quá trình điều trị

- Lâm sàng: Đánh giá mức độ thiếu máu, màu sắc và số lượng nước tiểu, huyết áp, những biểu hiện ở dạ dày...
- Cận lâm sàng: Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, hồng cầu lưới 2-3 lần/ tuần. Các chỉ số đường huyết, điện giải, canxi, bilirubin, men gan, chức năng thận 1-2 lần/tuần. Xét nghiệm Coombs 1 lần/ 1-2 tuần.

5. TIÊN LƯỢNG

Tỉ lệ đáp ứng chung với corticoid là khoảng 80%. Với những trường hợp phải cắt lách thì tỉ lệ đáp ứng từ 38-82%. Khi sử dụng rituximab tỉ lệ đáp ứng có thể đạt tới 80% các trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Minh An (2006), *Thiếu máu tan máu miễn dịch* (2006), Bài giảng Huyết học - Truyền máu Sau đại học, Tr 198-208.
2. Lechner.K and Jager.U (2010), *How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults*, Blood 116: 1831-1838.
3. Friedberg R.C, Johari V.P (2009) *Autoimmune Hemolytic Anemia*, Wintrobe's Clinical Hematology, pp.966-977.
4. Pacman.C.H (2006), *Hemolytic Anemia from Immune Injury*, William Hematology, 7, pp. 729-750.

22. HỘI CHỨNG EVANS

1. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng Evans là bệnh tan máu tự miễn kết hợp đồng thời với giảm tiểu cầu miễn dịch.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- Hội chứng thiếu máu.
- Hội chứng hoàng đằm.
- Hội chứng xuất huyết:
- Gan lách có thể to.

2.2. Cận lâm sàng

- Tế bào máu ngoại vi:

- + Hồng cầu, lượng huyết sắc tố và hematocrit giảm.
- + Hồng cầu lưới tăng.
- + Số lượng tiểu cầu giảm.

- Xét nghiệm tủy đồ:

- + Tủy giàu tế bào, dòng hồng cầu tăng sinh, hồng cầu lưới tủy tăng.
- + Mật độ mẫu tiểu cầu bình thường hoặc tăng.
- + Dòng bạch cầu hạt phát triển bình thường.

- Xét nghiệm hóa sinh:

- + Bilirubin tăng, chủ yếu tăng bilirubin gián tiếp.
- + Haptoglobin giảm, LDH tăng.

- Xét nghiệm miễn dịch:

- + Xét nghiệm Coombs trực tiếp dương tính.
- + Xét nghiệm Coombs gián tiếp có thể dương (nếu dương tính nên định danh kháng thể bất thường).

- + Kháng thể kháng tiểu cầu dương tính.
- + Kháng thể kháng bạch cầu trung tính dương tính.
- + Kháng thể kháng dsDNA và kháng thể kháng nhân âm tính.

2.3. Chẩn đoán phân biệt

- Bệnh lupus ban đỏ hệ thống:
 - + Có tổn thương như ban ở da, đau khớp, rụng tóc, tràn dịch các màng, tổn thương thận...
 - + Kháng thể kháng nhân và thể kháng kháng dsDNA dương tính.

- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối hoặc hội chứng tan máu có tăng urê huyết (TTP - HUS):

+ Có thể có sốt, có biểu hiện thần kinh như li bì, lú lẫn. Biểu hiện ở thận như thiếu niệu hoặc vô niệu.

+ Máu ngoại vi có giảm hồng cầu, tiểu cầu, có gặp mảnh vỡ hồng cầu.

+ Hoạt tính enzym ADAMTS 13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13) giảm.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Methylprednisolon

- Liều dùng: 1 - 2mg/kg/ngày. Khi có đáp ứng (huyết sắc tố > 80G/L và tiểu cầu > 50G/L) thì giảm liều dần (30% liều/ tuần).

- Trường hợp cơn tan máu rầm rộ hoặc xuất huyết nhiều nơi, nguy cơ đe dọa tính mạng có thể dùng liều cao (bolus):

+ 1g/ngày trong 3 ngày;

+ 3-4mg/kg/ngày trong 3-5 ngày;

+ Sau đó dùng liều 1-2mg/kg/ngày. Khi có đáp ứng thì giảm dần liều và duy trì.

Có thể ngừng thuốc khi huyết sắc tố và tiểu cầu của người bệnh trở về bình thường với liều duy trì ở mức thấp (khoảng 0.1mg/kg/ngày) trong vòng 1 năm mà không có tái phát.

3.2. Các thuốc ức chế miễn dịch: Chỉ định: Bệnh không đáp ứng với điều trị corticoid. Có thể sử dụng các thuốc sau:

- Azathioprine (Immurel): Liều dùng: 50-100mg/ngày trong 3- 4 tháng.

- Cyclophosphamid: Liều dùng: 50-100mg/ngày trong 3-4 tháng.

- Cyclosporin A: Liều dùng: 50-200mg/ngày trong 3-6 tháng.

- Vincristin: Liều dùng 1mg/tuần tối thiểu 3 tuần.

- Mycophenolate mofetil: Liều dùng: 500mg-2.000mg/ngày trong 1-3 tháng.

3.3. Gamma globulin

- Chỉ định trong trường hợp cấp cứu: Cơn tan máu rầm rộ hoặc xuất huyết nhiều vị trí, người bệnh đáp ứng kém với truyền máu, truyền tiểu cầu và methylprednisolone.

- Liều dùng: Tổng liều là 2g/kg (0,4g/kg/ngày x 5 ngày hoặc 1g/kg/ngày x 2 ngày).

3.4. Cắt lách

3.5. Rituximab

- Chỉ định khi điều trị ức chế miễn dịch và cắt lách không có hiệu quả.

- Liều dùng: 375mg/m²/tuần x 4 tuần.

3.6. Điều trị hỗ trợ

- Truyền máu:

+ Tốt nhất là truyền máu có hòa hợp thêm các nhóm máu ngoài hệ ABO.

+ Nên truyền chậm và theo dõi sát các dấu hiệu lâm sàng.

- Truyền khối tiểu cầu: Được chỉ định trong trường hợp có xuất huyết hoặc tiểu cầu < 10G/L.

- Trao đổi huyết tương:

- Điều trị các biến chứng của thuốc: Hạ huyết áp, giảm đường máu, bổ sung canxi, kali, các thuốc bảo vệ dạ dày...

3.7. Theo dõi trong quá trình điều trị

- Lâm sàng: Mức độ thiếu máu, màu sắc và số lượng nước tiểu, tình trạng xuất huyết, số đo huyết áp, những biểu hiện ở dạ dày...

- Cận lâm sàng: Tế bào máu ngoại vi, hồng cầu lưới 2-3 lần/ tuần. Các chỉ số đường huyết, điện giải, canxi, bilirubin, men gan, chức năng thận 1-2 lần/tuần. Xét nghiệm Coombs 1 lần/ 1-2 tuần.

4. DIỄN BIẾN VÀ TIÊN LƯỢNG

Điều trị bằng methylprednisolone thì tỉ lệ đáp ứng đạt được 82%. Cắt lách đạt tỉ lệ đáp ứng khoảng 78% nhưng sau 5 năm chỉ còn 52%. Điều trị bằng rituximab có thể đạt được 80% có đáp ứng. Người bệnh có chỉ định sử dụng gamma globulin thì tỉ lệ đáp ứng là 60%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Costallat G. L, Appenzeller S, Costallat L. T (2011). Evans syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: Clinical presentation and outcome. *Joint Bone Spine*.
2. Kashif M, Qureshi A, Adil S. N, Khurshid M. (2010), Successful use of rituximab in Evans syndrome and refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Pak Med Assoc*, pp: 64-5.
3. Mathew P, Chen G, Wang W. (1997), Evans syndrome: results of a national survey. *J Pediatr Hematol Oncol*, 19(5), pp: 433-7.
4. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A. S, Piette J. P. (2009), The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*, 114, pp: 3167-3172.
5. Raetz E, Beatty P. G, Adams R. H. (1997), Treatment of severe Evans syndrome with an allogeneic cord blood transplant. *Bone Marrow Transplant*, 20(5), pp: 427-9.
6. Teachey D. T, Manno C. S, Axsom K. M, et al. (2005), Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood*, 105(6), pp: 2443-8.

23. XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune Thrombocytopenic Purpura - ITP) là tình trạng tiểu cầu trong máu ngoại vi bị phá huỷ ở hệ liên võng nội mô do sự có mặt của tự kháng thể kháng tiểu cầu.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định: Dựa vào các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm.

a. Lâm sàng

- Hội chứng xuất huyết: xuất huyết dưới da tự nhiên, chảy máu chân răng, chảy máu mũi, nôn ra máu, đi ngoài phân đen, kinh nguyệt kéo dài, đi tiểu ra máu...

- Hội chứng thiếu máu: Có thể gặp và mức độ tương xứng với mức độ xuất huyết.

- Gan, lách, hạch ngoại vi không to.

b. Xét nghiệm

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi:

+ Số lượng tiểu cầu giảm < 100 G/l.

+ Số lượng hồng cầu và lượng huyết sắc tố có thể giảm (mức độ giảm tương xứng với mức độ xuất huyết).

+ Số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu thường trong giới hạn bình thường.

- Tủy đồ: Mật độ tế bào tủy bình thường hoặc tăng. Số lượng mẫu tiểu cầu bình thường hoặc tăng. Dòng hồng cầu và bạch cầu hạt phát triển bình thường, không gặp tế bào ác tính.

- Thời gian máu chảy: Kéo dài.

- Co cục máu: Cục máu không co hoặc co không hoàn toàn.

- Các xét nghiệm PT, APTT, TT, fibrinogen: Bình thường.

- Kháng thể đặc hiệu kháng GPIIb-IIIa (hoặc GPIb) trên bề mặt tiểu cầu (hoặc trong huyết thanh): Dương tính.

- Các xét nghiệm:

+ Xét nghiệm virus (HbsAg, anti HCV, anti HIV, Epstein Barr.): Âm tính.

+ Xét nghiệm bệnh miễn dịch: nghiệm pháp Coombs, ANA, anti dsDNA, lupus ban đỏ hệ thống...: Âm tính.

Hiện nay chẩn đoán xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch vẫn phải dựa trên chẩn đoán loại trừ các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu khác.

2.2. Chẩn đoán phân biệt:

Cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh gây giảm tiểu cầu thường gặp như: Suy tủy xương, lơ xê mi cấp, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, ung thư di căn tủy xương, giảm tiểu cầu ở người nghiện rượu, nhiễm virus (CMV, sởi, rubella...), lupus ban đỏ hệ thống, đông máu rải rác trong lòng mạch...

3. ĐIỀU TRỊ:

3.1. Nguyên tắc điều trị:

- Quyết định điều trị dựa trên số lượng tiểu cầu, mức độ chảy máu và các đặc điểm lâm sàng khác của người bệnh (ví dụ: Bệnh kèm theo...).

- Cần điều trị khi số lượng tiểu cầu $\leq 30G/L$ và/hoặc người bệnh có triệu chứng xuất huyết, đặc biệt ở người bệnh có chỉ định phẫu thuật.

- Mục tiêu điều trị: Duy trì số lượng tiểu cầu $\geq 50 G/L$ và không có xuất huyết trên lâm sàng.

- Điều trị cụ thể: Bao gồm điều trị đặc hiệu và điều trị hỗ trợ.

3.2. Điều trị cụ thể:

3.2.1. Điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở người lớn:

3.2.1.1. Điều trị đặc hiệu: Có thể lựa chọn các thuốc sau:

a. Methylprednisolon:

- Được khuyến nghị là thuốc điều trị “đầu tay” cho người bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn (trừ người bệnh có chống chỉ định điều trị corticoid).

- Liều dùng: 1-2 mg/kg cân nặng/ngày.

+ Nếu có đáp ứng (số lượng tiểu cầu tăng lên $\geq 50G/L$): giảm liều dần (30% liều/tuần).

+ Nếu sau 3 tuần không có đáp ứng: giảm liều (30% liều/ tuần) và kết hợp các thuốc khác.

- Khi số lượng tiểu cầu trở về bình thường: điều trị duy trì (methylprednisolon 4mg/ngày, uống) trong 1 năm, sau đó có thể dừng corticoid và tiếp tục theo dõi.

b. Các thuốc ức chế miễn dịch khác: Nếu sau 3 tuần không có đáp ứng thì nên kết hợp với một trong các thuốc sau:

- Cyclophosphamide:

+ Chỉ định: xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch không đáp ứng với điều trị corticoid.

+ Liều dùng: 50-200mg/ ngày trong 4 - 8 tuần (uống). Khi số lượng tiểu cầu về bình thường: giảm liều dần và điều trị duy trì 50mg/ ngày trong 3 tháng, sau đó có thể dùng thuốc và tiếp tục theo dõi.

- Vinca alkaloids (vincristin, vinblastin):

+ Chỉ định: xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch điều trị bằng methylprednisolone thất bại.

+ Liều: Vincristin 1-2 mg truyền tĩnh mạch mỗi tuần 1 lần, ít nhất 3 tuần; vinblastin 0,1mg/kg/ truyền tĩnh mạch mỗi tuần 1 lần, ít nhất 3 tuần.

- Azathioprin (Imurel): Liều: 50-250mg/ ngày trong vòng ít nhất 4 tháng.

* Lưu ý: Nhóm thuốc này có tác dụng phụ gây giảm bạch cầu.

- Globulin miễn dịch (Immunoglobulin):

+ Chỉ định: giảm tiểu cầu nặng, cấp tính; người bệnh có chống chỉ định dùng corticoid hoặc xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch tái phát.

+ Ít được chỉ định ở bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch người lớn (trừ khi có chảy máu nặng đe dọa tính mạng) và sau đó thường phải kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác.

+ Liều dùng: 0,4g/kg/ngày × 5 ngày hoặc 1g/kg/ngày × 2 ngày (tổng liều: 2g/kg cân nặng), tiêm tĩnh mạch. Liều đơn duy trì: 0,5- 1g/ kg.

- Anti-(Rh) D:

+ Chỉ định: Không đáp ứng với corticoid và đang trong tình trạng xuất huyết nặng, đe dọa tính mạng hoặc có chỉ định phẫu thuật cấp cứu.

+ Anti-(Rh) D không được chỉ định cho người bệnh Rh (-) và hiệu quả rất thấp trên người bệnh đã cắt lách.

+ Liều đơn độc: 50-100 µg/ kg, tiêm tĩnh mạch trong 3-5 phút.

+ Tác dụng phụ: Đau đầu, buồn nôn, nôn, rét run, sốt, đau bụng, tiêu chảy, chóng mặt, đau cơ, phản ứng quá mẫn...

- Danazol: liều dùng: 400-800 mg/ ngày ít nhất trong vòng 6 tháng, thường được chỉ định kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác.

- Rituximab:

+ Chỉ định: Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch tái phát.

+ Liều dùng: 375mg/m² da/ lần/ tuần × 4 tuần (1 đợt điều trị).

- Mycophenolate Mofetil (CellCeft):

+ Chỉ định: xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch tái phát hoặc không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác.

+ Liều dùng: 0.5- 2g/ngày trong 4 - 8 tuần (uống). Khi số lượng tiểu cầu về bình thường: giảm liều dần và điều trị duy trì 0.5g/ ngày trong 3 tháng, sau đó có thể dừng thuốc và tiếp tục theo dõi.

c. Cắt lách:

- Chỉ định: Trong trường hợp:

+ Điều trị 6 tháng bằng methylprednisolone và các thuốc ức chế miễn dịch khác thất bại hoặc người bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch tái phát nhiều lần.

+ Tình trạng sinh mẫu tiểu cầu trong tuỷ còn tốt.

+ Không có bệnh nội khoa kèm theo.

+ Người bệnh tự nguyện.

Nếu cắt lách không có đáp ứng, tiếp tục điều trị lại bằng methylprednisolone và các thuốc ức chế miễn dịch khác như ban đầu.

Lưu ý:

+ Nên tiêm phòng trước khi cắt lách 2 tuần đối với các bệnh: Pneumococcus, Hemophilus Influenza, Meningococcus, Haemophilus Influenzae type B...

+ Uống kháng sinh dự phòng sau khi cắt lách (penicillin V, erythromycin...)

+ Người bệnh có số lượng tiểu cầu < 50G/L đặc biệt < 20G/L cần điều trị corticoid và/ hoặc Globulin miễn dịch trước phẫu thuật để nâng cao số lượng tiểu cầu, giảm tối đa nguy cơ chảy máu trong và sau phẫu thuật.

+ Truyền khối tiểu cầu trước và trong phẫu thuật để giảm nguy cơ chảy máu.

3.2.1.2. Điều trị hỗ trợ:

a. Truyền khối tiểu cầu:

- Chỉ định khi: Có xuất huyết hoặc khi không có xuất huyết nhưng có số lượng tiểu cầu < 20G/L.

- Ưu tiên truyền khối tiểu cầu gạn tách từ một người cho (khối tiểu cầu gạn tách từ một người cho).

- Nếu không có khối tiểu cầu gạn tách từ một người cho, chỉ định truyền khối tiểu cầu pool (được tách từ nhiều người cho máu); nên truyền khối lượng lớn ngay từ đầu, liều lượng có thể tới 6-8 đơn vị/ ngày để nhanh chóng làm giảm nguy cơ xuất huyết nặng cho người bệnh.

b. Truyền khối hồng cầu: Khi có thiếu máu.

c. Trao đổi huyết tương: Thường áp dụng trong các trường hợp xuất huyết nặng, diễn biến cấp tính, có thể kèm theo các bệnh lý khác như viêm gan, tan máu miễn dịch...

d. Tranexamic acid (Transamin):

- Có thể dùng cả đường uống và tiêm.
- Liều dùng: 250-500 mg/ lần × 3 đến 4 lần/ ngày.
- Nếu số lượng tiểu cầu giảm nhiều và xuất huyết rất nặng: Truyền tĩnh mạch với liều 0,1g/kg/30 phút đầu sau đó truyền liên tục 0,5-1g/h đến khi ngừng xuất huyết.
- Chống chỉ định: Người bệnh đi tiểu ra máu.

3.2.1.3. Điều trị người bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn có số lượng tiểu cầu giảm nặng (< 10G/L) và xuất huyết nặng:

- Truyền khối tiểu cầu (ưu tiên khối tiểu cầu “máy”, 1 đơn vị/ lần/ ngày).
- Methylprednisolone liều cao (liều “bolus”): 1g/ ngày × 3 ngày (truyền tĩnh mạch).
- Hoặc immunoglobulin (IVIg), liều dùng: 0,4g/kg/ngày × 5 ngày hoặc 1g/kg/ngày × 2 ngày (tổng liều 2g/kg cân nặng), tiêm tĩnh mạch.
- Hoặc kết hợp methylprednisolone 1g/ ngày × 3 ngày và immunoglobuline 1g/kg/ ngày × 2 ngày.
- Hoặc liều đơn anti D: 50 - 100 µg/ kg/ ngày, tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5’.
- Tranexamic acid (Transamin): Truyền tĩnh mạch 0,1g/kg/30 phút đầu sau đó truyền liên tục 0,5-1g/h đến khi ngừng xuất huyết. Chống chỉ định: Người bệnh đi tiểu ra máu.

3.2.2. Điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ em: Có thể lựa chọn các thuốc sau:

a. Methylprednisolone:

- Liều dùng:
 - + Methylprednisolone 2mg/kg cân nặng/ngày × 10 - 20 ngày, sau đó giảm liều trong vòng 1 - 2 tuần và ngừng thuốc hoặc
 - + Methylprednisolone 4mg/kg/ngày x 7 ngày sau đó 2mg/kg/ngày x 2 tuần, sau đó giảm liều dần (30% liều/tuần).
- Nếu không có đáp ứng hoặc sau khi có đáp ứng, người bệnh ngừng thuốc thì tiểu cầu lại giảm, cần điều trị một đợt methylprednisolone trong 4 tuần với liều như trên.

b. Globulin miễn dịch (Immunoglobulin - Ig)

- Chỉ định:
 - + Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh và dưới 2 tuổi.
 - + Trường hợp chảy máu cấp tính, đe dọa tính mạng.
 - + Trường hợp cần tăng nhanh số lượng tiểu cầu hoặc chuẩn bị phẫu thuật.
- Liều dùng:
 - + Thể cấp tính: 0,4g/kg/ngày × 5 ngày hoặc 1g/kg/ngày × 2 ngày (tổng liều: 2g/kg cân nặng), tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 -5 phút.

+ Thở mạn tính: 1g/kg/ngày × 2 ngày, sau đó điều trị xen kẽ methylprednisolone và Globulin miễn dịch (0,4 - 1g/kg) phụ thuộc đáp ứng của người bệnh.

c. Anti-(Rh) D:

- Chỉ định: Xuất huyết giảm tiểu cầu không đáp ứng với methylprednisolone; xuất huyết nặng, đe dọa tính mạng hoặc có chỉ định phẫu thuật cấp cứu. Anti- (Rh) D không được chỉ định cho bệnh nhi Rh (-) và hiệu quả rất thấp trên bệnh nhi đã cắt lách.

- Liều đơn độc: 50- 100 µg/ kg, tiêm tĩnh mạch trong 3-5 phút.

d. Cắt lách

- Chỉ định:

+ Bệnh nhi có nguy cơ chảy máu nặng, đe dọa tính mạng, không đáp ứng với điều trị nội khoa.

+ Thở mạn tính, có xuất huyết trên lâm sàng và số lượng tiểu cầu luôn < 30G/l, không đáp ứng với điều trị nội khoa.

- Lưu ý:

+ Chỉ nên chỉ định cắt lách ở trẻ em > 5 tuổi, đã được chẩn đoán > 2 năm và điều trị nội khoa không đáp ứng.

+ Các điều trị trước, trong và sau cắt lách giống như ở người lớn.

đ. Các thuốc ức chế miễn dịch khác: Ít được sử dụng. Chỉ lựa chọn khi có chảy máu nặng, đe dọa tính mạng, nguy cơ tử vong và biến chứng cao. Liều dùng: Tương tự như ở người lớn.

e. Điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ em có số lượng tiểu cầu giảm nặng (< 10G/L) và xuất huyết nặng:

- Truyền khối tiểu cầu (ưu tiên truyền khối tiểu cầu gạn tách từ một người cho).

- Methylprednisolone liều cao 500mg/ m² da/ngày, chia 3 lần, truyền tĩnh mạch.

- Hoặc immunoglobulin (Ig): Liều dùng: 0,4g/kg/ngày × 5 ngày hoặc 1g/kg/ngày × 2 ngày (tổng liều 2g/kg cân nặng), tiêm tĩnh mạch.

- Hoặc kết hợp methylprednisolone 500mg/m² da/ngày, chia 3 lần, truyền tĩnh mạch và immunoglobuline 1g/kg/ ngày × 2 ngày.

- Hoặc kết hợp vincristin 2 mg/m² da/ lần, truyền tĩnh mạch và gạn huyết tương đối với các thể không đáp ứng với các phương pháp điều trị trên.

- Cắt lách cấp cứu.

- Tranexamic acid (Transamin): Truyền tĩnh mạch 0,1g/kg/30 phút đầu sau đó truyền liên tục 0,5-1g/h đến khi ngừng xuất huyết. Chống chỉ định: bệnh nhi đi tiểu ra máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đại học Y Hà Nội (2006), “Tiểu cầu và bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu”, Bài giảng Huyết học – Truyền máu sau Đại học, NXB Y học, tr: 235- 247.
2. Nguyễn Công Khanh (2008), “Xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát”, Huyết học lâm sàng nhi khoa, NXB Y học, tr.239 - 249.
3. Marshall A. Lichman et all (2006), “Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults”, Williams Hematology, 7th Edition, p: 1758- 1763.
4. John P. Greer et al (2009), “Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura”, Wintrobe’s clinical hematology, 12th Edition (Vol 2), p: 1292- 1304.
5. Hoffbrand A. V. et all (2009), “Bleeding disorders caused by vascular and platelet abnormalities”, Essential hematology, 5th, p: 278- 289.

24. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TIỂU CẦU

1. KHÁI NIỆM

Rối loạn chức năng tiểu cầu là bệnh lý do bất thường các glycoprotein (GP), hạt, men hoặc receptor của tiểu cầu... dẫn đến bất thường các chức năng dính, ngưng tập, giải phóng và hoạt tính tiền đông máu của tiểu cầu.

2. XẾP LOẠI: Tùy theo nguyên nhân gây bất thường chức năng tiểu cầu, có các nhóm sau:

2.1. Rối loạn chức năng tiểu cầu bẩm sinh: Có 5 nhóm nguyên nhân chính:

a. Do bất thường glycoprotein (GP):

- Hội chứng Bernard - Soulier.
- Bệnh suy nhược tiểu cầu Glanzmann.
- Bệnh von-Willebrand thể tiểu cầu.

b. Do bất thường tương tác khung - màng tế bào: Hội chứng Wiskott - Aldrich.

c. Do bất thường hạt tiểu cầu:

- Thiếu hụt kho dự trữ δ .
- Hội chứng tiểu cầu xám (thiếu hạt α).
- Thiếu hụt kho dự trữ α , δ .
- Bệnh rối loạn chức năng tiểu cầu Quebec (yếu tố V Quebec).

d. Do bất thường hoạt tính tiền đông máu của tiểu cầu.

e. Do bất thường receptor hoạt hóa, dẫn truyền tín hiệu và hiện tượng tiết của tiểu cầu.

- Bất thường receptor, dẫn truyền tín hiệu hoạt hóa đặc hiệu.
- Bất thường chuyển hóa acid arachidonic và sản xuất thromboxan.
- Bất thường phospholipase C, $G\alpha_q$, huy động và đáp ứng calci.

2.2. Rối loạn chức năng tiểu cầu mắc phải: Có các nhóm bệnh chính sau:

- Rối loạn chức năng tiểu cầu trong các bệnh lý huyết học: Hội chứng tăng sinh tủy mạn tính, lơ xê mi cấp và mạn, hội chứng rối loạn sinh tủy...

- Rối loạn chức năng tiểu cầu trong bệnh lý không phải huyết học: Tăng ure máu.

- Rối loạn chức năng tiểu cầu do thuốc: Aspirin, dipyridamole, thuốc kháng viêm non-steroid, ticlopidine, clopidogrel, thuốc điều trị bệnh tim mạch (abciximab, eptifibatide...).

3. CHẨN ĐOÁN:

3.1. Đặc điểm chung:

a. Triệu chứng lâm sàng:

Triệu chứng chung thường gặp là xuất huyết ở dưới da và niêm mạc như: Chảy máu chân răng, chảy máu mũi, xuất huyết tiêu hóa, tiểu đỏ, kinh nguyệt kéo dài, xuất huyết não, chảy máu sau nhổ răng, sau phẫu thuật... Hiếm gặp xuất huyết tiêu hóa hoặc chảy máu khớp.

b. Xét nghiệm:

- Số lượng và hình thái tiểu cầu: Thường bình thường.
- Thời gian máu chảy: Thường kéo dài.
- Co cục máu đông: Co không hoàn toàn hoặc không co.
- Phân tích chức năng tiểu cầu - PFA (*platelet function analysis*): Kéo dài.
- Ngưng tập tiểu cầu với các chất kích tập (ADP, Thrombin..): Giảm/không ngưng tập.
- Di truyền-sinh học phân tử: Tùy từng thể bệnh mà có chỉ định xét nghiệm hợp lý để phát hiện những bất thường về NST, gen.

3.2. Đặc điểm của một số bệnh/ hội chứng rối loạn chức năng tiểu cầu.

Bảng 1: Đặc điểm một số bệnh/hội chứng rối loạn chức năng tiểu cầu bẩm sinh

Bệnh/ hội chứng	Đặc điểm di truyền	Cơ chế bệnh sinh	Triệu chứng lâm sàng	Thay đổi xét nghiệm
Hội chứng Bernard - Soulier	Di truyền lặn, NST thường.	Thiếu GP Ib/IX làm cho tiểu cầu không gắn được với yếu tố von - Willebrand, dẫn đến tiểu cầu không dính được với collagen (lớp dưới nội mô).	- Chảy máu mũi, chảy máu chân răng, xuất huyết dưới da, xuất huyết tiêu hóa, tiểu đỏ, kinh nguyệt kéo dài, xuất huyết não.	- Số lượng tiểu cầu giảm. - Tiểu cầu kích thước lớn (tiểu cầu khổng lồ). - Thể tích khối tiểu cầu (PCT): Bình thường. - Thời gian máu chảy kéo dài. - Cục máu: Co không hoàn toàn hoặc không co. - PFA: Kéo dài. - Ngưng tập tiểu cầu với: + Ristocetin: Không ngưng tập. + ADP, adrenalin, collagen: Bình thường (có thể tăng). - Định lượng yếu tố von Willerbrand: Bình thường. - Định lượng GPIb /IX /V tiểu cầu: Giảm hoặc không có.

Bệnh/ hội chứng	Đặc điểm di truyền	Cơ chế bệnh sinh	Triệu chứng lâm sàng	Thay đổi xét nghiệm
Suy nhược tiểu cầu Glanzmann	Di truyền lặn (NTS số 17).	Thiếu GP IIb/IIIa làm cho tiểu cầu không gắn được với fibrinogen, dẫn đến tiểu cầu không ngưng tập với nhau được.	- Chảy máu mũi, chân răng, xuất huyết dưới da, xuất huyết tiêu hóa, tiểu đỏ, kinh nguyệt kéo dài, xuất huyết não, chảy máu sau phẫu thuật.	- Số lượng và hình thái tiểu cầu: Bình thường. - Thời gian máu chảy kéo dài. - PFA: Kéo dài. - Ngưng tập tiểu cầu với: + ADP, epinephrine, thrombin, collagen, thromboxane A ₂ : Giảm nặng hoặc không ngưng tập. + Ristocetin 0,5 mg/ml: Không ngưng tập + Ristocetin 1,5mg/ml: Bình thường - Định lượng GP IIb/IIIa: Giảm.
Bệnh von - Willebrand thể tiểu cầu.	Di truyền trội, NST thường.	Bất thường GPIb/IX	- Chảy máu mũi, chảy máu chân răng, xuất huyết dưới da.	- Số lượng tiểu cầu: Có thể giảm. - Kích thích tiểu cầu: Có thể lớn. - Thời gian máu chảy kéo dài. - Yếu tố von - Willerbrand huyết tương: Giảm. - Ngưng tập tiểu cầu với ristocetin (nồng độ thấp) và botrocetin: Tăng.
Hội chứng Wiskott - Aldrich	Di truyền lặn trên NST X	Bất thường GP Sialophorin của tiểu cầu.	- Nhiễm trùng tái phát, Eczema, có thể kèm theo bệnh ác tính (u lympho), lách to	- Số lượng tiểu cầu: Có thể giảm. - Kích thích tiểu cầu: Nhỏ. - Thời gian máu chảy kéo dài. - Bất thường miễn dịch do bất thường lympho T
Hội chứng tiểu cầu Quebec	Di truyền trội NST thường	Thiếu hạt multimerin, thrombospo din	- Chảy máu kéo dài sau chấn thương.	- Giảm số lượng tiểu cầu. - Định lượng yếu tố V tiểu cầu giảm. - Định lượng yếu tố V huyết tương bình thường.
Thiếu hạt kho dự trữ δ	Di truyền lặn trên	Thiếu hạt đặc (hạt δ).	- Chảy máu mũi, chảy máu chân răng,	- Số lượng và hình thái tiểu cầu: Bình thường. - Thời gian máu chảy: Có thể kéo dài.

Bệnh/ hội chứng	Đặc điểm di truyền	Cơ chế bệnh sinh	Triệu chứng lâm sàng	Thay đổi xét nghiệm
	NST thường		xuất huyết dưới da.	- Ngưng tập tiểu cầu với: + ADP, epinephrine, collagen: giảm hoặc không ngưng tập. + Thrombin: Không ngưng tập.
Hội chứng tiểu cầu xám	Di truyền lặn trên NST thường.	Thiếu hạt α .	- Chảy máu mũi, chảy máu chân răng, xuất huyết dưới da, lách to (có thể có).	- Số lượng tiểu cầu thường giảm. - Thời gian máu chảy kéo dài. - Tiểu cầu kích thước lớn, hình bầu dục, nhạt màu. - Co cục máu: Co không hoàn toàn hoặc không co. - PFA: Kéo dài. - Ngưng tập tiểu cầu với: + Collagen, thrombin: Giảm +ADP, adrenalin: Bình thường hoặc giảm nhẹ.
Rối loạn hoạt tính tiền đông máu của tiểu cầu.	Hiếm gặp, di truyền NST thường.	Bất thường vi túi của tiểu cầu.	Chảy máu sau nhổ răng, sau phẫu thuật; phụ nữ rong kinh, chảy máu kéo dài sau sinh đẻ.	- Thời gian máu chảy: Bình thường. - Định lượng yếu tố 3 tiểu cầu: Giảm.

Bảng 2: Đặc điểm một số bệnh/ hội chứng rối loạn chức năng tiểu cầu mắc phải

Bệnh/ hội chứng	Cơ chế bệnh sinh	Thay đổi xét nghiệm	Điều trị
Bệnh lý Huyết học: - Hội chứng tăng sinh tủy mạn tính. - Lơ xê mi cấp, mạn. - Hội chứng rối loạn sinh tủy. - Đái huyết sắc tố kích phát ban đêm...	- Bất thường phóng thích và chuyển hóa acid arachidonic. - Thiếu hụt kho dự trữ mắc phải. - Bất thường receptor màng tiểu cầu.....	- Rối loạn xét nghiệm đặc hiệu: tùy theo bệnh chính. - Thời gian máu chảy, PFA: Kéo dài. - Co cục máu đông: Co không hoàn toàn hoặc không co. - Ngưng tập tiểu cầu với các chất kích tập: Có thể bình thường, giảm hoặc không ngưng tập.	Điều trị bệnh chính và điều trị triệu chứng bằng truyền khối tiểu cầu đậm đặc.

Bệnh/ hội chứng		Cơ chế bệnh sinh	Thay đổi xét nghiệm	Điều trị
Tăng ure máu.		Bất thường khả năng dính, ngưng tập và chế tiết của tiểu cầu.	- Tăng ure máu. - Thời gian máu chảy, PFA: Kéo dài. - Co cục máu đông: Co không hoàn toàn hoặc không co. - Ngưng tập tiểu cầu với các chất kích tập: Có thể bình thường, giảm hoặc không ngưng tập.	- Điều trị bệnh chính. - Lọc thận nhân tạo. - Truyền khối tiểu cầu đậm đặc.
Rối loạn chức năng tiểu cầu do thuốc	Aspirin	Ức chế men cyclo oxygenase	- Số lượng tiểu cầu bình thường. - Thời gian máu chảy, PFA: Kéo dài. - Ngưng tập tiểu cầu với các chất kích tập: Có thể bình thường, giảm hoặc không ngưng tập.	
	Dipyridamole	Khóa kênh dẫn của Adenosin.	- Số lượng tiểu cầu bình thường. - Thời gian máu chảy, PFA: Kéo dài. - Ngưng tập tiểu cầu với các chất kích tập: Có thể bình thường, giảm hoặc không ngưng tập.	
	Thuốc kháng viêm không steroid	Ức chế men cyclooxygenase.	Ngưng tập tiểu cầu: Giảm/ không ngưng tập.	
	Ticlopidine, Clopidogrel	Kháng receptor của ADP trên màng tiểu cầu	Ngưng tập tiểu cầu với các chất kích tập: Giảm/không ngưng tập.	
	Thuốc điều trị bệnh tim mạch(Abciximab, Eptifibatide..)	Ức chế GP IIb/IIIa tiểu cầu.	Ngưng tập tiểu cầu với các chất kích tập: Giảm hoặc không ngưng tập.	

Ghi chú: GP (Glycoprotein); PFA (platelet function analysis): Xét nghiệm phân tích chức năng tiểu cầu.

4. ĐIỀU TRỊ:

- Không có phương pháp điều trị đặc hiệu, truyền khối tiểu cầu nếu chảy máu nhiều.
- Rối loạn chức năng tiểu cầu thứ phát: Loại bỏ nguyên nhân gây, điều trị bệnh chính (ví dụ: Suy thận, tăng ure máu: Lọc thận nhân tạo...).
- Điều trị triệu chứng:
 - + Chảy máu mũi: đè ép tại chỗ, nâng cao đầu, nhét mèche; thắt hoặc làm tắc động mạch phía trong hàm trên.

+ Thuốc chống tiêu sợi huyết: Thường được chỉ định cho bệnh nhân chảy máu chân răng, chảy máu sau nhổ răng. Tranexamic acid (transamin) 0,5-1,0 g/lần × 3-4 lần/ngày (tiêm tĩnh mạch) hoặc dung dịch tranexamic acid (transamin) 5% × 10ml/ lần × 3 - 4 lần/ ngày (xúc miệng) đến khi cầm máu.

+ Dùng thuốc tránh thai nội tiết tố (để kiểm soát chảy máu kinh nguyệt quá nhiều).

+ Người bệnh sau đang có xuất huyết nặng và có kháng thể kháng tiểu cầu (do truyền khối tiểu cầu): điều trị bằng yếu tố VII hoạt hóa (liều dùng: 90 μ/kg x 3 liều, cách nhau 3 giờ; hoặc liều duy nhất 270 μ/kg, tiêm nhắc lại liều 90 μ/kg sau 6 giờ nếu vẫn chảy máu).

+ Bổ sung sắt: do chảy máu quá nhiều, kéo dài gây thiếu máu thiếu sắt .

- Các biện pháp khác:

+ Loại bỏ các nguyên nhân có khả năng gây chảy máu.

+ Không sử dụng các thuốc có ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu như: Aspirin, các thuốc chống viêm không steroid, heparin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Ngọc Minh (2007), “*Bệnh lý rối loạn chức năng tiểu cầu bẩm sinh*”, Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau Đại học, NXB Y học, tr. 483 - 504.
2. Joel S. Bennett (2005), “*Hereditary disorders of platelet function*”, Hematology Basic principles and practice, 4th, p: 2327 - 2345.
3. José A. López and Perumal Thiagarajan (2005), “*Acquired disorders of platelet function*”, Hematology Basic principles and practice, 4th, p: 2347 - 2367.
4. Marshall A. Lichman et all (2006), “*Hereditary qualitative platelet disorders: overview*”, Williams Hematology, 7th Edition, pp: 4326 - 4421.
5. Marshall A. Lichman et all (2006), “*Acquired qualitative platelet disorders: overview*”, Williams Hematology, 7th Edition, pp: 4422 - 4482.
6. Thomas J. K., Diane J. N (2009), “*Qualitative disorders of platelet function*”, Wintrobe’s Clinical Hematology, 12th, pp. 1361 - 1378.

25. ĐÔNG MÁU RỈ RÁC TRONG LÒNG MẠCH (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC)

1. ĐẠI CƯƠNG

Khái niệm: Đông máu rải rác trong lòng mạch (Disseminated Intravascular Coagulation: DIC) là một hội chứng đặc trưng bởi sự *hoạt hóa đông máu mất tính khu trú*, bắt nguồn từ *nhiều nguyên nhân*, gây lắng đọng fibrin, hình thành huyết khối, nhất là ở các vi mạch ở nhiều cơ quan trong cơ thể dẫn tới tình trạng *tắc mạch và xuất huyết*.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định: Hiện tại ở Việt Nam, theo quyết định của Hội nghị khoa học toàn quốc về Đông máu ứng dụng lần thứ VI, chẩn đoán DIC được áp dụng theo tiêu chuẩn do Hiệp hội cầm máu và tắc mạch quốc tế (ISTH) đề xuất; Cụ thể:

- Trên lâm sàng có một bệnh lý có thể gây DIC;
- Xét nghiệm: Đánh giá qua thang điểm:
 - + Số lượng tiểu cầu: >100G/L = 0 điểm; 50 - 100G/L = 1; < 50G/L = 2.
 - + D-Dimer: Không tăng = 0 điểm; Tăng vừa = 2 điểm; Tăng cao = 3 điểm.
 - + PT: Kéo dài < 3 giây so với chứng = 0 điểm; kéo dài 3 - 6 giây = 1 điểm; kéo dài > 6 giây = 2 điểm.
 - + Fibrinogen: >1G/L = 0 điểm; < 1G/L = 1 điểm.

Đánh giá tổng điểm:

- ≥ 5 điểm: Chẩn đoán DIC và kiểm tra các xét nghiệm hàng ngày để theo dõi tiến triển.
- < 5 điểm: Lặp lại xét nghiệm sau 1- 2 ngày nếu biểu hiện lâm sàng nghi ngờ DIC.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt DIC với một số hội chứng bệnh lý thiếu máu tan máu vi mạch khác:

Bảng 1: Phân biệt DIC và một số hội chứng khác.

	TTP	HUS	HELLP	DIC
Tổn thương thần kinh trung ương	+++	+/-	+/-	+/-
Suy thận	+/-	+++	+	+/-
Sốt	+/-	-/+	-	-
Suy gan	+/-	+/-	+++	+/-
Tăng huyết áp	-/+	+/-	+++	-
Tan máu	+++	++	+	+
Giảm tiểu cầu	+++	++	++	+++
Bất thường XN đông máu	-	-	+/-	+++

Chú thích:

- TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura): Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối.

- HUS (Hemolytic Uremic Syndrome): Hội chứng tan máu tăng ure.

- HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count): Tan máu tăng men gan giảm tiểu cầu.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị bệnh chính gây DIC

Điều trị tích cực bệnh chính để loại bỏ nguyên nhân gây DIC đóng vai trò quan trọng trong điều trị hội chứng này.

3.2. Điều trị DIC

a. Điều trị giảm đông, chống chảy máu: Đóng vai trò quyết định trong cứu sống người bệnh, nhất là những trường hợp chảy máu nặng.

- Chỉ định: khi có xuất huyết, hoặc kết quả xét nghiệm giảm đông nặng, nguy cơ xuất huyết cao.

- Loại chế phẩm và liều lượng:

+ Truyền khối tiểu cầu khi lâm sàng có chảy máu và số lượng tiểu cầu $< 50\text{G/L}$ hoặc không chảy máu nhưng số lượng tiểu cầu $< 20\text{G/L}$; Liều lượng: Duy trì số lượng tiểu cầu $> 50\text{G/L}$.

+ Truyền huyết tương tươi đông lạnh khi có chảy máu và PT % giảm $< 50\%$ hoặc không chảy máu nhưng PT% $< 30\%$; liều lượng: 15 - 20ml/kg/24h, ngừng truyền khi PT $\geq 70\%$. Trường hợp chống chỉ định truyền huyết tương tươi đông lạnh do quá tải tuần hoàn, thay thế bằng phức hợp prothrombin cô đặc.

+ Truyền tủa lạnh yếu tố VIII (cryoprecipitate) khi fibrinogen $< 1\text{G/L}$; liều lượng: 2 -3 đơn vị / 24 giờ, ngừng truyền khi fibrinogen $\geq 1,5\text{G/L}$.

+ Truyền khối hồng cầu khi Hb $< 80\text{G/L}$ hoặc người bệnh tiếp tục chảy máu.

b. Điều trị thuốc chống đông

- Heparin trọng lượng phân tử thấp

+ Chỉ định: Lâm sàng có huyết khối hoặc nguy cơ huyết khối cao, không có chảy máu đe dọa tính mạng người bệnh; kết quả xét nghiệm cho thấy có tình trạng hoạt hóa đông máu chiếm ưu thế.

+ Liều lượng: 50 - 100 UI anti Xa/kg/12giờ, tiêm dưới da.

+ Điều chỉnh liều dựa vào:

- Diễn biến của DIC, cụ thể: Kết quả nghiệm pháp rọu, nồng độ monomer fibrin hòa tan, nồng độ D-Dimer, kết hợp triệu chứng xuất huyết, huyết khối trên lâm sàng;
- Nồng độ anti Xa: Duy trì ở mức 0,35 - 0,7 UI /ml.
- Heparin tiêu chuẩn (heparin standard):
- + Chỉ định: Những người bệnh DIC cùng tồn tại huyết khối và nguy cơ chảy máu cao.
- + Liều lượng: 300-500 UI/6 giờ, truyền tĩnh mạch;
- + Điều chỉnh liều dựa vào:
 - Kết quả APTT: Duy trì ở mức APTT kéo dài gấp 1,5 đến 2 lần so với chứng (tiến hành xét nghiệm 4-6 giờ /lần).
 - Diễn biến của DIC, cụ thể: Kết quả nghiệm pháp rọu, nồng độ monomer fibrin hòa tan, nồng độ D- Dimer, kết hợp triệu chứng xuất huyết, huyết khối trên lâm sàng;
- c. Điều trị thuốc chống tiêu sợi huyết:** Acide tranexamique
- Chỉ định: khi chảy máu nặng đe dọa tính mạng người bệnh và kết quả xét nghiệm thể hiện tình trạng tiêu sợi huyết thứ phát nổi trội.
- Liều lượng: 10mg/kg x 2 - 4 lần/ 24 giờ, tiêm hoặc truyền tĩnh mạch liên tục.
- Ngừng điều trị khi fibrinogen \geq 2G/L.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Anh Trí (2011), *Thông báo của hội nghị khoa học toàn quốc về Hemophilia và Đông máu ứng dụng lần thứ VI*, Y học thực hành (791) số 11/2011, tr.67-68.
2. British Committee for Standards in Haematology (2009). *Guidelines for the Diagnosis and Management of Disseminated Intravascular Coagulation*.
3. Hideo Wada, Esteban C. Gabazza et al (2003). *Comparison of Diagnostic Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): Diagnostic Criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for Overt DIC*. American Journal of Hematology 2003; 74:17-22 .
4. Jong Hwa Lee, Jae Woo Song and Kyung Soon Song (2007). *Diagnosis of Overt Disseminate Intravascular Coagulation: A comparative study using criteria from the ISTH versus the Korean Society on Thrombosis and Hemostasis*. Yonsei Med J 2007; 48(4): 595-600.
5. Mike Laffan, Richard Manning (2011), *Investigation of haemostasis*, Practical Hematology, Eleventh Edition ,Churchill Living Stone, p. 392-446
6. Raj S. Kasthuri and Nigel S. Key (2010), *Disseminated intravascular coagulation and other microangiopathies*, Practical Hemostasis and Thrombosis, Second Edition, A John Wiley & Sons Publication, p.123-135.

26. HỘI CHỨNG ANTIPHOSPHOLIPID

1. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng Anti-phospholipid (Anti-phospholipid syndrome - APS) là một hội chứng có biểu hiện lâm sàng chủ yếu là tắc mạch hoặc sảy thai tái diễn, với sự xuất hiện của kháng thể chống phospholipid hoặc chống lại các quyết định kháng nguyên protein gắn phospholipid.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của hội chứng Anti-phospholipid rất đa dạng, có thể gặp tổn thương ở nhiều cơ quan với biểu hiện chính là tắc mạch, thiếu máu cục bộ hoặc nhồi máu ở các tổ chức và các biến chứng thai nghén. Các biểu hiện này có thể xuất hiện độc lập hoặc đồng thời với bệnh chính (hội chứng Anti-phospholipid thứ phát).

Các biểu hiện lâm sàng liên quan tới hội chứng Anti-phospholipid

Huyết khối động mạch hoặc tĩnh mạch*
Các biến chứng thai sản do suy dinh dưỡng nhau thai, bao gồm sảy thai tự phát, chậm phát triển trong tử cung, tiền sản giật, đẻ non, và sự đứt rời nhau thai*
Đột quy do tắc mạch và huyết khối*
Huyết khối mạch não (Nhồi máu não)*
Mảng tím xanh dạng lưới, viêm mạch hoại tử da
Bệnh lý động mạch vành
Bệnh lý van tim
Bệnh lý thận
Tăng áp động mạch phổi
Hội chứng phổi cấp
Chứng xơ vữa động mạch và bệnh động mạch ngoại vi
Bệnh lý võng mạc
Suy thượng thận, sự phát triển huyết khối thượng thận gây chảy máu*
Hội chứng Budd - Chiari, huyết khối mạch mạc treo ruột, huyết khối gan, hoại tử thực quản, loét dạ dày - ruột, hoại tử túi mật*
Mất thính giác
Hội chứng anti-phospholipid toàn phát (thê thâm) với huyết khối đa vi mạch*

2.2. Cận lâm sàng

Chỉ định xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid (anti-phospholipid = aPL).

(Kháng thể kháng Cardiolipin, kháng thể kháng β_2 -Glycoprotein I, kháng thể kháng phosphatidylcholin, kháng thể kháng phosphatidylethanolamine, kháng thể kháng phosphotidylserin) và kháng đông Lupus (LA - Lupus Anticoagulant) trong những trường hợp sau:

- Tắc tĩnh mạch và/ hoặc động mạch ở người dưới 50 tuổi;
- Tắc mạch ở những vị trí không thường gặp hoặc liên quan đến bệnh tự miễn;
- APTT kéo dài không rõ nguyên nhân;
- Phụ nữ có biến chứng thai nghén không giải thích được.

Chẩn đoán khi dương tính ít nhất 2 lần, cách nhau ít nhất 12 tuần.

- Kết quả dương tính: Làm lại sau mỗi 6 tuần.
- Lupus ban đỏ hệ thống, bệnh tự miễn: Nếu âm tính, làm lại định kỳ (có thể xuất hiện kháng thể trong tương lai).

2.3. Chẩn đoán xác định

a. Tiêu chuẩn lâm sàng

- Bằng chứng của huyết khối: Huyết khối tĩnh mạch hoặc huyết khối động mạch hoặc huyết khối mao mạch, được khẳng định bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc mô bệnh học.

- Biến chứng thai sản:

+ Một hoặc nhiều lần thai chết lưu sau 10 tuần không giải thích được mà hình thái phôi thai bình thường;

+ Một hoặc nhiều lần đẻ non trước 34 tuần;

+ Ba hoặc hơn ba lần sảy thai tự phát trước 10 tuần mà không có bất thường hormon của thai phụ hay sai lệch nhiễm sắc thể của bố, mẹ.

b. Tiêu chuẩn xét nghiệm

- LA test dương tính;
- Kháng thể kháng cardiolipin dương tính;
- Kháng thể kháng β_2 -Glycoprotein I dương tính;
- Kháng thể kháng phosphatidylcholin dương tính;
- Kháng thể kháng phosphatidylethanolamine dương tính;
- Kháng thể kháng phosphotidylserin dương tính.

Các xét nghiệm được coi là có ý nghĩa khi dương tính ít nhất 2 lần, cách nhau ít nhất 12 tuần.

Chẩn đoán xác định hội chứng Anti-phospholipid đòi hỏi ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn xét nghiệm.

3. XẾP LOẠI

3.1. Hội chứng Anti-phospholipid tiên phát: Hội chứng Anti-phospholipid không tìm được nguyên nhân hay bệnh lý phối hợp.

3.2. Hội chứng Anti-phospholipid thứ phát: Hội chứng Anti-phospholipid sau hoặc kèm theo:

- Lupus ban đỏ hệ thống.
- Các bệnh tự miễn và tổ chức liên kết khác.
- Các bệnh cảm ứng do thuốc: Procainamid, hydralazin, quinidin, pherothiazin, penicillin...

3.3. APS toàn phát (thê thâm) (CAPS- Catastrophic APS): Diễn biến cấp tính, và toàn phát tổn thương nhiều cơ quan, thiếu máu cục bộ, bít tắc mạch máu nhỏ lan tỏa. Chẩn đoán dựa trên các tiêu chuẩn:

- Tắc mạch từ 3 tổ chức/ cơ quan trở lên;
- Các biểu hiện xảy ra đồng thời hoặc không quá một tuần;
- Xét nghiệm có kháng thể aPL.

4. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

4.1. Phân biệt với các bệnh lý có thể sinh kháng thể aPL như: Các bệnh nhiễm trùng: giang mai, bệnh Lyme, nhiễm HIV,... hoặc sau sử dụng một số thuốc. Phân biệt dựa trên tiền sử bệnh, triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm xác định bệnh (xét nghiệm TPHA tìm giang mai, xét nghiệm HIV...), làm lại xét nghiệm tìm kháng thể aPL sau mỗi 6 tuần.

4.2. Phân biệt với Hemophilia (APTT kéo dài), đặc biệt là Hemophilia A mắc phải (có kháng yếu tố VIII): Phân biệt bằng định lượng yếu tố đông máu đường nội sinh, xét nghiệm định lượng hoạt tính kháng yếu tố VIII.

4.3. APS toàn phát (thê thâm): Phân biệt với đông máu nội mạch rải rác (DIC), xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP).

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Điều trị dự phòng

- Không có chỉ định điều trị nếu người bệnh không có biểu hiện tắc mạch hay tiền sử sảy thai trước đó. Theo dõi dấu hiệu tắc mạch trên lâm sàng và theo dõi xét nghiệm kháng thể 3 tháng/ lần.

- Phụ nữ có hội chứng Anti-phospholipid và tiền sử sảy thai trước đó: Sử dụng aspirin (70-100mg/ngày).

- Người bệnh Lupus ban đỏ hệ thống và hội chứng Anti-phospholipid thứ phát: Hydroxycloquin (200-400mg/ngày), có thể phối hợp corticoid.

- Có thể cân nhắc điều trị thuốc hạ mỡ máu ở những người bệnh có mỡ máu cao, xơ vữa mạch.

5.2. Điều trị khi có tắc mạch

- Heparin tiêu chuẩn (5.000-10.000 U/12h tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch, khởi đầu 5.000U, sau đó 1.000-2.000 U/giờ. Duy trì rAPTT 1,5 - 2,0.

- Heparin trọng lượng phân tử thấp (Low Molecular Weight Heparin = LMWH): 20-40mg/ngày, tiêm dưới da. Theo dõi bằng anti Xa (duy trì anti Xa 0,5-1 U/ml).

- Warfarin: Duy trì INR 1,5 - 3,0 hoặc > 3,0 tùy theo mức độ tắc mạch.

- Aspirin: 70-100 mg/ngày.

Trình tự phối hợp thuốc: Heparin tiêu chuẩn hoặc Heparin trọng lượng phân tử thấp, sau đó nếu ổn định (hết biểu hiện tắc mạch), thay thế bằng warfarin hoặc phối hợp warfarin và aspirin.

5.3. Điều trị APS có biến chứng thai nghén

- Người bệnh tiền sử sảy thai > 3 lần: Điều trị dự phòng bằng heparin trọng lượng phân tử thấp 20 mg/ngày, phối hợp aspirin 70-100 mg/ngày, ngừng khi sinh và dùng lại sau khi sinh 4-6 giờ, thời gian dùng thuốc sau sinh kéo dài tối thiểu 6-12 tuần.

- Không sử dụng warfarin.

- Theo dõi thai sản: Theo dõi trên siêu âm sự phát triển thai và dịch ối mỗi 4 tuần và theo dõi trên siêu âm lưu lượng máu tử cung - rau.

5.4. Điều trị hội chứng anti-phospholipid toàn phát: Phối hợp nhiều biện pháp

- Methylprednisolone liều cao: 1.000mg/ngày x 3 ngày, sau đó duy trì 1-2 mg/kg/ngày.

- Chống đông: Heparin.

- IVIG: 1g/kg/ngày x 1-2 ngày hoặc 0,4g/kg/ngày x 5 ngày.

- Trao đổi huyết tương.

- Có thể cân nhắc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết: Streptokinase, urokinase, t-PA...

- Cyclophosphamid (2-3 mg/kg/ngày): CAPS liên quan đến Lupus ban đỏ hệ thống.

5.5. Theo dõi điều trị

- Theo dõi các dấu hiệu tắc mạch trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

- Theo dõi xét nghiệm 3 tháng (12 tuần)/lần: Kháng thể LA, kháng thể kháng Cardiolipin, kháng thể kháng β 2-Glycoprotein I.

- Theo dõi điều trị thuốc:

+ Sử dụng warfarin, theo dõi bằng chỉ số INR trong xét nghiệm PT.

+ Sử dụng heparin tiêu chuẩn, theo dõi bằng xét nghiệm APTT.

+ Sử dụng LMWH, theo dõi bằng xét nghiệm anti Xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Anh Trí (2011), “Hội chứng antiphospholipid”, Nhà xuất bản Y học.
2. George M. Rodgers, “Acquired Coagulation Disorders”, *Wintrobe's Clinical Hematology, 12th Edition*, 2009.
3. Jacob H. Rand, Lisa Senzel, “Antiphospholipid Antibodies and the Antiphospholipid Syndrome”, *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 5th Edition*, 2006.
4. Jacob H. Rand, “The Antiphospholipid Syndrome”, *Williams Hematology, 8th edition*, 2010.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al, “International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome”, *J Thromb Haemost*, 2006;4:p295-306.

27. HEMOPHILIA MẮC PHẢI

1. ĐẠI CƯƠNG

Hemophilia mắc phải là tình trạng chảy máu do giảm yếu tố đông máu VIII/IX do tự kháng thể gây nên. Bệnh gặp với tỉ lệ khoảng 1-4/1 triệu người. Kháng thể kháng VIII thường có bản chất là IgG, gây hậu quả là những biểu hiện chảy máu nặng nề trên lâm sàng.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1 Chẩn đoán xác định

2.1.1 Triệu chứng lâm sàng

- Gặp ở cả nam và nữ, thường ở người lớn tuổi, có các bệnh ung thư, tự miễn kèm theo, hoặc có tiền sử dùng thuốc, hoặc phụ nữ sau đẻ.

- Xuất huyết: hay gặp dưới da và mô mềm, thường rầm rộ.

- Có thể gặp chảy máu vị trí khác, chảy máu sau phẫu thuật.

- Không có tiền sử chảy máu trước đó, không có tiền sử bệnh chảy máu gia đình.

2.1.2 Xét nghiệm

a. Hemophilia A mắc phải

- APTT kéo dài;

- Yếu tố VIII < 40%;

- Kháng đông nội sinh dương tính (phụ thuộc thời gian và nhiệt độ);

- Có chất ức chế yếu tố VIII;

- PT, TT, fibrinogen, số lượng tiểu cầu bình thường.

b. Hemophilia B mắc phải

- APTT kéo dài;

- Yếu tố IX < 40%;

- Kháng đông nội sinh dương tính (không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ);

- Có chất ức chế yếu tố IX;

- PT, TT, fibrinogen, số lượng tiểu cầu bình thường.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

2.2.1 Với Hemophilia bẩm sinh

- Thường gặp ở nam giới, có tiền sử chảy máu bất thường tái phát nhiều lần, gia đình họ mẹ có người nam giới bị chảy máu bất thường.

- Hay chảy máu ở khớp, cơ; ít chảy máu ở mô mềm.

2.2.2 Có chất chống đông lupus

- Lâm sàng:

+ Thường có biểu hiện tắc mạch (ở người trẻ), sảy thai liên tiếp; hoặc chảy máu bất thường.

+ Thường gặp ở người bệnh có bệnh lý tự miễn kèm theo như Lupus ban đỏ hệ thống...

- *Xét nghiệm*: Có các kháng thể kháng phospholipid dương tính như: LA, anti-cardiolipin, anti-β₂ glycoprotein...

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Điều trị khi có chảy máu cấp

3.1.1. Khi nồng độ chất ức chế ≤ 5BU (đơn vị Bethesda)

a. Đối với chảy máu nhẹ: xuất huyết dưới da hoặc tụ máu cơ nhưng không gây ảnh hưởng đến chức năng:

- Tranexamic acid liều 25 mg/ kg cân nặng 3 - 4 lần/ ngày uống hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg/ kg cân nặng 3-4 lần/ ngày.

- Desmopressin (nếu Hemophilia A mắc phải): 0,3mcg/ kg - tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch. Có thể nhắc lại mỗi 8- 12 giờ. Chú ý cân bằng nước điện giải và theo dõi nồng độ natri máu nếu dùng nhắc lại.

b. Đối với chảy máu trung bình và nặng: Nâng nồng độ yếu tố VIII/IX

- *Hemophilia A mắc phải*:

+ Yếu tố VIII cô đặc: 20ui/kg với mỗi đơn vị Bethesda của chất ức chế + 40 ui/kg/ngày hoặc 100-200ui/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch.

+ Desmopressin: 0,3mcg/kg, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch.

- *Hemophilia B mắc phải*:

+ Yếu tố IX cô đặc 100-200ui/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch 1-2 liều.

- *Theo dõi*: Nếu lâm sàng đáp ứng tốt, nồng độ yếu tố VIII/IX tăng thì liều dùng tiếp theo 30-50ui/kg 1 lần/ngày với Hemophilia B mắc phải và 2 lần/ngày với Hemophilia A mắc phải. Nếu lâm sàng không đáp ứng và nồng độ yếu tố VIII/IX không tăng thì chuyển sang dùng tác nhân thay thế khác.

3.1.2. Khi nồng độ chất ức chế > 5 BU hoặc khi không đáp ứng với yếu tố VIII/IX cô đặc

Có thể dùng phức hợp prothrombin hoạt hóa cô đặc (Activated Prothrombin Complex Concentrate - APCC) hoặc yếu tố VIIa (chỉ dùng 1 trong 2 loại chế phẩm).

+ APCC: 50-100 ui/kg/ngày nhắc lại mỗi 8-12 giờ đến khi ngừng chảy máu;

+ VIIa: 90 - 120 mcg/kg, nhắc lại mỗi 2-3 giờ đến khi ngừng chảy máu; Hoặc dùng liều duy nhất 270 mcg/kg, nếu còn chảy máu thì nhắc lại sau 4 - 6 giờ liều 90 mcg/kg.

Kết hợp với Tranexamic acid liều 15-25 mg/kg x 2-3 lần/ngày, không dùng kết hợp với APCC do nguy cơ huyết khối.

3.2. Điều trị chất ức chế

- Điều trị ức chế miễn dịch càng sớm càng tốt: Methylprednisolon 1mg/kg/ngày dùng đơn độc hoặc kết hợp với cyclophosphamid 1-2mg/kg/ngày uống trong vòng ít nhất 6 tuần. Có thể thay cyclophosphamide bằng azathioprin cho những phụ nữ trong tuổi sinh đẻ.

- Nếu sau 3-5 tuần không có tiến triển tốt thì chuyển sang điều trị.

+ Cyclosporin: 200 - 300mg/ngày dùng đơn độc hoặc kết hợp với methylprednisolone.

+ Rituximab: 375mg/m² da/tuần x 4 tuần, kết hợp với methylprednisolone.

- IgIV liều 1g/kg/ngày x 2 ngày hoặc 0,4 g/kg/ngày x 5 ngày, dùng kết hợp với các biện pháp khác như methylprednisolone, trao đổi huyết tương khi có chảy máu đe dọa tính mạng và điều trị cầm chảy máu bằng yếu tố VIII/IX.

- Trao đổi huyết tương: kết hợp với điều trị yếu tố VIII liều cao hoặc/ và IgIV.

3.3. Điều trị các bệnh kèm theo

Vì Hemophilia mắc phải hay gặp ở có tuổi, có các bệnh lý kèm theo nên cần chú ý điều trị các bệnh kèm theo cũng như lưu ý các biến chứng do dùng thuốc như đái tháo đường, tăng huyết áp, nhiễm trùng...

3.4. Theo dõi người bệnh

- Vì tỉ lệ tái phát cao nên cần theo dõi APTT và nồng độ yếu tố VIII/IX ít nhất mỗi tháng 1 lần trong vòng 6 tháng đầu; 2-3 tháng/ lần trong vòng 12 tháng và mỗi 6 tháng trong vòng 2 năm kể từ khi đáp ứng hoàn toàn với điều trị.

- Cần kiểm tra kĩ đông cầm máu trước các thủ thuật có can thiệp hoặc phẫu thuật.

4. TIÊN LƯỢNG

Tiên lượng nặng, tỉ lệ tử vong 6-22%. Người bệnh nên được điều trị tại cơ sở chuyên khoa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Craig M. Kessler and Ekatherine Asatiani, “Acquired inhibitor to factor VIII”, *Textbook of Hemophilia*, 2005, BlackWell publishing, 86-90.
2. Massimo Franchini and Giuseppe Lippi, “Acquired factor VIII inhibitors”, *Blood*, 2008, 112, 220-225.
3. Paul Giangrande, “Acquired Hemophilia”, 11/2012, No 38, World Federation of Hemophilia.
4. Lilian Tengborn, Jan Astermark, Jørgen Ingerslev, Anne Mäkipernaa , Geir E. Tjønnfjord , Páll T. Öundurson, 2009, *Acquired Hemophilia - Nordisk guideline for diagnosis and treatment*.
5. C. R. M. Hay, T. P. Baglin, P. W. Collins, F. G. H. Hill and D. M. Keeling, 2000, *The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitor: a guideline from the UK Haemophilia centre doctor’organisation (UKHCDO)*, *British Journal of Haematology*, 2000, 111, 78-90.
6. Peter W Collins, Elizabeth Chalmers, Daniel Hart, Ian Jennings, Ri Liesner, Savita Rangarajan, Kate Talks, Michael Williams and Charles R. M. Hay, 2013, *Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO*, *British Journal of Haematology*, 2013, 162, 758–773.
7. Nemes, Fabio Pellegrini, Lilian Tengborn and Paul Knoebl, Francesco Baudo, Peter Collins, Angela Huth-Kühne, Hervé Lévesque, Pascual Marco, László, 2012, *Management of bleeding in acquired Hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry*, *Blood*, 5 July 2012, vol 120, number 1, 39-46.

28. BỆNH VON WILLEBRAND (Von-Willebrand Disease: VWD)

1. ĐẠI CƯƠNG

Von Willebrand là một glycoprotein kết dính có trên bề mặt tiểu cầu, tế bào nội mạc và trong huyết tương với 3 chức năng chính: làm trung gian cho tiểu cầu dính vào nội mạc bị tổn thương; kích thích tiểu cầu ngưng tập; gắn và bảo vệ yếu tố VIII.

Bệnh von Willebrand (von Willebrand disease - vWD) là bệnh lí gây ra do bất thường về số lượng hoặc chất lượng yếu tố von Willebrand (von Willebrand factor-vWF) dẫn tới suy yếu tương tác giữa tiểu cầu với thành mạch, gây ra khiếm khuyết trong giai đoạn cầm máu ban đầu.

2. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Triệu chứng nổi bật là chảy máu dưới da và niêm mạc, tuy nhiên cũng có thể chảy máu cơ, khớp: Xuất huyết dưới da, chảy máu mũi, chảy máu răng miệng, xuất huyết tiêu hóa, rong kinh, hoặc chảy máu sau can thiệp, chấn thương, phẫu thuật; tuy nhiên cũng có khi bị chảy máu cơ, khớp. Triệu chứng có thể biểu hiện từ nhẹ đến nặng tùy từng thể. Nhiều trường hợp chảy máu mũi hoặc rong kinh là biểu hiện duy nhất.

- Có thể có thiếu máu.

- Gia đình có người biểu hiện chảy máu bất thường.

2.2. Xét nghiệm

Để chẩn đoán von Willebrand cần có một phức hợp xét nghiệm, được làm ít nhất 2 lần ở 2 thời điểm khác nhau mới có thể khẳng định được chẩn đoán.

- Số lượng tiểu cầu: Bình thường, có thể giảm (trong typ 2B);

- Thời gian máu chảy: kéo dài;

- Co cục máu đông: không co hoặc co không hoàn toàn;

- Ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin: giảm;

- Thời gian có nút tiểu cầu (closure time): kéo dài;

- APTT: kéo dài;

- Yếu tố VIII: giảm hoặc bình thường;

- Định lượng yếu tố von Willabrand kháng nguyên (vWF:Ag): giảm;

- Định lượng yếu tố von Willabrand hoạt tính (vWF:Act): giảm;

- Khả năng gắn của yếu tố von Willebrand với collagen (vWF:CBA): giảm;

- Định lượng multimer vWF: bình thường hoặc bất thường;

- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử: Tùy thuộc từng thể bệnh mà có chỉ định xét nghiệm hợp lý.

3. XẾP LOẠI vWD

Căn cứ vào sự bất thường về số lượng và chất lượng yếu tố von Willebrand, năm 2006, Hội Đông máu và Tắc mạch Quốc tế (International Society of Thrombosis and Hemostasis - ISTH) xếp loại bệnh von Willerbrand như sau:

Loại	Đặc điểm
1	Thiếu hụt một phần yếu tố von Willerbrand
2	Suy giảm chất lượng yếu tố von Willerbrand
2A	Giảm chức năng kết dính tiểu cầu của yếu tố von Willerbrand với sự thiếu hụt đặc hiệu các multimer trọng lượng phân tử cao
2B	Tăng ái lực với GP1b của tiểu cầu
2M	Giảm chức năng kết dính tiểu cầu của yếu tố von Willerbrand nhưng không thiếu hụt các multimer trọng lượng phân tử cao
2N	Giảm rõ rệt sự gắn kết của yếu tố VIII với yếu tố von Willerbrand
3	Thiếu hụt hoàn toàn yếu tố von Willerbrand

4. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

4.1. Với hemophilia A: Chảy máu tái phát nhiều lần và có yếu tố VIII giảm:

- Chủ yếu gặp ở nam giới;
- Hay chảy máu ở cơ, khớp;
- Chỉ có yếu tố VIII giảm, vWF bình thường, các xét nghiệm thăm dò giai đoạn cầm máu kì đầu như thời gian máu chảy, cục máu đông, ngưng tập tiểu cầu với ristocetin, thời gian đông: bình thường.

4.2. Với các trường hợp von Willebrand mắc phải

Giảm số lượng hoặc chức năng vWF thứ phát do bệnh tự miễn, ung thư, tăng sinh lympho hoặc đa u tủy xương, bệnh lí tim mạch...

- APTT kéo dài, vWF và VIII giảm, ngưng tập tiểu cầu với ristocetin giảm.
- Không có tiền sử cá nhân và gia đình về chảy máu lâu cầm.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Nâng nồng độ vWF

a. DDAVP (Desmopressin): tác dụng trong vòng 2- 3 liều, chỉ định để điều trị chảy máu và sau can thiệp nhỏ như nhổ răng cho các người bệnh type 1, 2A, 2M và 2N. Không dùng DDAVP cho người bệnh type 2B và type 3.

- Liều: 0,3mcg/kg tiêm dưới da hoặc pha trong 100 ml nước muối sinh lí truyền trong vòng 15 phút (tác dụng đạt đỉnh sau 1 giờ); hoặc dùng dạng xịt mũi liều 300 mcg/xịt. Có thể nhắc lại sau 12-24 giờ.

b. Tủa lạnh: Liều lượng: 1-2 đơn vị tủa lạnh/ngày, 1 lần/ ngày.

c. Yếu tố VIII cô đặc có vWF: Có một số yếu tố VIII cô đặc có nguồn gốc huyết tương có chứa 1 lượng vWF như 8Y, Humate P...

- Chỉ định khi có chảy máu trung bình, nặng hoặc cần phẫu thuật.

- Liều 15 đơn vị (ui) FVIII/kg/ngày cho chảy máu trung bình và 30 đơn vị FVIII/kg cho chảy máu nặng, nhắc lại mỗi 24 giờ.

Lưu ý:

- Yếu tố VIII tái tổ hợp không chứa vWF vì vậy không dùng được cho người bệnh von Willebrand.

- Cần theo dõi nồng độ yếu tố VIII và vWF hàng ngày để điều chỉnh liều.

5.2. Điều trị hỗ trợ

- Tranexamic acid (Biệt dược Transamin):

+ Chỉ định: Chảy máu niêm mạc.

+ Chống chỉ định: Đái máu.

+ Liều lượng: 15-25 mg/kg mỗi 6-8 giờ, uống hoặc tiêm tĩnh mạch chậm.

+ Dung dịch Tranexamic acid 5% dùng để ngâm, súc họng trong trường hợp chảy máu lợi hoặc sau nhổ răng.

- Kiểm soát rong kinh bằng thuốc tránh thai đường uống chứa estrogen hoặc progesterone.

5.3. Điều trị biến chứng

- Thiếu máu.

- Điều trị các bệnh lây qua đường truyền máu.

- Điều trị các biến chứng khác nếu có.

6. BỆNH VON WILLEBRAND MẮC PHẢI

Von Willebrand mắc phải là bệnh lí rất hiếm gặp gây ra do giảm số lượng hoặc chất lượng vWF thứ phát do bệnh tự miễn, tăng sinh lympho, tăng sinh tủy, ung thư, tim mạch hoặc các bệnh lí khác.

6.1. Chẩn đoán

Để chẩn đoán von Willebrand mắc phải không có một xét nghiệm riêng biệt nào đủ để loại trừ hoặc khẳng định bệnh.

- Các xét nghiệm thể hiện như von Willebrand;

- Không có tiền sử chảy máu bất thường trước đó cũng như tiền sử gia đình có người chảy máu bất thường;

- Có các bệnh lí kèm theo như ung thư, tự miễn, tăng sinh lympho, tăng sinh tủy...

6.2. Điều trị

- Điều trị chảy máu giống như trong von Willebrand.

- IgIV trong các trường hợp von Willebrand mắc phải trên nền bệnh MGUS hoặc tăng IgG.

- Gạn huyết tương nếu tăng sinh gamma globulin.

- Kết hợp điều trị các bệnh lí kèm theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David Lillicrap, “The basic science, diagnosis, and clinical management of von Willebrand disease”, 2008, No35, World Federation of Hemophilia.
2. David Lillicrap, Paula James, (2009), von Willebrand disease: An introduction for the primary care physician, World Federation of Hemophilia. Treatment of Hemophilia, N0 47.
3. Edith Fressinaud and Dominique Meyer, “von Willebrand disease: biological diagnosis”, Textbook of Hemophilia, Blackwell Publishing 2005, 272-278.
4. Kenneth D. Friedman, George M. Rodgers, (2009), Inherited Coagulation disorders, Wintrobe’s Clinical Hematology, Vol 2, Lippincot Williams and Wilkins, 1379 – 1424.
5. J . E . Sadler, U. Budde, J . C. J . Eikenboom, E . J. Favaloro, F. G. H. Hill, L. Holmberg, J. Ingerslev, C. A. Lee, D. Lillicrap, P. M. Mannucci, C. Mazurier, D. Meyer, W. L. Nichols, M. Nishino, I. R. Peake, F . Rodeghiero, R. Schneppenheim, Z. M. Ruggeri, A. Srivastava, R. R. Montgomery and A. B . Federici, The Working party on Von Willebrand disease classification, (2006), Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor, Journal of Thrombosis and Haemostasis, Volume 4, Issue 10, 2103–2114.
6. Andreas Tiede, Jacob H. Rand, Ulrich Budde, Arnold Ganser, and Augusto B. Federici, 2011, How I treat the acquired von Willebrand syndrome, Blood June 23, 2011 vol. 117 no. 25 6777-6785.

29. CÁC RỐI LOẠN CHẢY MÁU BẨM SINH HIỂM GẤP

1. BẤT THƯỜNG FIBRINOGEN BẨM SINH

Fibrinogen có chức năng: Tạo cục máu đông, ngưng tập tiểu cầu, gắn thrombin...

Bệnh có thể là:

- Không có fibrinogen trong máu (afibrinogenemia);
- Giảm nồng độ fibrinogen với cấu trúc bình thường (hypofibrinogenemia);
- Bất thường cấu trúc fibrinogen (dysfibrinogenemia).

1.1. Chẩn đoán

a. Biểu hiện lâm sàng

- Chảy máu: xuất hiện tự nhiên hoặc sau chấn thương.
- Ở người bệnh có bất thường fibrinogen có thể gặp tắc động mạch và tĩnh mạch.

b. Xét nghiệm

- Định lượng fibrinogen: fibrinogen <1,5 G/L hoặc không có fibrinogen;
- PT, APTT, đặc biệt là TT, thời gian máu chảy, thời gian reptilase: kéo dài;
- Thời gian máu chảy: kéo dài;
- Co cục máu đông: không co hoặc co không hoàn toàn;
- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử phát hiện các bất thường về NST, gen.

1.2. Điều trị

- Đối với người bệnh cần phẫu thuật thì cần điều trị thay thế fibrinogen bằng các chế phẩm như: tua lạnh, huyết tương tươi, huyết tương tươi đông lạnh, fibrinogen cô đặc;
- Có thể sử dụng thuốc ức chế tiêu fibrin (Tranexamic acid);
- Đối với phụ nữ có thai cần điều trị dự phòng bằng bổ sung fibrinogen càng sớm càng tốt để tránh sảy thai, nồng độ cần đạt là 1G/L.

2. THIẾU HỤT YẾU TỐ II

Thiếu hụt yếu tố II có thể là giảm prothrombin, hoặc bất thường prothrombin.

2.1. Chẩn đoán

a. Biểu hiện lâm sàng

- Chảy máu khớp và cơ;
- Có thể xuất huyết dưới da và niêm mạc;
- Chảy máu sau phẫu thuật, chấn thương;
- Chảy máu rốn ở trẻ sơ sinh;

b. Xét nghiệm

- Cả PT và APTT đều kéo dài;
- Yếu tố II giảm;
- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử phát hiện các bất thường về NST, gen.

2.2. Điều trị

Điều trị chảy máu bằng chế phẩm có chứa yếu tố II:

- Huyết tương tươi, huyết tương đông lạnh liều 15-20ml/kg cân nặng;
- Phức hợp prothrombin cô đặc (Prothombin Complex Concentrate - PCC), liều 20-30 ui/kg cân nặng;
- Phối hợp với tranexamic acid, liều 15-25 mg/kg cân nặng.

3. THIẾU HỤT YẾU TỐ V

3.1. Chẩn đoán

a. Lâm sàng

- Xuất huyết dưới da;
- Chảy máu niêm mạc, đặc biệt là chảy máu mũi;
- Chảy máu khớp và cơ (ít gặp hơn hemophilia);
- Có thể có xuất huyết não.

b. Xét nghiệm

- Cả PT và APTT đều kéo dài;
- Kháng đông nội sinh: Âm tính;
- Định lượng yếu tố V giảm: Đây là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán;
- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử phát hiện các bất thường về NST, gen.

3.2. Điều trị

- Huyết tương tươi đông lạnh: Liều 15-20 ml/kg cân nặng;
- Phối hợp với tranexamic acid, liều 15-25 mg/kg cân nặng.

4. THIẾU HỤT YẾU TỐ V VÀ VIII PHỐI HỢP

4.1. Chẩn đoán

a. Lâm sàng

- Thường chảy máu sau phẫu thuật hoặc sau can thiệp như nhổ răng;
- Ở phụ nữ có thể có rong kinh và chảy máu sau đẻ.

b. Xét nghiệm

- Cả PT và APTT đều kéo dài;
- Nồng độ yếu tố V và VIII thường từ 5- 20%;
- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử phát hiện các bất thường về NST, gen.

4.2. Điều trị

- Huyết tương tươi đông lạnh.
- Yếu tố VIII cô đặc.

5. THIẾU HỤT YẾU TỐ VII

5.1. Chẩn đoán

a. Biểu hiện lâm sàng

Thường chảy máu ở não, ruột, tử cung, nhau thai, phổi, tim.

- Xuất huyết dưới da và niêm mạc;
- Xuất huyết nội tạng;
- Chảy máu khớp;
- Một số người bệnh có thể tắc mạch, cơ chế chưa rõ.

b. Xét nghiệm

- PT kéo dài trong khi APTT, TT, fibrinogen, số lượng tiểu cầu bình thường;
- Định lượng yếu tố VII giảm;
- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử phát hiện các bất thường về NST, gen.

5.2. Điều trị

- Yếu tố VII, liều 30-40mcg/kg cân nặng liều duy nhất hoặc nhắc lại 2-3 lần mỗi 3-4 giờ.

- Yếu tố VIIa, liều 15-30mcg/kg cân nặng, nhắc lại mỗi 2-4 giờ.

- Phức hợp prothrombin cô đặc: 30ui/kg liều tấn công sau đó 10-20ui/kg cân nặng mỗi 6-24 giờ đến khi ngừng chảy máu;

- Huyết tương, liều 15ml/kg cân nặng;

6. THIẾU HỤT YẾU TỐ XI

6.1. Chẩn đoán

a. Lâm sàng

- Thường gặp chảy máu kéo dài sau phẫu thuật;
- Ở phụ nữ: rong kinh, chảy máu sau đẻ.

b. Xét nghiệm

- APTT kéo dài;
- Yếu tố XI giảm;
- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử phát hiện các bất thường về NST, gen.

6.2. Điều trị

- Với một số tiểu phẫu như nhổ răng, sinh thiết da: Thường không cần điều trị thay thế.

- Với các phẫu thuật khác: Nồng độ yếu tố XI cần đạt là 30% trong 5 ngày cho tiểu phẫu và 45% trong ít nhất 10 ngày với đại phẫu.

- Nguồn yếu tố XI: Huyết tương, huyết tương tươi đông lạnh (15-20ml/kg cân nặng/ngày), yếu tố XI cô đặc.

7. THIẾU HỤT YẾU TỐ X

7.1. Chẩn đoán

a. Lâm sàng

Giảm nặng yếu tố X có biểu hiện chảy máu nặng giống bệnh hemophilia:

- Xuất huyết dưới da và niêm mạc;
- Chảy máu khớp, cơ;
- Xuất huyết não...

b. Xét nghiệm

- Cả PT và APTT kéo dài;
- Yếu tố X giảm;
- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử phát hiện các bất thường về NST, gen.

7.2 Điều trị

- Mục tiêu: Nâng nồng độ yếu tố X lên trên 20%;
- Huyết tương, huyết tương tươi đông lạnh: 15-20ml/kg cân nặng;
- Phức hợp prothrombin cô đặc (PCC);
- Người bệnh có chảy máu tái phát khớp có chỉ định điều trị dự phòng 1-2 lần/tuần.

8. THIẾU HỤT YẾU TỐ XIII

8.1. Chẩn đoán

a. Lâm sàng: Rất đa dạng tùy thuộc vào tổn thương phân tử.

- Người bệnh có thể có biểu hiện chảy máu rốn kéo dài và có nguy cơ xuất huyết não ngay trong thời kì sơ sinh;

- Xuất huyết dưới da, chảy máu cơ, chảy máu khớp;
- Phụ nữ có thai có thể bị sảy thai.

b. Xét nghiệm

- Định lượng thấy yếu tố XIII giảm;
- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử phát hiện các bất thường về NST, gen.

8.2. Điều trị

- Bổ sung yếu tố XIII khi có chảy máu.
- Nguồn yếu tố XIII: Yếu tố XIII cô đặc, tủa lạnh, huyết tương tươi đông lạnh.

9. THIẾU HỤT CÁC YẾU TỐ ĐÔNG MÁU PHỤ THUỘC VITAMIN K (Các yếu tố II, VII, IX và X)

9.1. Chẩn đoán

a. Lâm sàng

- Nặng: Thường biểu hiện ngay trong thời kì sơ sinh như chảy máu rốn, xuất huyết não;

- Nhẹ hơn: Chảy máu niêm mạc, chảy máu sau mổ...;

b. Xét nghiệm

- Cả PT và APTT đều kéo dài;

- Giảm nồng độ II, VII, IX, X, PC, PS; mức độ nặng: < 5%;

- Xét nghiệm di truyền-sinh học phân tử phát hiện các bất thường về NST, gen.

9.2 Điều trị

- Bổ sung vitamin K đường uống hoặc đường tiêm, liều 5- 15mg/ngày;

- Trường hợp nặng: Truyền huyết tương, huyết tương tươi đông lạnh, phức hợp prothrombin cô đặc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kenneth D. Friedman, George M. Rodgers, (2009), Inherited Coagulation disorders, Wintrobe's Clinical Hematology, Vol 2, Lippincot Williams and Wilkins, 1379 – 1424.
2. Paula HB Bolton-Maggs, (2006), The rare coagulation disorder, Treatment of Hemophilia N39, World Federation of Hemophilia.
3. Williams Hematology 7th edition (2006), Inherited Deficiencies of Coagulation Factors II, V, VII, X, XI, and XIII and Combined Deficiencies of Factors V and VIII and of the Vitamin K-Dependent Factors, 4556-4603.
4. Williams Hematology 7th edition,(2006), Hereditary Fibrinogen Anormalities, 4604-4649.
5. Kennerth D.Friedman and George M. Rodgers, (2004), Inherited Coagulation Disorders, Wintrobe's Clinical Hematology, 11th edition, 1619-1668.
6. Michael Laffan, (2005), Fibrinogen, Textbool of Hemophilia, Blackwell Publishing, 332-337.
7. Uri Seligsoh, (2005), Factor XI deficiency, Textbool of Hemophilia, Blackwell Publishing, 321-331.

30. HỘI CHỨNG THỰC BÀO TẾ BÀO MÁU

1. KHÁI NIỆM

- Hội chứng thực bào máu (Hemophagocytic lymphohistiocytosis-HLH) là một nhóm bệnh do tăng hoạt động của hệ thống đại thực bào-mono.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Lâm sàng

- Triệu chứng chủ yếu là sốt kéo dài.
- Có thể có gan to, lách to.
- Hội chứng màng não.

2.2. Cận lâm sàng

a. Xét nghiệm tế bào và tổ chức học

- Phát hiện hình ảnh thực bào tế bào máu tại cơ quan tạo máu.

b. Xét nghiệm đông máu: Fibrinogen thường giảm.

c. Sinh hóa: Triglyceride, ferritin thường tăng.

d. Xét nghiệm miễn dịch: phát hiện giảm hoặc mất hoạt tính của tế bào NK, tăng nồng độ receptor interleukin-2 hòa tan (sCD25) bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (Flow Cytometry).

e. Xét nghiệm chẩn đoán mức độ phân tử

- Phát hiện các đột biến gen liên quan đến protein perforin để chẩn đoán xác định HLH nguyên phát: PFR1, UNC13D, STX11, STXBP2.

f. Xét nghiệm có thể phát hiện nguyên nhân: bệnh nhiễm trùng, virus, tự miễn..

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định:

Chẩn đoán xác định (theo tiêu chuẩn chẩn đoán Hội chứng thực bào máu -2004) khi có 1 trong 2 nhóm tiêu chuẩn sau:

a. Nhóm tiêu chuẩn về sinh học phân tử

- Người bệnh được chẩn đoán Hội chứng thực bào máu nguyên phát khi có tổn thương một trong các gen đặc hiệu: PFR1 (vị trí: 10q21-22), UNC13D (vị trí: 17q25), STX11 (vị trí: 6q24), STXBP2.

b. Nhóm tiêu chuẩn về lâm sàng và xét nghiệm

Nếu không có tiêu chuẩn về sinh học phân tử, người bệnh được chẩn đoán Hội chứng thực bào máu khi có 5/8 tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn về lâm sàng:
- Sốt kéo dài. - Lách to.
Tiêu chuẩn về xét nghiệm:
- Giảm ít nhất 2 trong 3 dòng tế bào máu: + Hemoglobin < 90 G/L (với trẻ nhỏ < 4 tuần tuổi thì hemoglobin < 100 G/L); + Số lượng tiểu cầu < 100 G/L; + Số lượng bạch cầu hạt trung tính < 1 G/L.
- Tăng triglycerid máu $\geq 3,0$ mmol/l (tương đương ≥ 265 mg/dl) và/hoặc giảm fibrinogen < 1,5 G/L.
- Tăng Ferritin (≥ 500 ng/ml).
- Tế bào và tổ chức học: Hình ảnh đại thực bào đang thực bào tế bào máu trong tủy xương, lách hoặc hạch. Không kèm theo các tình trạng ác tính khác trong trường hợp hội chứng thực bào nguyên phát. Nếu không có thì không loại trừ và làm lại tủy đồ sau 1-2 tuần.
- Tế bào NK giảm hoặc mất hoạt tính.
- CD25 hòa tan (IL-2 receptor) ≥ 2400 U/ml.

2.4. Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt với một số bệnh cũng có biểu hiện giống với hội chứng thực bào:

- Bệnh mô bào Langerhans.
- Hội chứng tăng sinh lympho liên quan nhiễm sắc thể X .
- Hội chứng Chesdiak-Higashi.
- Hội chứng Griscelli.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc chung

Đa hóa trị liệu, nhiều đợt: tấn công, củng cố và ghép tế bào gốc tạo máu.

3.2. Điều trị cụ thể

a. Điều trị hóa chất tấn công 8 tuần

- Hóa trị liệu toàn thân bao gồm: etoposide, dexamethasone; cyclosporin A.

Liều thuốc cụ thể:

	Etoposide	Dexamethasone	Cyclosporin A
Tuần 1	150 mg/m ² (TM) 2 lần/tuần	10 mg/m ² / ngày Đường uống hoặc TM	<p>Khởi đầu 6 mg/kg/ngày, uống chia 2 lần, sau 1 tuần xét nghiệm chỉnh liều để đảm bảo nồng độ thuốc trong máu 200 µG/L</p>
Tuần 2	150 mg/m ² (TM) 2 lần/tuần	10 mg/m ² / ngày Đường uống hoặc TM	
Tuần 3	150 mg/m ² (TM) 1 lần/tuần	5 mg/m ² / ngày Đường uống hoặc TM	
Tuần 4	150 mg/m ² (TM) 1 lần/tuần	5 mg/m ² / ngày Đường uống hoặc TM	
Tuần 5	150 mg/m ² (TM) 1 lần/tuần	2,5 mg/m ² / ngày Đường uống hoặc TM	
Tuần 6	150 mg/m ² (TM) 1 lần/tuần	2,5 mg/m ² / ngày Đường uống hoặc TM	
Tuần 7	150 mg/m ² (TM) 1 lần/tuần	1,25 mg/m ² / ngày Đường uống hoặc TM	
Tuần 8	150 mg/m ² (TM) 1 lần/tuần	Giảm liều và dừng	

- Tiêm tủy sống:

+ Chỉ định nếu sau 2 tuần điều trị, các bất thường về thần kinh vẫn tiến triển hoặc không cải thiện;

+ Tiêm tủy sống: 2 lần trong 1 đợt điều trị 4 tuần. Mỗi lần tiêm cần phối hợp:

< 1 tuổi: Methotrexate: 6mg, prednisolon: 4mg = 3,2 mg methylprednisolon.

1-2 tuổi: Methotrexate: 8mg, prednisolon: 6mg = 4,8 mg methylprednisolon.

2-3 tuổi: Methotrexate: 10mg, prednisolon: 8mg = 6,4 mg methylprednisolon.

> 3 tuổi: Methotrexate: 12mg, prednisolon: 10mg = 8mg methylprednisolon.

- Các hướng dẫn bổ sung:

+ Cyclosporin A: Gây độc cho thận, cần theo dõi chức năng thận để có điều chỉnh thích hợp, giảm liều theo mức lọc cầu thận;

+ Etoposide: Gây ức chế tủy, dừng thuốc hoặc giảm liều khi số lượng bạch cầu hạt trung tính < 0,5 G/L;

+ Dexamethasone: Gây ức chế miễn dịch, tổn thương dạ dày, cần bổ sung thuốc bảo vệ dạ dày và kháng sinh chống nấm, kháng virus dự phòng.

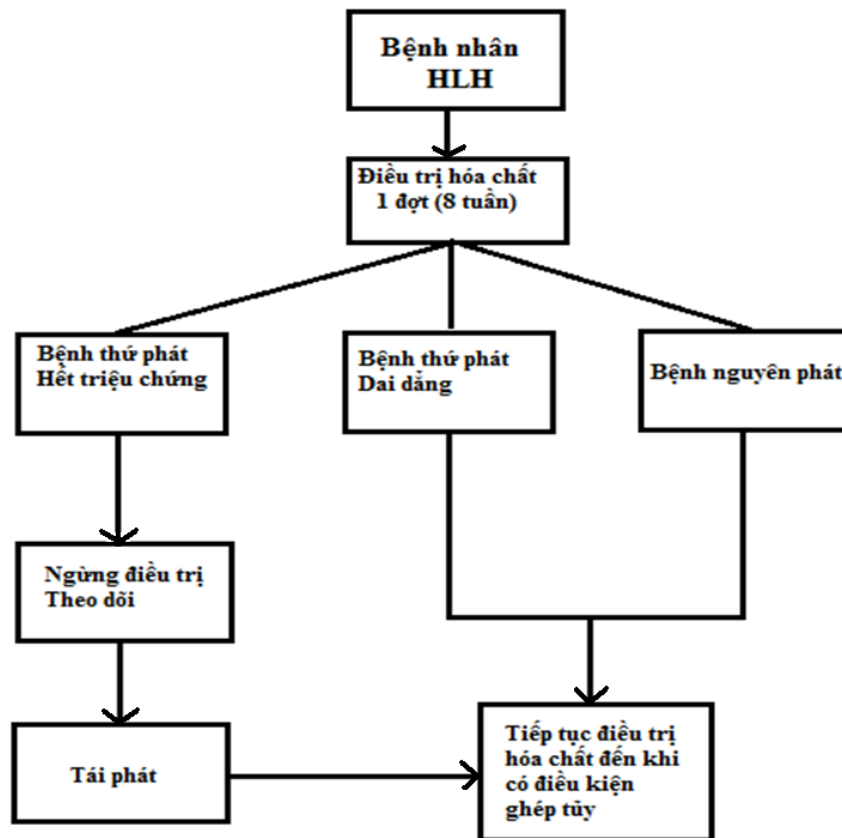
b. Điều trị củng cố:

- Áp dụng thường bắt đầu từ tuần 9 và kéo dài không quá tuần 40.
- Liều thuốc cụ thể như sau:
 - + Etoposide: 150 mg/m² tĩnh mạch, 2 tuần/1 lần.
 - + Dexamethasone 10 mg/m² trong vòng 3 ngày, 2 tuần/1 đợt.
 - + Cyclosporin A: Liều điều chỉnh tùy từng người bệnh để đảm bảo nồng độ thuốc trong máu đạt 200 µG/L.

c. Ghép tế bào gốc

Trong trường hợp dai dẳng, tái phát, không đáp ứng, hoặc bệnh nguyên phát có tổn thương gen đặc hiệu.

d. Người bệnh không có điều kiện ghép tế bào gốc: Tiếp tục điều trị duy trì trong không quá 40 tuần: phối hợp etoposide và dexamethasone hoặc cyclosporin A và dexamethasone luân phiên) sử dụng ATG, rituximab, alemtuzumab nếu không đáp ứng.



Sơ đồ tóm tắt hướng dẫn điều trị (theo HLH 2004).

e. Điều trị hỗ trợ

- Điều trị hỗ trợ ban đầu:
 - + Kháng sinh chống nấm, vi khuẩn, virus.
 - + Gammaglobulin tĩnh mạch (0,5 g/kg, tĩnh mạch) 1 lần/4 tuần.

- Truyền chế phẩm máu điều trị thiếu máu, tiểu cầu, các rối loạn đông máu.
- Các hỗ trợ khác: Truyền dịch, thải độc, hạ acid uric, bảo vệ tế bào gan.

4. TIẾN TRIỂN VÀ BIẾN CHỨNG

- Nếu không được điều trị, người bệnh HLH thường tử vong trong tình trạng nhiễm khuẩn nặng và suy đa phủ tạng trong vòng 2 tháng. Nếu điều trị đúng phác đồ, tỷ lệ sống > 2 năm khoảng 55-60%. Có 20-40% người bệnh có thể tử vong ngay trong các đợt điều trị tấn công do nhiều nguyên nhân, mà chủ yếu là nhiễm khuẩn.

- Tỷ lệ người bệnh sống > 3 năm sau ghép tế bào gốc đồng loại khoảng 60%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chairman: Jan-Inger Henter, MD, PhD, Stockholm, Sweden. Treatment protocol of the second international HLH study 2004. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. January 2004.

31. HỘI CHỨNG BAN XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI - TAN MÁU URE TĂNG (TTP-HUS)

1. ĐẠI CƯƠNG

TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối) còn gọi là hội chứng Moschcowitz, được mô tả đầu tiên năm 1925 với biểu hiện lâm sàng điển hình là “ngũ chứng”: Giảm tiểu cầu, bệnh lý tan máu vi mạch, rối loạn về thần kinh, suy thận và sốt. TTP và HUS (Hemolytic Uremic Syndrome: Hội chứng tan máu tăng ure) là những bệnh lý huyết khối vi mạch (Thrombotic MicroAngiopathies: TMAs) có nhiều biểu hiện giống nhau và nhiều lúc khó phân biệt rõ ràng; trước đây được xem như 2 hội chứng riêng biệt nhưng ngày nay TTP và HUS được thống nhất là biểu hiện khác nhau của một tình trạng bệnh lý huyết khối tan máu vi mạch và giảm tiểu cầu được gọi là hội chứng TTP- HUS.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

Trường hợp TTP - HUS điển hình, dựa vào các triệu chứng: Thiếu máu tan máu vi mạch, xuất huyết giảm tiểu cầu, rối loạn thần kinh, sốt và suy thận.

Cụ thể:

a. Lâm sàng

- Sốt;
- Thiếu máu, xuất huyết;
- Rối loạn thần kinh: Nhức đầu, lú lẫn, hôn mê;
- Đau bụng, nôn, tiêu chảy...

b. Xét nghiệm

- Giảm số lượng tiểu cầu;
- Giảm huyết sắc tố;
- Giảm haptoglobin;
- Có mảnh hồng cầu trên tiêu bản máu ngoại vi;
- Phản ứng Coombs trực tiếp âm tính;
- APTT, PT, fibrinogen: Bình thường;
- Tăng D- Dimer và/ hoặc FDP;
- Giảm hoạt tính ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13);
- Kháng thể kháng ADAMTS13: Dương tính;

- Tăng bilirubin toàn phần và gián tiếp;
- Tăng cao LDH;
- Tăng ure, creatinine.

2.2. Chẩn đoán phân biệt

a. Phân biệt với đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC).

b. Phân biệt với Hội chứng tan máu tăng men gan và giảm tiểu cầu (HELLP).

3. XẾP LOẠI

3.1. TTP

a. TTP di truyền.

b. TTP mắc phải.

3.2. HUS

a. Thể HUS điển hình (D⁺ HUS) hay còn gọi là thể liên quan tiêu chảy.

- Thể HUS không điển hình (D⁻ HUS) hay còn gọi là thể không liên quan tiêu chảy.

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Điều trị TTP thứ phát

- Điều trị bệnh chính, kết hợp với thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (thường sử dụng aspirin liều thấp: 75mg/24 giờ) khi số lượng tiểu cầu > 50G/L.

- Bổ sung ADAMTS13 bằng huyết tương.

a. Trao đổi huyết tương

- Thường sử dụng huyết tươi đông lạnh hoặc huyết tương đã tách tủa (cryosupernatant) và phải bắt đầu ngay khi có: giảm tiểu cầu, thiếu máu huyết tán vi quản và không tìm được nguyên nhân khác gây nên những bất thường này.

- Liều lượng: 40 -60ml/kg cân nặng (1,0 - 1,5 thể tích huyết tương), tiến hành ngày 1 lần, kéo dài tối thiểu thêm 2 ngày sau khi số lượng tiểu cầu và LDH về bình thường.

b. Truyền huyết tương tươi

- Chỉ định: Trường hợp không thể tiến hành gạn huyết tương được hoặc thời gian chờ để gạn huyết tương \geq 12 giờ.

- Liều lượng: 20 - 40ml/kg cân nặng/ 24 giờ, cần lưu ý tình trạng quá tải.

c. Truyền khối hồng cầu: Khi thiếu máu nặng.

d. Thuốc kết hợp

- Methylprednisolone: Kết hợp với trao đổi huyết tương khi trao đổi huyết tương đơn độc không hiệu quả. Thường sử dụng liều 2mg/kg cân nặng/ 24 giờ bằng đường truyền tĩnh mạch, trong 3 ngày liên.

- Acid folic: Tất cả người bệnh TTP thứ phát đều được điều trị acid folic với liều lượng: 3-5mg/24 giờ và bằng đường uống.

e. Những trường hợp TTP dai dẳng:

(1) Tiến hành trao đổi huyết tương với liều gấp đôi;

(2) Gammaglobulin: Liều 2g/kg cân nặng/ 24 giờ;

(3) Vincristin 1mg/ 24 giờ, tuần 2 lần trong 4 tuần.

f. Những trường hợp TTP tái phát: Có thể kết hợp corticoid với cắt lách.

g. Những trường hợp không đáp ứng với các biện pháp điều trị thông thường:

Có thể xem xét để chỉ định điều trị bằng rituximab với liều 375mg/ lần/ tuần x 4 tuần.

4.2. Điều trị TTP di truyền

- Không tiến hành trao đổi huyết tương, chỉ truyền huyết tương tươi; điều trị dự phòng bằng truyền huyết tương 3- 4 tuần/ lần.

- Đối với người lớn, phác đồ điều trị TTP và HUS tương tự và vì vậy phân biệt rõ ràng 2 hội chứng này nhiều khi không nhất thiết phải đặt ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Ngọc Minh, (2007), *Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối- hội chứng tăng ure máu huyết tán*, Bài giảng Huyết học Truyền máu sau Đại học; NXB Y học Hà nội; Tr: 505-509.
2. BCSH Secretary, British Society for Haematology, (2003), *Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias*, British Journal of Haematology, Volume 120, Issue 4, pp: 556-573.
3. Mortimer Poncz, (2009), *Antibody - Mediated thrombotic disorders idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin - induced thrombocytopenia: overview*, William Hematology seventh edition, pp: 4877-4897
4. Sanchez-Corral P, Melgosa M, (2010), *Advances in understanding the aetiology of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome*, Br J Haematol 2010, 150, pp: 529-542.
5. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH, (2010), *Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom*. Br J Haematol. 2010, 148:37-47.

32. CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ BIẾN CHỨNG NHIỄM TRÙNG Ở NGƯỜI BỆNH GIẢM BẠCH CẦU HẠT

1. ĐẠI CƯƠNG

a. Khái niệm

Sốt giảm bạch cầu hạt được định nghĩa là có nhiệt độ cơ thể $> 38,5^{\circ}\text{C}$ hoặc có 2 lần đo nhiệt độ $> 38^{\circ}\text{C}$, kèm theo có số lượng bạch cầu hạt $< 0,5 \text{ G/L}$ hoặc có nguy cơ sẽ hạ xuống dưới mức $0,5 \text{ G/L}$.

2. CHẨN ĐOÁN

a. Người bệnh đang có catheter hay không.

b. Triệu chứng nhiễm trùng.

c. Tiền sử cấy vi khuẩn dương tính trước đây.

d. Xét nghiệm đánh giá khác:

- Protein C phản ứng tăng;
- Cây máu ít nhất 2 lần, kể cả cây từ catheter dương tính;
- Phát hiện tác nhân trong cấy nước tiểu; cấy và soi đờm, phân, tổ chức da, dịch rửa phế quản;
- Tổn thương trên chụp X-Quang phổi, chụp CT ngực.

Sau khi thăm khám tiến hành đánh giá phân loại người bệnh dựa theo bảng điểm sốt giảm bạch cầu hạt (*)

Bảng điểm sốt giảm bạch cầu hạt

Đặc điểm	Điểm
Không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ	5
Triệu chứng ở mức vừa	3
Triệu chứng nặng	0
Không tụt huyết áp (HA tâm thu $> 90 \text{ mmHg}$)	5
Không có COPD	4
U đặc hoặc u lympho không có nhiễm nấm từ trước	4
Không mất nước	3
Đang là người bệnh ngoại trú (khi có sốt)	3
Tuổi < 60	2

Nhóm nguy cơ thấp: Sốt giảm bạch cầu hạt ≥ 21 điểm

Nhóm nguy cơ cao: Sốt giảm bạch cầu hạt < 21 điểm

Tối đa 26 điểm.

(*) *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Người bệnh nguy cơ thấp

- Huyết động ổn định, không mắc lơ xê mi cấp hoặc không có suy tạng, không viêm phổi, không đặt catheter, không nhiễm khuẩn mô mềm thì có thể sử dụng kháng sinh đường uống. Các loại kháng sinh có thể sử dụng: Quinolone đơn độc hoặc kết hợp với amoxicillin có acid clavulanic;

- Người bệnh nguy cơ thấp nhưng có các yếu tố nguy cơ kể trên thì dùng kháng sinh đường tĩnh mạch giống như người bệnh nguy cơ cao;

3.2. Người bệnh nguy cơ cao: Sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch.

a. Lựa chọn kháng sinh

Chọn theo kháng sinh đồ. Khi chưa có kháng sinh đồ thì tùy thuộc vào các loại vi khuẩn thường gặp và tình trạng kháng kháng sinh tại mỗi cơ sở y tế hoặc mỗi khu vực để đưa ra lựa chọn phù hợp nhất. Nếu có nguy cơ nhiễm khuẩn huyết cao hoặc giảm bạch cầu hạt lâu dài thì lựa chọn ưu thế là kết hợp beta lactam với aminoglycoside.

b. Lựa chọn thay thế và các chỉ định đặc biệt

- Người bệnh có đặt catheter: khi cấy máu cùng với cấy catheter, nếu thời gian mọc vi khuẩn ở catheter sớm hơn 2 giờ thì nhiều khả năng nhiễm khuẩn huyết do catheter.

+ Ưu tiên sử dụng vancomycin hoặc thay thế bằng teicoplanin;

+ Rút catheter khi có nhiễm khuẩn quanh chân catheter, tạo thành ổ, nhiễm khuẩn huyết dai dẳng dù đã điều trị phù hợp, hoặc nhiễm nấm, đặc biệt là Candida.

- Viêm phổi: thêm một loại kháng sinh chống các vi khuẩn không điển hình (*Legionella* và *Mycoplasma*) như nhóm macrolide phối hợp với beta lactam. Nghi ngờ nhiễm *Pneumocystis jirovecii* khi có thở nhanh, giảm SpO₂, nên điều trị bằng cotrimoxazole liều cao.

- Nhiễm trùng da: Thêm vancomycin để điều trị các trường hợp nghi tụ cầu vàng.

- Tiêu chảy, nhiễm trùng trong ổ bụng hoặc khung chậu: Thêm metronidazole.

- Nhiễm nấm Candida: Người bệnh có nguy cơ cao nhiễm Candida với biểu hiện:

+ Giảm bạch cầu hạt lâu dài; mắc các bệnh lý ác tính huyết học với điều trị hóa chất diệt tủy; thất bại với kháng sinh diệt khuẩn bình thường sau 3-7 ngày.

+ Khi chưa có kết quả cấy nấm, chọn kháng sinh theo kinh nghiệm đầu tay là amphotericin B gắn lipid hoặc nhóm echinocandin như caspofungin; fluconazole lựa chọn đầu tay cho các trường hợp chưa từng sử dụng nhóm azole dự phòng;

+ Sử dụng kháng sinh chống nấm ít nhất 14 ngày đến khi hết giảm bạch cầu hạt.

- Nhiễm nấm phổi xâm nhập: Nếu nhiễm *Aspergillus* xâm nhập với hình ảnh liềm hơi điển hình, hoặc xét nghiệm dịch phế quản, lựa chọn kháng sinh voriconazole hoặc amphotericin B gắn lipid.

- Nhiễm trùng nghi do virus: Dùng thêm acyclovir. Nếu nghi ngờ CMV thì dùng thêm gancyclovir.

- Nghi viêm não, màng não: Chọc dịch não tủy, điều trị viêm màng não do vi khuẩn bằng kháng sinh đồ, ban đầu khi chưa có kháng sinh đồ có thể kết hợp ceftazidim với ampicilin (để bao phủ cả Listeria), hoặc meropenem. Viêm màng não do virus sử dụng aciclovir liều cao.

3.3. Xử trí tiếp theo:

Nếu người bệnh hết sốt và bạch cầu hạt $\geq 0,5$ G/L trong 48 giờ, xử trí như sau:

- Nhóm nguy cơ thấp, không tìm ra nguyên nhân: Chuyển kháng sinh đường uống;
- Nhóm nguy cơ cao, không tìm ra nguyên nhân: Có thể dùng aminoglycosid, giữ lại nhóm kháng sinh đang phối hợp còn lại;
- Có nguyên nhân: Tiếp tục điều trị theo kháng sinh đồ.

Nếu người bệnh vẫn sốt sau 48 giờ:

- Lâm sàng ổn định: Tiếp tục theo kháng sinh ban đầu;
- Lâm sàng không ổn định: Điều chỉnh kháng sinh, có thể thêm nhóm glycopeptide (vancomycin, teicoplanin), hoặc phối hợp carbapenem với glycopeptide.

Thời gian điều trị:

- Nếu số lượng bạch cầu hạt $\geq 0,5$ G/L, người bệnh hết triệu chứng, hết sốt trong 48h, cấy máu âm tính, có thể dùng kháng sinh;
- Nếu số lượng bạch cầu hạt $< 0,5$ G/L, hết sốt trong 5-7 ngày, không có biến chứng gì thêm, có thể dùng kháng sinh, ngoại trừ các trường hợp nguy cơ cao và lơ xê mi cấp (thường duy trì kháng sinh ít nhất 10 ngày hoặc cho đến khi bạch cầu hạt $\geq 0,5$ G/L);
- Nếu vẫn sốt dù số lượng bạch cầu hạt đã hồi phục, cần hội chẩn các chuyên gia về vi sinh và cân nhắc sử dụng thuốc chống nấm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. de Naurois¹, I. Novitzky-Basso², M. J. Gill³, F. Marti Marti¹, M. H. Cullen¹ & F. Roila (2010). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v252-v256.
2. Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh, James I. Ito, Craig A. Mullen, Issam I. Raad, Kenneth V. Rolston, Jo-Anne H. Young, and John R. Wingard (2010). Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56-e93.
3. Mary Denshaw-Burke, Thomas E. Herchline (2013). Neutropenic Fever Empiric Therapy. www.Emedicine.Medscape.com/article/2012185.

33. XỬ TRÍ TAI BIẾN TRUYỀN MÁU

1. ĐẠI CƯƠNG

Tai biến hoặc phản ứng truyền máu là các phản ứng, biểu hiện xảy ra ở người bệnh có liên quan đến truyền máu và các chế phẩm máu.

2. CÁC TAI BIẾN TRUYỀN MÁU

2.1. Theo tính chất xuất hiện và diễn biến

- Tai biến truyền máu cấp xảy ra từ khi bắt đầu truyền máu và trong vòng 24 giờ sau truyền máu;

- Tai biến truyền máu chậm xảy ra sau 24 giờ đến nhiều ngày sau truyền máu.

2.2. Theo mức độ triệu chứng lâm sàng của tai biến

- Phản ứng nhẹ: Thường biểu hiện ở phát ban, mẩn ngứa, mề đay ở da;

- Phản ứng trung bình: Lo lắng, mệt, đỏ da, rét run, mề đay, sốt, mạch nhanh, đau đầu,...;

- Phản ứng nặng, nguy hiểm tính mạng người bệnh: Sốt cao, đau ngực, đau đầu, đau lưng, khó thở, buồn nôn, nôn, huyết áp hạ, mạch nhanh, đái huyết sắc tố, chảy máu không cầm nơi vết thương hở, rối loạn tri giác,...

2.4. Theo cơ chế bệnh sinh

- Cơ chế miễn dịch: Tan máu cấp do bất đồng miễn dịch, phản ứng sốt không có tan máu, phản ứng dị ứng, quá mẫn, phản vệ, phản ứng tan máu muộn, tổn thương phổi do truyền máu (TRALI, Transfusion-related acute lung injury),...;

- Tan máu không do miễn dịch;

- Nhiễm khuẩn, virus;

- Rối loạn huyết động;

- Ứ sắt,...

2.5. Xếp loại hỗn hợp

- Phản ứng miễn dịch cấp tính: Tan máu cấp, sốc phản vệ, dị ứng-mề đay cấp, phản ứng do bạch cầu,...

- Phản ứng cấp tính không do miễn dịch: Quá tải tuần hoàn, tan máu không do miễn dịch, tắc mạch khí, tan máu do các yếu tố hóa, lý,...

- Phản ứng miễn dịch muộn: Phản ứng tan máu muộn, phản ứng ghép chống chủ, ban xuất huyết do miễn dịch tiểu cầu,...

- Phản ứng muộn không do miễn dịch: Quá tải sắt,...

3. DẤU HIỆU SỚM VÀ TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

- Bồn chồn, lo âu, khó chịu, lơ mơ, mất tri giác;

- Đau lưng, đau bụng, đau đầu;

- Sốt hoặc rét run;
- Sần, mẩn ngứa, mề đay;
- Mạch nhanh, huyết áp hạ, trụy mạch, khó thở, suy hô hấp;
- Đột ngột chảy máu ở các vết thương đã cầm từ trước, không cầm máu được các vết thương mới, máu chảy ra không đông,...

4. XÉT NGHIỆM

4.1. Các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán

- Đánh giá tình trạng tan máu do tai biến: Định lượng huyết sắc tố, haptoglobin, bilirubin, tìm huyết sắc tố niệu,...;
- Đánh giá nguy cơ do tai biến về nhiễm khuẩn máu, các nguy cơ lây nhiễm các tác nhân truyền qua đường máu,...;
- Tình trạng bất thường về điện giải (K^+ , Canxi ion hóa,...), quá tải sắt.
- Đánh giá nguy cơ không hòa hợp miễn dịch: Định nhóm máu ABO, Rh(D), xét nghiệm antiglobulin, sàng lọc - định danh kháng thể bất thường, phát hiện tình trạng thiếu hụt bẩm sinh IgA, kháng thể hệ HLA và kháng thể đặc hiệu bạch cầu, tiểu cầu...;

4.2. Các xét nghiệm đánh giá tiến triển, tiên lượng tình trạng bệnh lý

- Đánh giá đông cầm máu, nguy cơ đông máu rải rác nội mạch, tiêu sợi huyết,...;
- Đánh giá chức năng gan, thận, tiết niệu, rối loạn điện giải, kiềm toan,...;
- Đánh giá chức năng tuần hoàn, hô hấp,...

5. XỬ TRÍ, ĐIỀU TRỊ

5.1. Xử trí chung

a. Xử trí ban đầu:

- Khóa ngay bộ dây truyền máu;
- Khám và đánh giá các dấu hiệu sinh tồn của người bệnh;
- Xác định hoặc loại trừ nguy cơ truyền máu không hòa hợp nhóm hồng cầu, thông qua: Kiểm tra, đối chiếu hồ sơ người bệnh, nhãn túi máu, chế phẩm máu, kết quả định nhóm máu tại giường bệnh,...; Định nhóm máu ABO tại giường;
- Xác định mức độ tai biến.

b. Khi phản ứng nhẹ:

- Truyền chậm;
- Chống dị ứng: Ví dụ chlorpheniramin 0,1 mg/kg¹ cân nặng, tiêm bắp/tĩnh mạch hoặc các thuốc tương đương;

¹ The clinical use of blood, Handbook, WHO, 2002, p.66

- Theo dõi sát tình trạng lâm sàng: Nếu tình trạng lâm sàng không cải thiện, hoặc tiến triển xấu dần cần xử lý như với phản ứng trung bình.

c. Khi phản ứng trung bình

- Ngừng truyền máu;
- Duy trì đường truyền tĩnh mạch bằng dung dịch muối sinh lý NaCl 0,9%;
- Điều trị triệu chứng phù hợp:
 - + Ủ ấm khi rét run, hạ thân nhiệt;
 - + Chống dị ứng: Ví dụ chlopheniramin 0,1 mg/kg cân nặng, tiêm bắp/tĩnh mạch chậm; hydrocortison 100-200 mg tĩnh mạch;
 - + Paracetamol 10 mg/kg¹ cân nặng, khi sốt tăng trên 1,5°C so với trước truyền máu;
- Theo dõi nước tiểu về màu sắc và lưu lượng;

d. Khi phản ứng nặng:

- Ngừng truyền máu;
- Duy trì đường truyền tĩnh mạch bằng dung dịch muối sinh lý NaCl 0,9% nhằm duy trì huyết áp;
- Dopamin, dobutamin, adrenalin, noradrenalin;
- Duy trì hô hấp với hỗ trợ oxy;
- Sử dụng corticoid tĩnh mạch và thuốc giãn phế quản nếu người bệnh có tiền sử hoặc có dấu hiệu hen phế quản;
- Lợi tiểu đường tĩnh mạch với furosemid;
- Điều trị rối loạn đông máu rải rác nội mạch, tùy theo giai đoạn tăng đông hoặc giảm đông;
- Chống nhiễm khuẩn bằng kháng sinh tĩnh mạch phổ rộng nếu có nhiễm trùng máu;
- Xử trí phù hợp theo tình trạng lâm sàng và loại tai biến.

e. Cần nhanh chóng xác định loại tai biến và điều trị đặc hiệu: xem phụ lục.

5. ĐIỀU TRA VÀ BÁO CÁO TAI BIẾN TRUYỀN MÁU

5.1. Một số việc cần làm để xác định nguyên nhân

- Thực hiện kiểm tra, đối chiếu các loại hồ sơ có liên quan;
- Thực hiện tại giường: Định nhóm máu ABO các mẫu máu từ người bệnh và đơn vị máu sau khi có biểu hiện tai biến truyền máu;
- Thu thập các mẫu bệnh phẩm gồm: Mẫu máu người bệnh trước truyền và sau truyền, mẫu nước tiểu;

- Gửi mẫu bệnh phẩm làm xét nghiệm huyết học (tổng phân tích tế bào máu, xét nghiệm đông máu,...), xét nghiệm sinh hóa máu và nước tiểu (thăm dò chức năng gan, thận, điện giải,...), xét nghiệm vi sinh (nhuộm gram, cấy máu,...);

- Gửi đơn vị máu kèm bộ dây truyền máu và các bệnh phẩm có liên quan cho khoa, phòng xét nghiệm cấp phát máu làm các xét nghiệm về miễn dịch nhóm máu, điều tra về bất đồng miễn dịch truyền máu.

5.2. Báo cáo

- Phát hiện tai biến truyền máu ở khoa, phòng điều trị lâm sàng cần được thông báo kịp thời cho khoa, phòng xét nghiệm phát máu, phòng kế hoạch tổng hợp, lãnh đạo bệnh viện;

- Thông báo với cơ quan quản lý cấp trên và trung tâm đã cung cấp đơn vị máu có liên quan.

Phụ lục
XỬ TRÍ, ĐIỀU TRỊ CÁC TAI BIẾN TRUYỀN MÁU

Loại tai biến	Dấu hiệu/triệu chứng/chẩn đoán	Xử trí/điều trị
Tan máu cấp do truyền máu không hòa hợp miễn dịch.	<ul style="list-style-type: none"> - Kích thích, lo lắng, đỏ da, buồn nôn, nôn, đau vị trí truyền máu, đau bụng, đau lưng, đau ngực, sốt/rét run, mạch nhanh, hạ huyết áp, chảy máu không cầm, nước tiểu sẫm màu,... - XN phát hiện sự không hòa hợp nhóm máu của người bệnh và đơn vị máu truyền. 	<ul style="list-style-type: none"> - Duy trì đường truyền tĩnh mạch bằng dung dịch muối đẳng trương 0,9%; duy trì huyết áp; duy trì lưu lượng nước tiểu tối thiểu 100ml/h; - Điều trị rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch, nếu có; - Truyền máu hòa hợp nếu cần.
Tan máu không do nguyên nhân miễn dịch, nhiễm khuẩn.	<ul style="list-style-type: none"> - Đái huyết sắc tố, có thể vô niệu; - Có thể có các triệu chứng khác; - Phát hiện tình trạng tan máu ở đơn vị máu. 	<ul style="list-style-type: none"> - Điều trị triệu chứng; - Chống vô niệu, suy thận.
Sốt không có tan máu.	<ul style="list-style-type: none"> - Sốt đơn thuần không quá 1,5°C so với trước truyền; - Có thể kèm rét run, đau đầu, buồn nôn. 	<ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol 10 mg/kg uống, hoặc tiêm truyền.
Dị ứng nặng.	<ul style="list-style-type: none"> - Mề đay, ngứa, đỏ mặt; - Tiêu chảy, nôn; - Ran rít, ran ngáy ; - Khẳng định chẩn đoán bằng loại trừ. 	<ul style="list-style-type: none"> - Kháng histamin ; - Corticoid.
Sốc phản vệ.	<ul style="list-style-type: none"> - Thường xuất hiện ngay sau khi bắt đầu truyền máu. - Xét nghiệm phát hiện thiếu hụt bảmsinh IgA ở người bệnh và có kháng thể chống IgA. 	<ul style="list-style-type: none"> Kiểm soát các nguy cơ chính: - Hỗ trợ hô hấp, thở oxy, chống co thắt khí-phế quản; - Truyền dịch; - Adrenalin, dopamin, corticoid, ...
Nhiễm khuẩn máu.	<ul style="list-style-type: none"> - Các triệu chứng nhiễm trùng, nhiễm độc; - Các triệu chứng tan máu; - Nhuộm gram, cấy máu. 	<ul style="list-style-type: none"> - Chống sốc, duy trì tuần hoàn, hô hấp, chống suy thận; - Kháng sinh phổ rộng và điều chỉnh theo kết quả kháng sinh đồ.
Quá tải tuần hoàn. chức năng tim	<ul style="list-style-type: none"> - Ho, khó thở, xanh tím, phồng tĩnh mạch cảnh, đau đầu, nhịp nhanh; - Có thể suy tim, phù phổi cấp. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tư thế nửa ngồi; - Thở oxy, lợi tiểu, trợ tim.
Tổn thương phổi do truyền máu.	<ul style="list-style-type: none"> - Xuất hiện khó thở, suy hô hấp trong vòng 6 giờ. Có thể trụy mạch, sốt. - Bão hòa oxy máu giảm; - Thâm nhiễm phổi trên XQ. - Phát hiện và định loại kháng thể chống bạch cầu (HLA class I, II, kháng nguyên đặc hiệu bạch cầu) ở người hiến và người bệnh. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hỗ trợ hô hấp, tim mạch. - Có thể sử dụng thêm corticoid.
Hạ thân nhiệt.	<ul style="list-style-type: none"> - Rét run; - Hạ nhiệt độ; - Có thể rối loạn hô hấp, tuần hoàn. 	<ul style="list-style-type: none"> - Giảm tốc độ truyền; - Ủ ấm cơ thể.

Loại tai biến	Dấu hiệu/triệu chứng/chẩn đoán	Xử trí/điều trị
Quá tải xitrat.	- Có biểu hiện lâm sàng giảm canxi; - Có giảm canxi ion hóa.	- Tiêm truyền tĩnh mạch canxi.
Tan máu muộn do miễn dịch.	- Sau truyền máu 7-10 ngày hoặc muộn hơn, xuất hiện sốt, thiếu máu nhanh, vàng da, đái huyết sắc tố. Tăng nồng độ LDH, bilirubin. Có thể suy thận, đông máu rải rác nội mạch; - Xét nghiệm kháng globulin gián tiếp và xác định tính đặc hiệu kháng thể miễn dịch.	- Điều trị triệu chứng tùy thuộc tình trạng lâm sàng.
Ban xuất huyết sau truyền máu.	- Giảm tiểu cầu đơn thuần và đột ngột sau truyền máu 5-12 ngày; - Biểu hiện xuất huyết tùy thuộc mức độ giảm tiểu cầu. - Xác định kháng thể anti HPA-1a trong huyết thanh người bệnh.	- Điều trị bằng immunoglobulin tiêm truyền tĩnh mạch 1g/kg cân nặng/ngày x 2 ngày. - Có thể chỉ định thay huyết tương khi cần.
Tai biến ghép chống chủ.	- Xảy ra sau truyền máu 4 - 30 ngày; - Sốt, nổi ban đỏ dát sần, đỏ da toàn thân, phỏng nước; - Nôn, tiêu chảy, viêm gan ú mật, nổi hạch, giảm nhiều dòng tế bào máu. - Xét nghiệm chimerism, sinh thiết da.	- Điều trị triệu chứng
Quá tải sắt.	- Xạm da; - Rối loạn chức năng tụy nội tiết, gan, tim; - Xét nghiệm sắt tăng.	- Thải sắt
Lây truyền các virus, ký sinh trùng, giang mai, prion.	Tham khảo các tài liệu có liên quan	

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sử dụng máu lâm sàng trong nội khoa chung, sản khoa, nhi khoa, phẫu thuật & gây mê, chấn thương & bỏng, WHO, 2011.
2. Bộ Y tế, Thông tư 26 “hướng dẫn hoạt động truyền máu”, 2013.

34. GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ BỆNH MÁU

1. ĐẠI CƯƠNG

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là phương pháp lấy chính tế bào gốc của người bệnh ghép lại cho người bệnh, các tế bào gốc hỗ trợ và giúp phục hồi nhanh chóng hệ thống sinh máu của người bệnh sau hóa trị liệu liều cao, nhằm phòng tránh những biến chứng đe dọa tính mạng người bệnh.

2. CHỈ ĐỊNH GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN

- Các bệnh ác tính về máu: Đa u tủy xương, u lympho không Hodgkin, loxêmi cấp dòng tủy...

- Các bệnh u bướu: Ung thư vú, buồng trứng, phổi, u tế bào mầm...

- Các bệnh tự miễn: Lupus ban đỏ rải rác, xơ hoá hệ thống, viêm khớp dạng thấp, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch...

2.1. Đa u tủy xương

Là chỉ định hàng đầu trong điều trị đa u tủy xương, thường dưới 65 tuổi. Ngoài ra phải dựa trên thể trạng người bệnh, chức năng các cơ quan và tình trạng bệnh. Thời điểm ghép: sau điều trị tấn công đạt lui bệnh hoàn toàn hoặc lui bệnh một phần, cần lựa chọn những người bệnh chưa điều trị các thuốc ảnh hưởng đến tế bào gốc như melphalan...

2.2. U lympho không Hodgkin

- Tuổi: Dưới 65 tuổi;

- Phải có tiêu chuẩn đáp ứng với hoá chất trong đợt điều trị tấn công từ đầu hay sau khi tái phát điều trị cứu vãn trước khi ghép;

- Thời điểm chỉ định ghép là tùy từng thể như sau:

+ U lympho không Hodgkin thể tiến triển:

- U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), U lympho tế bào T thể ngoại vi (PTCL), U lympho tế bào lớn biệt hoá (ALCL): Chỉ định ghép tự thân khi kháng với điều trị từ đầu hoặc sau khi tái phát điều trị hàng 2 có đáp ứng hoá chất hoặc ghép ngay sau khi lui bệnh đợt đầu nếu thuộc nhóm nguy cơ cao.
- U lympho không Hodgkin tế bào vùng rìa (MCL): Chỉ định ghép tự thân ngay sau khi điều trị tấn công đạt lui bệnh.
- U lympho không Hodgkin tế bào T: Sau điều trị đáp ứng với hoá chất hàng 1 hoặc sau tái phát điều trị cứu vãn hàng 2 có đáp ứng với hoá chất.

+ U lympho không Hodgkin thể âm thâm:

- U lympho thể nang;
- U lympho tế bào dạng lympho và plasmô;
- U lympho tổ chức lympho liên quan màng nhày;
- U lympho tế bào lympho nhỏ;
- U lympho thể vùng rìa lách: Chỉ định cho các trường hợp tái phát điều trị cứu vãn còn đáp ứng.

2.3. Bệnh Hodgkin

- Tuổi: Dưới 60 tuổi;
- Chẩn đoán xác định bệnh Hodgkin;
- Thời điểm chỉ định ghép: Các người bệnh kháng thuốc hoặc sau tái phát.

2.4. Lơ xê mi cấp dòng tủy

- Không có người cho là anh chị em ruột phù hợp HLA để ghép đồng loại;
- Tuổi: Dưới 50 tuổi;
- Lơ xê mi cấp dòng tủy nhóm nguy cơ trung bình hoặc cao sau điều trị lui bệnh hoàn toàn đợt 1 hoặc nhóm nguy cơ thấp tái phát điều trị đạt lui bệnh hoàn toàn đợt 2. Lơ xê mi cấp thể M3 tái phát sau điều trị đạt lui bệnh về di truyền (PML/RAR α âm tính).

3. CÁC BƯỚC TRONG GHEP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN

3.1. Lựa chọn nguồn tế bào gốc: Có thể lựa chọn từ tủy xương hay máu ngoại vi. Tuy nhiên, trong ghép tự thân chủ yếu sử dụng nguồn tế bào gốc từ máu ngoại vi.

3.2. Huy động, thu gom và lưu trữ bảo quản tế bào gốc máu ngoại vi

a. Huy động tế bào gốc ở người bệnh: Có một số phương pháp sau:

- Thuốc kích thích bạch cầu như:
 - + G-CSF đơn thuần: Liều 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ chia 2 lần cách nhau mỗi 12 giờ. Đếm số số lượng tế bào CD34+ từ ngày thứ 4, khi số lượng tế bào CD34+ ở máu ngoại vi > 10-20 tế bào/ μl thì tiến hành gạn tế bào gốc máu ngoại vi.
 - + G-CSF phối hợp plerixafor (AMD3100):
 - G-CSF liều 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ trong 4 ngày đầu.
 - Tiếp sau đó: Plerixafor: 0,24mg/kg/ngày tiêm dưới da ngày 1 lần, sau 4 ngày kiểm tra CD34+ ở máu ngoại vi nếu > 10-20 tế bào/ μl thì tiến hành gạn tế bào gốc; lưu ý không được quá 40mg/ngày.
- Phối hợp hoá chất và G-CSF: Chỉ định khi tiên lượng huy động tế bào gốc kém nếu chỉ sử dụng G-CSF đơn thuần.

+ Với đa u tủy xương: Cyclophosphamide (liều 2-4g/ m², 1 lần) phối hợp với G-CSF (thường bắt đầu từ ngày thứ 6 sau điều trị hoá chất). Thời điểm đạt huy động tế bào thông thường sau 10-20.

+ Với U lympho Hodgkin và không Hodgkin: Sau đợt điều trị cứu vãn người bệnh tái phát hoặc sau đợt cuối điều trị tấn công bằng các phác đồ: ICE, IEV, DHAP hoặc ESHAP kết hợp G-CSF để huy động tế bào gốc.

+ Với Lơ xê mi cấp: Cytarabine 2g/m² x 2 lần/ngày (cách 12 giờ) trong 4 ngày liên tiếp. Đến ngày 14 sau truyền hoá chất: G-CSF với liều 10 µg/kg/ngày chia 2 lần cách nhau mỗi 12 giờ cho đến khi kiểm tra CD34+ máu ngoại vi thì tiến hành gạn tế bào gốc.

b. Gạn tách và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi

- Tiến hành gạn tách bằng hệ thống máy tách tế bào và kết thúc thu gom khi số lượng CD34+ $\geq 2 \times 10^6$ /kg cân nặng người bệnh nếu kế hoạch ghép 1 lần; còn khi có kế hoạch ghép 2 lần thì liều thấp nhất cần thu gom là $\geq 4 \times 10^6$ /kg cân nặng người bệnh.

c. Lưu trữ và bảo quản tế bào gốc

- Khối tế bào gốc được bảo quản và lưu trữ ở nhiệt độ 2°C đến 8°C (trong thời hạn 72 giờ) hoặc:

- Lưu trữ và bảo quản ở điều kiện âm sâu (-196°C).

3.3. Điều kiện hoá cho người bệnh

- Đa u tủy xương:

+ Nếu tuổi dưới 65, thể trạng lâm sàng tốt và chức năng gan, thận bình thường: melphalan liều 200mg/m² da, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ.

+ Nếu tuổi trên 65, thể trạng lâm sàng tốt hoặc người bệnh có suy thận độ I-II: melphalan liều 140mg/m² da, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ.

- U lympho ác tính không Hodgkin: Phác đồ BEAM hoặc LEED.

+ BEAM:

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Carmustine (BCNU)	300 mg/m ² /ngày	Truyền tĩnh mạch (trong 2 giờ)	ngày -7
Etoposide (Vepesid)	200 mg/m ² /ngày	Truyền tĩnh mạch	ngày -6 -3
Cytarabine	200 mg/m ² /ngày	Truyền tĩnh mạch	ngày -6 -3
Melphalan	140mg/ m ² /ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày -2

+ LEED:

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Melphalan	130mg/m ² /ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày -1
Etoposide (Vepesid)	250 mg/m ² /ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày -4, -3,-2
Cyclophosphamide	60 mg/kg/ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày -4, -3
Dexamethazone	40mg/ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày -4 đến -1

+ Phác đồ điều kiện hoá gồm sự kết hợp hoá chất (BEAM) với điều trị miễn dịch đồng vị phóng xạ (radioimmumotherapy): zevalin (ibrutumomab tiuxetan), I-tositumomab hay Y- iritumomab; và rituximab.

- U lympho ác tính Hodgkin: Phác đồ BEAM.

- Lơ xê mi cấp dòng tuỷ:

Thuốc	Liều	Đường dùng	Ngày dùng
Busulfan	1mg/kg/lầnx4lần/ngày	Uống	Ngày -7,-6,-5,-4
	Hoặc 0,8mg/kg/lần x4lần/ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày -7,-6,-5,-4
Etoposide	60 mg/m ² /ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày -3
G-CSF	10 µg/kg/ngày, chia 2 lần	Tiêm dưới da	Từ ngày 0 đến khi bạch cầu hồi phục

3.4. Truyền tế bào gốc

3.4.1. Quy trình truyền tế bào gốc

- Truyền sau khi kết thúc điều kiện hóa 24 giờ. Nếu truyền tươi tế bào gốc nguồn gốc từ tuỷ xương hoặc máu ngoại vi: Tốc độ truyền 40-50 giọt/ phút; nếu truyền tế bào gốc bảo quản âm sâu: Truyền càng nhanh càng tốt sau khi rã đông.

- Dự phòng biến chứng và các phản ứng bằng methylprednisolon và thuốc kháng histamin.

3.4.2. Một số những biến chứng và hướng dẫn xử trí

a. Biến chứng chảy máu

- Những người bệnh có nguy cơ chảy máu là: Giảm tiểu cầu nặng, tiền sử mới phẫu thuật, viêm bàng quang chảy máu.

- Với người bệnh có nguy cơ cao, khối tế bào gốc tuỷ xương nên được cô đặc và rửa để loại heparin hoặc sử dụng ACD (acid citrate dextrose) thay thế heparin khi bảo quản.

- Xử trí: Trung hoà heparin: 1mg protamine có thể trung hoà được khoảng 100 đơn vị heparin, liều tối đa là 50mg và tốc độ truyền không được quá 5mg/ phút.

b. Sốt

- Do nhiễm trùng khối tế bào gốc: sốt cao, có thể có sốt nhiễm khuẩn; xử trí: Cây bệnh phẩm lấy từ túi tế bào gốc và điều trị kháng sinh phổ rộng ngay từ đầu cho đến khi cấy máu âm tính hay cho đến khi xác định nguyên nhân gây bệnh.

- Do các cytokin được tiết ra trong quá trình thu gom, xử lý và bảo quản: Sốt mức độ nhẹ không kèm rét run, huyết áp tụt hay những triệu chứng gợi ý nhiễm trùng. Nên truyền hết khối tế bào gốc, xử trí hạ sốt.

c. Quá tải dịch: Tránh biến chứng quá tải dịch bằng cách truyền chậm và cho thêm lợi tiểu.

d. Độc chất bảo quản tế bào gốc (DMSO)

- Biểu hiện: Nôn, buồn nôn, mẩn ngứa, đau đầu, thay đổi huyết áp và nhịp tim; xử lý bằng cách truyền chậm tế bào gốc. Nếu huyết áp tụt cần phải tăng truyền dịch muối với tốc độ nhanh, cân nhắc cho dopamine.

3.5. Theo dõi sau ghép tế bào gốc tự thân

- Chăm sóc người nhận ghép: Chăm sóc toàn diện; Theo dõi xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu hàng ngày, các xét nghiệm chức năng gan, thận 3 ngày/lần.

- Chống nhiễm khuẩn, nhiễm nấm: Người bệnh nằm trong phòng vô khuẩn. Sử dụng kháng sinh dự sinh phòng khi bạch cầu trung tính dưới 0,5G/L. Khi người bệnh có sốt: sử dụng kháng sinh phổ rộng và mạnh phối hợp; điều chỉnh kháng sinh theo kháng sinh đồ.

- Sử dụng thuốc kích bạch cầu (G-CSF): Khi số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính dưới 0,5G/L.

- Dinh dưỡng: Đảm bảo vô trùng và vệ sinh dinh dưỡng tuyệt đối.

- Truyền chế phẩm máu: dựa trên xét nghiệm của người bệnh.

3.6. Đánh giá người bệnh để ra viện

- Người bệnh không sốt, không cần dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch;

- Không cần truyền tiểu cầu hay ít hơn 1lần/2 tuần;

- Số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính (ANC) > 1G/L.

4. BIẾN CHỨNG CỦA GHÉP TỰ THÂN

4.1. Biến chứng sớm:

- Tác dụng phụ của G-CSF: Đau cơ, đau xương và đau đầu...

- Hóa chất của phác đồ điều kiện hóa có thể gây:

+ Chảy máu phế nang lan tỏa, viêm phổi kẽ đặc biệt ở người bệnh điều kiện hóa bằng bleomycin/carmustine và tia xạ toàn thân.

- + Viêm loét miệng, nôn, tiêu chảy.
 - + Tăng bilirubin và men gan không có triệu chứng, viêm tắc tĩnh mạch trên gan đặc biệt ở người bệnh điều trị busulfan.
 - + Suy thận cấp trước thận, độc thận, viêm thận kẽ.
 - + Suy tim, loạn nhịp tim (thường do cyclophosphamide).
 - Biến chứng do giảm bạch cầu trung tính và tiểu cầu.
- 4.2. Biến chứng muộn:** Hiếm xảy ra, bao gồm:
- Xơ phổi ở những người bệnh điều trị busulfan và carmustine;
 - Suy tuyến sinh dục ở những người bệnh điều kiện hóa bằng tia xạ toàn thân hoặc busulfan.
 - Có thể có rối loạn sinh tủy thứ phát ở giai đoạn muộn sau ghép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antin J.H. and Raley D.Y, 2013. Rationale for transplantation. In: *Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation*. Cambridge University Press, Second edition, Ch.7: Stem cell infusion, pp.31-33.
2. Antin J.H., 2009. Common uses of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: Wingard JR, Gastineau D, Leather H, Snyder EL, Szczepiorkowski ZM, eds. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Handbook for Clinicians* Bethesda, MD: AABB, Ch.2, pp. 9-25.
3. Barlogie B, Angtuaco E, Bartel T, 2010. Myeloma. In: Williams Hematology eighth edition (Marshall, Thomas J.Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal). Chapter 109.
4. Craddock C. and Chakraverty R., 2011. Stem cell transplantation. *Postgraduate Hematology*, Sixth Edition (Hoffbrand AV, Catovsky D, Edward G.D. Tuddenham, Green AR), Wiley-Blackwell, Ch.38, pp.722-745.
5. Lemieux E, Hulin C, Caillot D, et al, 2013. Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19: 445-449.
6. Moreau P, Miguel J.S, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M, 2013. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 00: 1–5.
7. Perez-Simon J.A, San Miguel J., 2008. HSCT for multiple myeloma in adults. *The EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation* (J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi), Chugai Sanofi Aventis, Ch.26, pp.415-423.

35. GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI ĐIỀU TRỊ BỆNH MÁU

1. ĐẠI CƯƠNG

Ghép tế bào gốc đồng loại là phương pháp truyền tế bào gốc tạo máu từ người nhà phù hợp HLA hoàn toàn hoặc không hoàn toàn cùng hoặc không cùng huyết thống, sau khi đã điều kiện hoá người bệnh bằng phác đồ diệt tuỷ hoặc không diệt tuỷ.

2. CHỈ ĐỊNH GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI

2.1. Các bệnh máu ác tính, chiếm chủ yếu (75%)

- Lơ xê mi cấp dòng tuỷ; Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, Lơ xê mi cấp dòng lympho, U lympho ác tính không Hodgkin, Hội chứng rối loạn sinh tuỷ, Hội chứng thực bào máu, Lơ xê mi kinh dòng lympho...

2.2. Một số bệnh máu khác: Suy tuỷ xương, hội chứng thiếu hụt miễn dịch (bệnh Chediak-Higashi, hội chứng thiếu hụt miễn dịch kết hợp mức độ nặng), bệnh tự miễn... Thalassemia, bệnh rối loạn chuyển hoá đường (mucopolysaccharidose)...

3. CÁC BƯỚC KỸ THUẬT TRONG GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI

3.1. Chuẩn bị và thu nhận tế bào gốc

a. Nguồn tế bào gốc từ máu ngoại vi

- Huy động tế bào gốc từ máu ngoại vi của người hiến phù hợp HLA (ít nhất 5/6 hoặc 9/10) bằng các thuốc kích thích sinh bạch cầu như:

+ G-CSF: Tiêm dưới da G-CSF: 10µg/kg cân nặng/ngày, chia hai lần, cách nhau 12 giờ.

+ Plerixafor (mozobil, AMD3100): 0,24mg/kg/ngày tiêm dưới da ngày 1 lần trước khi gạn tế bào gốc 4-12 giờ; lưu ý không được quá 40mg/ngày.

+ Pegfilgrastim: 12mg/ lần, tiêm dưới da, thường gạn tách tế bào gốc vào ngày thứ 4.

- Kiểm tra kết quả huy động: Kiểm tra số lượng bạch cầu hàng ngày và số lượng tế bào CD34+ vào ngày thứ tư sau khi tiêm thuốc kích thích sinh bạch cầu hạt.

- Gạn tách tế bào gốc bằng máy tự động:

+ Thời điểm gạn: Khi số lượng tế bào CD34+ >10-20 tế bào/µl ở máu ngoại vi.

+ Số buổi gạn: Khoảng 2-3 buổi, mỗi buổi gạn ≥ 3 lần thể tích máu người hiến.

+ Số lượng tế bào gốc cần gạn: $\geq 3 \times 10^6$ CD34+ / kg cân nặng người bệnh.

- Xử lý tế bào gốc: Khối tế bào gốc có thể cần được xử lý trước khi truyền cho người bệnh hoặc trước khi bảo quản âm sâu.

- Bảo quản khối tế bào gốc sau gạn tách bằng 1 trong 2 phương pháp sau:

+ Nhiệt độ 2°C đến 8°C: Chỉ trong 72 giờ, nên khi kết thúc phác đồ điều kiện hóa cho người bệnh đồng thời cũng là thời gian kết thúc gạn tách tế bào gốc ở người hiến.

+ Điều kiện âm sâu (-196°C): Gạn tách tế bào gốc cho người hiến trước để lấy đủ số lượng CD34+ $\geq 3 \times 10^6$ /kg cân nặng người bệnh, sau đó sẽ tiến hành điều kiện hoá cho người bệnh.

b. Nguồn tế bào gốc từ tủy xương

- Lấy tế bào gốc ở gai chậu sau trên; hoặc trước trên hoặc ở xương ức trong trường hợp đặc biệt. Người hiến phải được gây mê toàn thân.

- Thể tích dịch tủy cần lấy dựa vào cân nặng người bệnh vì liều tối thiểu tế bào có nhân cần lấy là 2×10^8 /kg cân nặng người bệnh.

- Dịch tủy xương cần được xử lý trước khi truyền cho người bệnh; hoặc chiết tách tế bào CD34+ và loại lympho T của người hiến. Tế bào gốc từ tủy xương được truyền tươi trong vòng 24 giờ sau khi thu hoạch.

c. Nguồn tế bào gốc từ máu cuống rốn

- Liều tế bào gốc cần thiết truyền: Từ $1,7$ đến $3,5 \times 10^7$ tế bào có nhân/kg cân nặng người bệnh. Có thể kết hợp 2 đơn vị máu cuống rốn để đủ số lượng tế bào gốc.

- Lựa chọn đơn vị máu cuống rốn phù hợp để ghép: dựa trên xét nghiệm HLA độ phân giải cao giữa người bệnh và đơn vị máu cuống rốn.

3.2. Điều kiện hoá cho người bệnh

- Phác đồ điều kiện hoá diệt tủy: Chỉ định cho các bệnh máu ác tính hoặc các rối loạn huyết học bẩm sinh như thalassemia...

- Phác đồ điều kiện hoá giảm liều: Chỉ định cho các bệnh máu ác tính không đủ điều kiện sử dụng phác đồ diệt tủy, ung thư tạng đặc và các bệnh rối loạn huyết học không phải ác tính như suy tủy xương, đái huyết sắc tố niệu...

Bảng 1. Một số phác đồ điều kiện hoá thường được sử dụng

<i>Phác đồ diệt tủy</i>		
Cy/ TBI*	Cyclophosphamide	120mg/kg truyền tĩnh mạch
	TBI	1.000 -1575 centigray (cGy)
Bu/Cy	Busulfan	16 mg/kg uống hay 12,8 mg/kg truyền tĩnh mạch
	Cyclophosphamide	120-200 mg/kg truyền tĩnh mạch
<i>Phác đồ giảm cường độ liều (RIC)* hay không diệt tủy</i>		
Flu/TBI liều thấp	Fludarabine	90 mg/m ² truyền tĩnh mạch
	TBI	200 cGy

Flu/Mel	Fludarabine	125 mg/m ² truyền tĩnh mạch
	Melphalan	180 mg/m ² truyền tĩnh mạch
Flu/Bu/ATG*	Fludarabine	180 mg/m ² truyền tĩnh mạch
	Busulfan	8 mg/kg uống hoặc 6,4 mg/kg truyền tĩnh mạch
	ATG	40 mg/kg truyền tĩnh mạch
Cy/Flu	Cyclophosphamide	120 mg/kg truyền tĩnh mạch
	Fludarabine	125 mg/m ² truyền tĩnh mạch
Cy/Flu/ATG	Cyclophosphamide	120 mg/m ² truyền tĩnh mạch
	Fludarabine	125 mg/m ² truyền tĩnh mạch
	ATG	40 mg/kg truyền tĩnh mạch

*TBI: Total body irradiation (chiếu xạ toàn thân), RIC: Reduced intensity conditioning (giảm cường độ liều), ATG: Antithymocyte globulin.

3.3. Truyền tế bào gốc

3.3.1. Quy trình truyền tế bào gốc

- Truyền tĩnh mạch khối tế bào gốc sau khi kết thúc điều kiện hoá 24-48 giờ.
- Khối tế bào gốc đạt chất lượng để truyền nếu tỷ lệ tế bào gốc sống/ chết đạt tối thiểu 80% và lượng tế bào gốc được truyền đạt $\geq 3 \times 10^6$ /kg cân nặng.
- Dự phòng biến chứng và các phản ứng phụ bằng methylprednisolon và thuốc kháng histamin.

3.3.2. Một số những biến chứng và hướng dẫn xử trí

a. Biến chứng chảy máu

- Những người bệnh có nguy cơ chảy máu là: Giảm tiểu cầu nặng, tiền sử mới phẫu thuật, viêm bàng quang chảy máu.
- Xử trí: Trung hoà heparin: 1mg protamine có thể trung hoà được khoảng 100 đơn vị heparin, liều tối đa là 50mg và tốc độ truyền không được quá 5mg/ phút.

b. Sốt

- Do nhiễm trùng khối tế bào gốc: sốt cao, có thể có sốc nhiễm khuẩn. Cây bệnh phẩm từ túi tế bào gốc và điều trị kháng sinh phổ rộng ngay từ đầu cho đến khi cấy máu âm tính hay cho đến khi xác định nguyên nhân gây bệnh.
- Do các cytokin được tiết ra trong quá trình thu gom, xử lý và bảo quản: Sốt nhẹ không kèm rét run, huyết áp tụt. Nên truyền hết khối tế bào gốc, xử trí hạ sốt.

c. Quá tải dịch: Tránh biến chứng quá tải dịch bằng cách truyền chậm và cho thêm lợi tiểu.

d. Độc chất bảo quản tế bào gốc (DMSO)

- Biểu hiện: Nôn, buồn nôn, mẩn ngứa, đau đầu, thay đổi huyết áp và nhịp tim; xử lý bằng cách truyền chậm tế bào gốc. Nếu huyết áp tụt cần phải tăng truyền dịch muối với tốc độ nhanh, cân nhắc cho dopamine.

4. XỬ TRÍ MỘT SỐ BIẾN CHỨNG CHÍNH

4.1. Hội chứng mọc mảnh ghép

- Biểu hiện: Sốt, ban đỏ ở da và tổn thương phổi; xảy ra vào khoảng ngày thứ 10-14 sau ghép.

- Điều trị bằng methylprednisolon 1mg/kg/ngày, thường đáp ứng tốt.

4.2. Biến chứng nhiễm trùng

4.2.1. Nhiễm vi khuẩn

a. Dự phòng nhiễm vi khuẩn:

- Phòng nhiễm Pneumonia Carrini: Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMS) 480mg/lần x 2lần/ngày x 3ngày/tuần, uống từ ngày thứ 14 sau ghép cho đến khi ngừng thuốc ức chế miễn dịch;

- Người bệnh có ghép chống chủ mạn tiến triển: TMP-SMS 480mg/lần x 2lần/ngày, uống hàng ngày;

- Người bệnh có ghép chống chủ cấp đường ruột mức độ III-IV: Ampicillin/sulbactam 1g/lần x 2lần/ngày, cách 12h; dùng đến khi hết ghép chống chủ đường ruột.

b. Sốt do giảm bạch cầu, khi nhiệt độ trên 38°C

- Cần cấy các bệnh phẩm tìm vi khuẩn và nấm;

- Chỉ định kháng sinh:

+ Vancocin: 1g x 2 lần/ngày cách 12 giờ.

+ Kết hợp đầu tiên với ceftazidime, sau 48 giờ nếu còn sốt thay bằng cefepime, sau 72 giờ nếu còn sốt thay bằng carbapenem.

+ Trường hợp nặng nguy kịch: Kết hợp carbapenem và vancocin hoặc teicoplanin, aminoglycoside hoặc quinolone.

- Ngừng kháng sinh: Nếu hết sốt > 24 giờ hoặc bạch cầu trung tính tăng > 1G/L.

- Trường hợp khác cần lưu ý:

+ Có ổ nhiễm trùng chỉ điểm: cân nhắc kháng sinh phù hợp vị trí.

+ Nếu có kết quả cấy và kháng sinh đồ, điều trị kháng sinh dựa trên kháng sinh đồ.

4.2.2. Nhiễm virus

a. CMV tái hoạt động sau ghép

- Theo dõi CMV ở người bệnh bằng PCR: bắt đầu sau ghép tủy 14 ngày, kiểm tra định lượng CMV bằng PCR mỗi tuần cho đến ngày thứ 100 sau ghép.

- Chỉ định điều trị kháng virus CMV khi:

+ Chẩn đoán khi CMV > 1.000 bản copy/ml;

+ Hai lần kết quả PCR liên tiếp trong khoảng từ 250-1.000 bản copy/ml;

+ PCR một lần < 1.000 bản sao/ ml, nhưng có triệu chứng gợi ý CMV hoạt động.

- Điều trị thuốc:

+ Ganciclovir:

- Điều trị tấn công: Ganciclovir 5mg/kg truyền tĩnh mạch, mỗi 12h trong 7 ngày.
- Khi điều trị, kiểm tra PCR 2 lần/tuần, nếu CMV tăng 2 ở lần kiểm tra liên tiếp sau khi bắt đầu điều trị, tiếp tục điều trị tấn công thay vì chuyển sang điều trị duy trì.
- Điều trị duy trì: Ganciclovir 5mg/kg truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi ngày trong 5 ngày/tuần. Tiếp tục điều trị đến khi: PCR âm tính một lần hoặc hai lần PCR < 250.

+ Valganciclovir:

- Tấn công: 900mg (uống), mỗi 12 giờ trong 7 ngày. Khi điều trị, kiểm tra PCR 2 lần/tuần, nếu CMV tăng 2 lần kiểm tra liên tiếp sau khi bắt đầu điều trị, tiếp tục điều trị tấn công thay vì chuyển sang điều trị duy trì.
- Duy trì: 900mg (uống) khi PCR âm tính 2 lần.

+ Thay bằng foscarnet: Khi ganciclovir/ Valganciclovir gây giảm sinh tủy.

b. Nhiễm các virus khác sau ghép (HHV6, HZV, HSV, BK, Adenovirus...)

Virus Herpes simplex (HSV):

- Dự phòng: từ khi điều kiện hoá và kéo dài 1 năm hoặc hơn nếu còn điều trị ức chế miễn dịch.

+ Acyclovir: 400mg/ lần x 3lần/ngày, uống, điều chỉnh liều theo chức năng thận.

+ Valacyclovir: 500mg/lần x 2lần/ngày, uống, điều chỉnh liều theo chức năng thận.

- Điều trị loét miệng do Herpes:

+ Acyclovir: 400mg/lần x 5 lần/ngày, uống, điều chỉnh liều theo chức năng thận; hoặc

+ Famciclovir: 250mg/lần x 3 lần/ngày; hoặc

+ Valacyclovir: 1.000mg/lần x 2 lần/ngày; hoặc

+ Foscarnet (nếu kháng acyclovir): 40mg/kg/lần x 2-3 lần/ngày, truyền tĩnh mạch, điều chỉnh theo chức năng thận.

- Điều trị loét niêm mạc nặng, tổn thương phỏng nước ngoài da:

+ Acyclovir: 250mg/m² hay 5mg/kg/lần x 3lần/ngày, truyền tĩnh mạch.

Virus Varicella zoster (VZV):

- Dự phòng: Hạn chế tiếp xúc với người bị nhiễm VZV, nếu tiếp xúc dự phòng:

+ Acyclovir: 400mg/lần x 3 lần/ngày, uống; hoặc

+ Valacyclovir: 500mg/ngày, uống.

- Điều trị:

+ Famciclovir: 500mg/lần x 3 lần/ngày; hoặc

+ Valacyclovir: 1.000mg/lần x 3 lần/ngày.

Virus Epstein - Barr (EBV):

- Phòng bằng cách theo dõi số lượng EBV qua PCR.

- Điều trị:

+ Xạ trị tại chỗ; hoặc

+ Hoá chất toàn thân; hoặc

+ Rituximab.

4.2.3. Nhiễm nấm

a. Chẩn đoán

- Triệu chứng lâm sàng, gợi ý hay rõ ràng: Tổn thương thâm nhiễm phổi mới trong khi đang điều trị kháng sinh phổ rộng; Có ban đỏ trên da, giả mạc trắng ở miệng..

- Các xét nghiệm:

+ Xét nghiệm huyết thanh: Định lượng β -glucan và galactomannan;

+ Cây các bệnh phẩm tìm nấm như: Máu, đờm, các chất dịch...

+ Chẩn đoán hình ảnh: Hình ảnh điển hình cho nhiễm nấm.

b. Dự phòng

- Nystatin: 5ml/lần x 3lần/ngày, súc miệng và nuốt;

- Itraconazol: 200mg/ngày, hoặc:

- Fluconazole: 200-400mg/ngày, uống hàng ngày từ khi bắt đầu điều kiện hoá cho đến sau ghép 100 ngày, hoặc đến khi ngừng ức chế miễn dịch; hoặc:

- Voriconazole: 6mg/kg/lần x 2lần/ngày, sau đó giảm 4mg/kg/lần x 2lần/ngày truyền tĩnh mạch), sau đó chuyển 200mg/lần x 2lần/ngày (uống); hoặc:

- Posaconazole: 200/lần x 3lần/ngày, uống.

c. Điều trị

Nấm Candida: Chỉ định một trong các thuốc sau:

- Nhóm echinocandi:

+ Caspofungin: 70mg ngày đầu tiên, sau đó 50mg/ngày, truyền tĩnh mạch;

+ Micafungin: 100/ngày, truyền tĩnh mạch;

+ Anidulafungin: 200mg ngày đầu tiên, sau đó 100mg/ngày.

- Nhóm Azole:

+ Fluconazole: liều ban đầu 800mg/ngày, sau đó 200-400mg/ngày, uống hàng ngày;

+ Voriconazole: Khởi đầu 6mg/kg/lần x 2lần/ngày x 2 ngày, sau đó 3mg/kg/lần x 2 lần/ ngày;

+ Posaconazole: 400/lần x 2lần/ngày;

+ Itraconazole: 200mg/lần x 2lần/ngày (dạng viên uống hay siro) hoặc 200mg/lần x 2lần/ngày x 2ngày (truyền tĩnh mạch) sau đó chuyển uống 200mg/ngày.

- Nhóm amphotericin B: 1-1,5mg/kg/ngày (truyền tĩnh mạch) trong 8 giờ hoặc amphotericin B liposom: 3-5mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch ít nhất trong 2 giờ, điều chỉnh theo chức năng thận.

Nấm Aspergillus: Chỉ định một trong các thuốc sau:

- Nhóm Azole:

+ Voriconazole: Khởi đầu 6mg/kg/lần x 2lần/ngày x 2 ngày, sau đó 4mg/kg/lần x 2lần/ngày (truyền tĩnh mạch); sau đó chuyển uống: 200-300mg/lần x 2lần ngày nếu người bệnh nặng trên 40kg, 100-150mg/lần x 2lần/ngày nếu người bệnh nặng dưới 40kg;

+ Posaconazole: 400/lần x 2lần/ngày; chỉ định khi người bệnh kháng với amphotericin hay voriconazole;

+ Itraconazole: 400mg/lần x 2lần/ngày (dạng viên uống hay siro) hoặc 200mg/lần x 2lần/ngày x 2ngày (truyền tĩnh mạch) sau đó chuyển uống 200mg/ngày.

- Nhóm echinocandi: chỉ định khi người bệnh kháng hay không dung nạp với amphotericin hay voriconazole.

+ Caspofungin: 70mg ngày đầu tiên, sau đó 50mg/ngày, truyền tĩnh mạch;

+ Micafungin: 150/ngày, truyền tĩnh mạch.

- Nhóm amphotericin B: 1-1,5mg/kg/ngày) truyền tĩnh mạch trong 8 giờ hoặc amphotericin B liposom: 3-5mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch ít nhất trong 2 giờ, điều chỉnh theo chức năng thận.

4.2.4. Truyền gammaglobulin (IgG)

- Chỉ định truyền gammaglobulin:

+ IgG < 400mg/dl.

+ Tiền sử nhiễm trùng xoang và phổi tái diễn nhiều lần, nhiễm trùng nặng khi không kiểm soát được bằng kháng sinh, nhiễm trùng nặng đe dọa tính mạng người bệnh.

+ Trường hợp viêm phổi do CMV.

- Liều: IgG 400-500mg/kg truyền tĩnh mạch, mỗi 2-4 tuần.

4.3. Bệnh ghép chống chủ cấp (acute GVHD)

4.3.1. Phác đồ dự phòng bệnh ghép chống chủ cấp (aGVHD)

- Ghép cùng huyết thống:

+ CSA/MTX: Truyền CSA tĩnh mạch từ ngày -4 (D-4) với liều 3mg/kg/ngày, chia 2 lần cách 12 giờ. Khi chuyển sang uống với liều 5mg/kg/ngày. Duy trì nồng độ thuốc trong máu tùy từng bệnh. MTX: Liều dùng 5mg/m² da, truyền tĩnh mạch vào ngày thứ 1, 3, 6 sau ghép.

+ Tacrolimus/MTX.

+ CSA/MMF.

- Ghép không cùng huyết thống: Tacrolimus/MMF...

- Ghép haplotype: Tac/MMF/Cy liều cao sau ghép...

4.3.2. Triệu chứng của ghép chống chủ cấp

Ghép chống chủ cấp ở da: Hay gặp nhất.

- Tổn thương ban đỏ, bắt đầu ở lòng bàn tay và gan bàn chân, có thể đau hay ngứa. Sau đó ở má, tai, cổ và trên người; thường ở dạng sần; nặng: Phồng nước và hoại tử da.
- Giai đoạn: 1: < 25% diện tích da cơ thể bị tổn thương
2: 25-50% diện tích da cơ thể bị tổn thương
3: 50-100%, tổn thương đỏ da
4: Tổn thương dạng mụn nước hay phồng nước

Ghép chống chủ cấp ở gan: Là cơ quan thường gặp tiếp sau tổn thương da

- Biểu hiện vàng da tắc mật; thường không tiến triển thành suy gan
- Giai đoạn: 1: Bilirubin: 34-50µmol/l
2: Bilirubin: 51-102 µmol/l
3: Bilirubin: 103-255 µmol/l
4: Bilirubin: > 255 µmol/l

Ghép chống chủ cấp ở đường tiêu hóa:

- Tiêu chảy (màu xanh, nước, nhầy; cũng có thể có tế bào và tổ chức phân khuôn), chảy máu ruột, đau co cứng bụng, tắc ruột.
- Tổn thương hệ tiêu hóa cao ít gặp hơn và thường gặp ở người bệnh nhiều tuổi. Cần sinh thiết để chẩn đoán xác định.
- Giai đoạn: 1: Thở tích 500-1.000 ml/ngày hay buồn nôn liên tục
2: 1000-1500ml/ngày
3: >1500ml/ngày
4: Đau bụng +/- tắc ruột

Phân độ chung của ghép chống chủ cấp (theo Glucksberg và cs)

Mức độ	Biểu hiện tổn thương ở da	Biểu hiện tổn thương ở gan	Biểu hiện tổn thương ở ruột	Chức năng bị tổn thương
0 (không)	0	0	0	0
I (nhẹ)	1-2	0	0	0
II (trung bình)	1-3	1	1	+
III (nặng)	2-3	2-3	2-3	++
IV (nguy hiểm tính mạng)	2-4	2-4	2-4	+++

4.3.3. Phác đồ điều trị ghép chống chủ cấp

a. Điều trị hàng 1: Steroid đơn thuần hay phối hợp nhóm ức chế calcineurin (cyclosporin A, tacrolimus, sirolimus...) và tùy theo mức độ của GVHD.

- Điều trị độ I: Chủ yếu aGVHD ở da, steroid tại chỗ (Dermovate, Betnovate, Eumovate...) và duy trì nồng độ ức chế calcineurin.

- Điều trị độ II-IV: Methylprednisolone

+ 1mg/kg/ngày chia 2- 3 lần (tĩnh mạch), thời gian 7 ngày cho người bệnh ghép chống chủ cấp độ II.

+ 2mg/kg/ngày chia 2- 3 lần (tĩnh mạch), thời gian 7 ngày cho người bệnh ghép chống chủ cấp độ III-IV.

Vẫn tiếp tục điều trị cyclosporin A, chuyển dạng truyền tĩnh mạch nếu đang uống.

- Giảm liều methylprednisolone với nhóm có đáp ứng: giảm chậm mỗi tuần.

b. Điều trị hàng 2: Khi đã kháng steroid

- Kháng corticoid: aGVHD mức độ II-IV không đáp ứng với methylprednisolone với liều > 2mg/kg/ngày x 6 ngày; và thất bại sau điều trị thêm 3 ngày liều cao: 3-10mg/kg/ngày (tổng liều có thể 500mg/ngày).

- Chuyển điều trị hàng 2: Cyclosporin A hay tacrolimus kết hợp với các thuốc sau tùy từng trường hợp người bệnh:

+ ATG ngựa 15-20mg/kg/ngày x 5 ngày; hoặc thỏ 3mg/kg/ngày x 5 ngày; hoặc:

+ Nhóm kháng thể đơn dòng kháng TNF: Đơn thuần hoặc phối hợp nhóm kháng thể kháng thụ thể Interleukin 2.

- Infliximab: 5-10mg/kg mỗi tuần x 4 tuần, hoặc:

- Etanercept: 25mg tiêm dưới da 2 lần/tuần.

+ Nhóm kháng thể kháng thụ thể Interleukin 2:

- Daclizumab: Đơn thuần hay phối hợp với steroid hoặc infliximab.

- Liều: 1,5mg/kg/ngày 1, sau đó 1mg/kg/ngày các ngày 4, 8, 15 và 22.

- Basiliximab: 20mg/ngày, ngày 1,4; có thể nhắc lại sau 2 tuần nếu triệu chứng chưa cải thiện.

+ Sirolimus (Rapamycin): Liều khởi đầu 15 mg/m² ngày đầu tiên, sau đó 5 mg/m² x13 ngày hoặc 4-5 mg/m² x14 ngày.

+ MMF 2-3g/ngày (uống 3 lần/ngày).

c. Điều trị hàng 3:

+ Alemtuximab: 10mg/ngày mỗi tuần cho đến khi triệu chứng giảm hoặc dừng khi có tác dụng phụ của thuốc.

+ Pentostatin: 1,5mg/m²/ngày x 3 ngày.

+ Methotrexate: 5mg/m²/ngày mỗi tuần x 4tuần.

+ Ghép tế bào trung mô.

4.4. Bệnh ghép chống chủ mạn (chronic GVHD)

4.4.1. Chẩn đoán ghép chống chủ mạn

- Một số cơ quan tổn thương:

+ Da: Dạng sừng hoá, xơ cứng; mất hoặc tăng sắc tố; ban sẩn;

+ Móng: Loạn dưỡng, khía và dễ gãy.

+ Miệng: Dạng sừng hoá, hạn chế há miệng; khô miệng, teo niêm mạc miệng, giả mạc và loét; ban đỏ, đau;

+ Mắt: Khô, viêm kết mạc, sợ ánh sáng, viêm bờ mi, tăng sắc tố quanh mắt.

+ Ống tiêu hoá: Ăn không ngon, buồn nôn, nôn; tiêu chảy; xơ hẹp thực quản.

+ Gan: Tăng bilirubin, tăng men gan.

+ Phổi: Viêm phế quản tắc nghẽn.

+ Cơ, khớp và dây chằng: Xơ cứng khớp, viêm cơ, viêm hoặc đau khớp.

+ Hệ máu và miễn dịch: Giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa acid; tăng hoặc giảm globulin.

4.4.2. Điều trị ghép chống chủ mạn

a. Điều trị hàng 1

- Methylprednisolone đơn độc hoặc phối hợp với chất ức chế thụ thể calci.
- Liều khởi đầu methylprednisolone 1mg/kg/ ngày và CSA 10mg/kg/ngày, chia làm 2 lần trong ngày. Sau 2 tuần, nếu bệnh không tiến triển, giảm liều: giảm 25% liều mỗi tuần. Liều duy trì có thể xen kẽ giữa methylprednisolone và CSA trong 9 tháng.

- Người bệnh được đánh giá sau 3 tháng điều trị: Nếu đáp ứng hoàn toàn có thể ngừng thuốc, đáp ứng không hoàn toàn thì tiếp tục điều trị trong 3 tháng nữa.

- cGVHD kháng với methylprednisolone: chuyển sang lựa chọn hàng 2.

b. Điều trị hàng 2: Steroid kết hợp với:

- Tacrolimus: 0,05mg/kg mỗi 12 giờ, uống, duy trì nồng độ 5-10 ng/ml, hoặc:

- CellCeft (MMF): 15 mg/kg mỗi 12 giờ, uống, hoặc:

+ Sirolimus: Liều ban đầu 12mg sau giảm 4mg/kg, duy trì nồng độ 3 -12 ng/ml.

+ Rituximab: Chỉ định khi có ghép chống chủ mạn gây xơ cứng cơ khớp hoặc giảm tiểu cầu.

c. Điều trị hỗ trợ có ý nghĩa quang trọng, giúp kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh ghép chống chủ mạn bao gồm:

- Phòng ngừa nhiễm trùng:

+ Pneumocystis carinii: TMP-SMS (tham khảo phần dự phòng nhiễm trùng);

+ Vi khuẩn có vỏ bao như là pneumococcus với PNCV;

+ Chống nấm, chống virus khi có triệu chứng xảy ra;

+ IgIV sử dụng khi nồng độ IgG thấp và nhiễm trùng tái phát nhiều lần, duy trì nồng độ IgG > 500mg/dL;

+ Tiêm phòng sau 1 năm sau khi điều trị ghép chống chủ hoàn tất.

- Điều trị triệu chứng: Điều trị tại chỗ như ghép chống chủ ở da, miệng, mắt... bằng thuốc có steroid, tacrolimus...

4.5. Biến chứng thải ghép, mảnh ghép mọc kém và tái phát bệnh

4.5.1. Thải ghép

- Thải ghép sớm (thải ghép nguyên phát): không có hiện tượng mọc mảnh ghép, thể hiện giảm tế bào máu dai dẳng.

- Thải ghép muộn (thải ghép thứ phát) xảy ra sau khi đã có hiện tượng mọc mảnh ghép, nghĩa là đã có biểu hiện mọc các tế bào tạo máu của người hiến ở người bệnh, nhưng sau đó lại có hiện tượng giảm các tế bào máu của người hiến đã mọc.

- Theo dõi:

+ Các xét nghiệm: Chỉ số tế bào máu ngoại vi, chimerism tế bào dòng tủy và lympho T; các xét nghiệm virus như CMV, HHV6...

- Xử trí thải ghép: Nên tiến hành ghép lần hai cho người bệnh, ghép tế bào gốc lần hai là một sự lựa chọn cho những người bệnh đã không mọc mảnh ghép hay thải ghép sau ghép lần một.

4.5.2. Mảnh ghép mọc kém

- Tiêu chuẩn:

+ Huyết sắc tố < 100 g/dL, số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính < 1 G/L, tiểu cầu < 30 G/L ít nhất 2 tuần liên tiếp tính từ ngày thứ 14 sau ghép;

+ Người bệnh tiếp tục phải truyền máu và có những biểu hiện giảm sinh tủy, trong khi xét nghiệm chimerism vẫn đạt gần hoàn toàn và không có biểu hiện của ghép chống chủ mức độ nặng hay tái phát bệnh.

- Xử trí:

+ G-CSF khi bạch cầu trung tính giảm nhưng chỉ có hiệu quả trong thời gian ngắn;

+ Erythropoietin tái tổ hợp cũng có thể có hiệu quả trong việc cải thiện nồng độ huyết sắc tố;

+ Bổ sung thêm tế bào gốc của người hiến mà không cần xử lý hoặc có thể truyền chọn lọc tế bào CD34+ cho người bệnh.

4.5.3. Tái phát bệnh

- Theo dõi nguy cơ tái phát dựa trên các xét nghiệm sau:

+ Tồn dư tối thiểu bệnh máu ác tính: Theo dõi động học sau ghép cho các bệnh AML, CML và ALL để nhận biết người bệnh còn tồn tại bệnh sau ghép hay không;

+ Xét nghiệm đánh giá mọc mảnh ghép (chimerism): Qua biểu hiện giảm chimerism của người hiến có thể tiên lượng bệnh tái phát.

- Xử trí:

+ Dừng thuốc ức chế miễn dịch: Là phương pháp đầu tiên khi bệnh tái phát sau ghép;

+ Truyền lympho người hiến (donor lymphocyte infusion - DLI): Có thể tạo lại sự lui bệnh ở người bệnh tái phát sau ghép, có thể DLI đơn thuần hay điều trị hoá chất rồi DLI.

+ Thuốc nhắm đích: Nhóm TKIs (imatinib, dasatinib...) trong CML, nhóm demethylating (decitabine, azacitidine...) trong AML/MDS, rituximab trong U lympho không Hodgkin tế bào B.

+ Ghép lần 2: Hiệu quả ghép lần 2 phụ thuộc vào bệnh, tuổi người bệnh, tình trạng người bệnh, phác đồ điều kiện hoá sử dụng trong ghép lần 1 và khoảng thời gian giữa 2 lần ghép.

+ Theo dõi và điều trị hỗ trợ.

4.6. Theo dõi và xử trí bất đồng nhóm máu

4.6.1. Bất đồng nhóm máu thứ yếu (*minor ABO incompatibility*)

- Định nghĩa: Khi có mặt kháng thể chống A hoặc kháng thể chống B hay cả kháng thể chống A và B trong huyết tương của người hiến mà các kháng thể này có thể gây ngưng kết hồng cầu người bệnh.

- Từ ngày 4-14 sau ghép:

+ Kiểm tra hàng ngày: Tổng phân tích máu, LDH, bilirubin.

+ Làm xét nghiệm Coombs trực tiếp 4 ngày/lần.

+ Xác định lại nhóm máu hệ ABO, Rh, Mía và Coombs gián tiếp 4 ngày/lần.

- Lựa chọn truyền khối hồng cầu và chế phẩm máu cho người bệnh trong trường hợp có bất đồng nhóm ABO thứ yếu:

Người bệnh	Người hiến	Truyền khối hồng cầu	Chế phẩm Huyết tương và tiểu cầu
A	O	O	A
B	O	O	B
AB	O	O	AB
AB	A	A hay O	AB
AB	B	B hay O	AB

4.6.2. Bất đồng nhóm máu “chính” (*major ABO incompatibility*).

- Định nghĩa: Khi có mặt kháng thể chống A hoặc kháng thể chống B hay cả kháng thể chống A và B trong huyết tương của người bệnh mà các kháng thể này có thể gây ngưng kết hồng cầu người hiến.

- Biến chứng thường xảy ra muộn sau vài tháng với biểu hiện: dòng hồng cầu hồi phục chậm hay suy tủy một dòng hồng cầu.

- Lựa chọn truyền khối hồng cầu và chế phẩm máu cho người bệnh trong trường hợp có bất đồng nhóm ABO chính:

Người bệnh	Người hiến	Truyền khối hồng cầu	Chế phẩm Huyết tương và tiểu cầu
O	A	O	A
O	B	O	B
O	AB	O	AB
A	AB	A hay O	AB
B	AB	B hay O	AB

4.6.3. Bất đồng nhóm máu “hai chiều” (bidirectional ABO incompatibility).

- Định nghĩa: Cả người hiến và người bệnh đều sản xuất ra kháng thể chống lại hồng cầu của nhau.

- Biểu chứng: Gây tan máu sớm và kéo dài.

- Lựa chọn truyền khối hồng cầu và chế phẩm máu trong trường hợp bất đồng 2 chiều:

Người bệnh	Người hiến	Truyền khối hồng cầu	Chế phẩm Huyết tương và tiểu cầu
A	B	O	AB
B	A	O	AB

5. TRUYỀN MÁU HỖ TRỢ SAU GHÉP

5.1. Chỉ định

- Khi số lượng huyết sắc tố của người bệnh giảm < 90G/L: Chỉ định truyền khối hồng cầu.

- Khi số lượng tiểu cầu của người bệnh giảm < 20 G/L hoặc khi có xuất huyết: Chỉ định truyền khối tiểu cầu.

5.2. Loại chế phẩm

- Truyền máu và chế phẩm máu đã được lọc bạch cầu và chiếu xạ.

- Chế phẩm máu có kết quả xét nghiệm CMV âm tính nếu người bệnh CMV âm tính.

6. DINH DƯỠNG

Chế độ dinh dưỡng cho người bệnh được thực hiện theo nguyên tắc:

- An toàn dinh dưỡng: Dinh dưỡng được đảm bảo vô trùng tuyệt đối. Tất cả thức ăn đều được đun nóng lại bằng lò vi sóng trước khi người bệnh ăn.

- Dinh dưỡng bằng truyền tĩnh mạch được chỉ định khi có biểu hiện:

+ Rối loạn chức năng hệ tiêu hóa;

+ Cho ruột nghỉ trong ghép chống chủ cấp đường tiêu hóa;

+ Suy dinh dưỡng nặng.

- Dung dịch nuôi dưỡng tĩnh mạch bao gồm: Albumin human; dung dịch đường, mỡ và đạm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antin J.H. and Raley D.Y, 2013. Rationale for transplantation. In: *Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation*. Cambridge University Press, Second edition, Ch.1, pp.1-2.
2. Childs R.W. and Srinivasan R, 2013. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *The Bethesda Hand book of Clinical Hematology*. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business, Third edition, Ch.18, pp.
3. Childs R.W., 2005. Protocol title: Non-myeloablative Allogeneic Peripheral Blood Mobilized hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Benign Hematological Disorders and solid Tumors. American Society of Hematology Am Soc Hematol Educ Program, pp.372-397.
4. Thomas ED. 2009. A history of bone marrow transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. pp. 3-7.
5. Logue M. and Savani B.N, 2013. Understanding basic steps to hematopoietic stem cell transplantation evaluation. *Am J Blood Res*, 3(2): 102-106.
6. Phillip Scheinberg and Neal S. Young, 2012. How I treat acquired anemia. *Blood*, 2012; 120(6): 1185-1196.
7. Joseph H. Antin, 2009. Common Uses of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation A Hand book for Clinicians*. Bethesda, MD: AABB, Ch.2, pp9-26.
8. Aleksandra Petrovic and Gregory Hale, 2011. Clinical options after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 7(4), 515-527.

36. HỘI SỨC HUYẾT HỌC

1. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ TÌNH TRẠNG CẤP CỨU GẶP PHẢI TRONG CÁC BỆNH LÝ HUYẾT HỌC

1.1. Chèn ép tủy sống và thâm nhiễm thần kinh trung ương

1.1.1. Chẩn đoán

a. Triệu chứng lâm sàng

Đau đầu: đau liên tục, tăng dần, có thể kèm theo nhìn mờ, buồn nôn. Đau lưng: khu trú hoặc lan dọc theo một bên, đau tăng lên khi ho hoặc vận động. Rối loạn cảm giác: Cảm giác bỏng rát, tăng cảm giác da, tê bì. Rối loạn vận động; Phản xạ gân xương lúc đầu tăng, giai đoạn sau thường giảm. Liệt một hoặc nhiều dây thần kinh sọ.

b. Cận lâm sàng

Chụp MRI: Có thể thấy hình ảnh khối u chèn ép, hoặc hình ảnh phù não. Chọc dịch não tủy: Thâm nhiễm các tế bào ác tính, protein trong dịch não tủy tăng, phản ứng Pandy (+).

1.1.2. Điều trị

- Dexamethasone liều 10 mg, sau đó chuyển sang 4 mg tiêm tĩnh mạch cứ 6 giờ một lần, giảm dần liều trong 2-3 tuần tiếp theo.
- Tiêm hóa chất nội tủy: Methotrexate 12 mg + cytarabine 50 mg + dexamethasone 8 mg, cách ngày tiêm một lần đến khi xét nghiệm dịch não tủy không còn tế bào ác tính.
- Phẫu thuật mở cung sau đốt sống giải phóng chèn ép đối với tủy.
- Tia xạ trực tiếp vào khối u.

1.2. Hội chứng tiêu khối u

1.2.1. Chẩn đoán

Hội chứng tiêu khối u là hậu quả của tình trạng hủy tế bào quá mức, dẫn tới giải phóng đột ngột các ion và các chất chuyển hóa trung gian trong tế bào vào tuần hoàn.

a. Triệu chứng lâm sàng

- Rối loạn cảm giác, mệt, loạn nhịp tim.
- Con tetani, dấu hiệu Chvostek và Trousseau, mệt mỏi, co rút cơ, co thắt phế quản, co giật, có thể trụy tim.
- Mệt mỏi, buồn nôn, nôn, chán ăn, kích thích thần kinh cơ, kém tập trung, ngứa, xuất huyết dưới da. Có thể có biểu hiện viêm màng ngoài tim, quá tải tuần hoàn, khó thở.
- Đau khớp và đau quặn thận.

b. Xét nghiệm

- Tăng cao creatinin và axit uric trong máu.

- Rối loạn điện giải: Kali và phosphat máu tăng, giảm nồng độ calci máu.
- Tăng cao nồng độ LDH máu.

1.2.2. Điều trị

- Theo dõi 1-3 lần /ngày về: Urea máu, creatinine, acid uric, kali, calci, phosphat và LDH nếu nguy cơ cao. Theo dõi trước, trong và ít nhất 3 ngày sau kết thúc hóa trị liệu.

- Bù dịch: Bù dịch đường tĩnh mạch, bắt đầu 24-48 giờ trước hóa trị liệu và tiếp tục đến 48-72 giờ sau kết thúc hóa trị liệu. Lượng dịch khoảng 4-5 L/ngày (3 L/m²/ngày).

- Lợi tiểu: Có thể sử dụng Furosemid uống, với liều 40-80 mg/ngày, bảo đảm lượng nước tiểu ít nhất 3 L/ngày.

- Kiểm hóa nước tiểu: Dung dịch natri bicarbonate 1,4% truyền tĩnh mạch. Theo dõi các chỉ số pH niệu, bicarbonate huyết thanh, acid uric máu.

- Allopurinol liều 300-600 mg/ ngày để dự phòng (nếu nồng độ axit uric máu < 475 $\mu\text{mol/l}$) và 600-900 mg/ngày để điều trị hội chứng tiêu khối u. Dùng Rasburicase khi điều trị allopurinol không tác dụng với liều dùng: 0,15-0,2 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch (nếu nồng độ axit uric máu > 475 $\mu\text{mol/l}$), dùng tối đa 7 ngày.

- Điều trị giảm kali máu: Chế độ ăn giảm kali. Truyền dịch, dùng thuốc lợi tiểu. Dùng calcium gluconate đường tĩnh mạch để bảo vệ tim khi nồng độ kali trên 6,5 mmol/l hoặc có biểu hiện rối loạn điện tim do tăng kali máu.

- Lọc máu cấp cứu: khi có tình trạng tăng kali máu hoặc tăng phospho máu dai dẳng không đáp ứng với điều trị, quá tải tuần hoàn, tăng urea máu, giảm calci máu có biểu hiện lâm sàng và tăng acid uric > 595 $\mu\text{mol/l}$ mặc dù đã dùng nhiều liều rasburicase.

1.3. Tình trạng tắc mạch do tăng bạch cầu

1.3.1. Chẩn đoán

- Triệu chứng lâm sàng: Biểu hiện thần kinh từ mức độ nhẹ (đau đầu, chóng mặt); đến nặng (mê sảng, phù gai thị, chảy máu võng mạc, xuất huyết nội sọ). Biểu hiện tại phổi bao gồm khó thở tăng dần, rối loạn nhịp thở, giảm nồng độ oxygen máu. Chụp X quang thấy các vùng mờ lan toả cả 2 phế trường. Nhồi máu lách hoặc tắc tĩnh mạch dương vật...

- Xét nghiệm: Số lượng bạch cầu tăng rất cao, thường trên 100 G/L.

1.3.2. Điều trị

Gạn bạch cầu cấp cứu bằng máy tách thành phần máu tự động. Truyền dịch đường tĩnh mạch 3 L/m²/ngày. Hydroxyurea uống 50-100 mg/kg/ngày.

1.4. Tình trạng tắc mạch do tăng tiểu cầu

1.4.1. Chẩn đoán

- Triệu chứng lâm sàng: Tê bì, đau đầu ngón tay ngón chân, đau đầu, ù tai, rối loạn ý thức. Biểu hiện tắc tĩnh mạch hoặc động mạch.

- Xét nghiệm: Số lượng tiểu cầu tăng cao. Siêu âm Doppler có thể thấy huyết khối.

1.4.2. Điều trị

Gạn tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu > 1.000 G/L. Aspirin liều thấp 75-100 mg/ngày, tuy nhiên hạn chế dùng khi người bệnh có biến chứng xuất huyết. Hydroxyurea uống 50-100 mg/kg/ngày.

1.5. Hội chứng tăng độ quánh máu toàn phần do tăng số lượng hồng cầu

1.5.1. Chẩn đoán

Triệu chứng lâm sàng: Đau đầu, nhìn mờ, chóng mặt, mất thị lực hoặc thính lực đột ngột (thường là 1 bên). Soi đáy mắt phát hiện ứ máu tĩnh mạch võng mạc, xuất huyết võng mạc, phù gai thị.

Xét nghiệm: Tăng độ quánh máu toàn phần (bình thường là 4,4-6,3 mPas/giây).

1.5.2. Điều trị

Rút máu điều trị. Ban đầu cách ngày rút máu 1 lần. Sau đó giảm dần số lần rút máu để duy trì hematocrit < 0,45 L/L. Dùng thuốc giảm tế bào như hydroxyurea với liều khởi đầu 10-30 mg/kg/ngày để bổ sung hiệu quả điều trị của rút máu trong điều trị đa hồng cầu nguyên phát.

1.6. Hội chứng tăng độ quánh huyết tương

1.6.1. Chẩn đoán

- Gây ra bởi sự tăng tiết quá mức globulin miễn dịch đơn dòng (bệnh đa u tủy xương) hoặc IgM đơn dòng (bệnh Waldenström macroglobulinemia) trong huyết tương.

- Triệu chứng lâm sàng: Đau đầu, nhìn mờ, chóng mặt, mất thị lực hoặc thính lực đột ngột (thường là 1 bên), chảy máu mũi, chảy máu chân răng. Soi đáy mắt có thể gặp hiện tượng ứ máu trong các tĩnh mạch võng mạc, xuất huyết võng mạc, phù gai thị.

- Xét nghiệm: Tăng độ quánh huyết tương (bình thường 1,6-1,8 mPas/giây), độ quánh huyết tương càng tăng cao thì mức độ triệu chứng càng nặng; protein máu tăng cao; hình ảnh hồng cầu chuỗi tiền.

1.6.2. Điều trị

Trao đổi huyết tương càng sớm càng tốt, đặc biệt ở những người bệnh có triệu chứng lâm sàng; điều trị bệnh lý chính gây ra tình trạng tăng độ quánh huyết tương.

1.7. Viêm loét niêm mạc đường tiêu hóa và tiêu chảy

1.7.1. Chẩn đoán

- Triệu chứng lâm sàng: Tổn thương viêm, loét, chảy máu niêm mạc miệng và/hoặc ống tiêu hóa; đi ngoài phân lỏng nhiều lần; buồn nôn.

- Xét nghiệm: Nội soi và sinh thiết niêm mạc ống tiêu hóa giúp chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân khác (bệnh ghép chống chủ, nhiễm trùng).

1.7.2. Điều trị

Nhịn ăn hoàn toàn, nuôi dưỡng tĩnh mạch. Morphin 10-20 mg/ngày nếu tiêu chảy quá nhiều, điều chỉnh liều morphin theo đáp ứng lâm sàng. Súc miệng dung dịch Natri gualenate hydrate + lidocain giúp giảm tình trạng viêm và đỡ đau cho người bệnh. Điều trị thuốc giảm tiết acid và thuốc bọc niêm mạc nếu loét dạ dày.

1.8. Bệnh ghép chống chủ cấp

Bệnh ghép chống chủ (graft versus host disease - GVHD) là một biến chứng thường gặp sau ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại, hoặc sau khi truyền chế phẩm máu không được chiếu xạ cho người bệnh bị suy giảm miễn dịch. Bệnh ghép chống chủ được chia thành bệnh ghép chống chủ cấp (acute graft versus host disease - aGVHD) và bệnh ghép chống chủ mạn (chronic graft versus host disease - cGVHD).

1.8.1. Chẩn đoán

- Chẩn đoán aGVHD dựa vào các triệu chứng lâm sàng ở da, gan và ống tiêu hóa. Phân loại mức độ tổn thương dựa trên hệ thống tính điểm của Glucksberg.

- Biểu hiện ở da thường gặp nhất trong aGVHD, chiếm trên 75% người bệnh. Biểu hiện sớm ở lòng bàn tay và bàn chân với các nốt sần nhỏ, đỏ và ngứa. Tổn thương nặng biểu hiện bằng xơ cứng da hoặc tróc vảy.

- Biểu hiện ở ống tiêu hóa bao gồm buồn nôn, nôn, đau bụng, rối loạn tiêu hoá, đi ngoài phân lỏng như nước. Nội soi ống tiêu hóa thấy niêm mạc phù nề hoặc tạo thành mảng cứng. Sinh thiết tổn thương giúp chẩn đoán phân biệt aGVHD với các bệnh lý khác.

- Biểu hiện ở gan ít gặp, chiếm 20% trong số các người bệnh có aGVHD; biểu hiện vàng da, gan to và tăng men gan.

1.8.2. Điều trị

- Methylprednisolone liều tấn công 2mg/kg/ngày trong ít nhất một đến hai tuần, giảm liều chậm dưới 10% mỗi tuần.

- Các trường hợp kháng điều trị corticoid thường có tiên lượng xấu, cần điều trị phối hợp corticoid với một số thuốc như là CSA, tacrolimus, MMF, sirolimus, ATG, daclizumab, infliximab.

1.9. Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch

- Chẩn đoán DIC theo tiêu chuẩn của Hội đồng máu tắc mạch quốc tế, có tính đến đặc thù của DIC gặp trong lơ xê mi cấp và theo dõi xét nghiệm có tính động học. Các xét nghiệm cơ bản bao gồm: Đàn hồi đồ cục máu (TEG), đếm số lượng tiểu cầu, định lượng fibrinogen, APTT, PT, D-dimer;

- Nguyên tắc điều trị DIC: Điều trị bệnh lý là nguyên nhân gây DIC (ví dụ lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào); Điều trị thay thế bằng chế phẩm máu (khối tiểu cầu, huyết tương tươi đông lạnh, tua lạnh); Điều trị heparin tiêu chuẩn hoặc LMWH.

2. ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ NÂNG CAO THỂ TRẠNG, BẢO VỆ GAN THẬN VÀ ĐƯỜNG TIÊU HÓA

2.1. Điều trị hỗ trợ nâng cao thể trạng

Bảo đảm cân bằng và đủ chất dinh dưỡng như chất đạm, chất béo, tinh bột. Thức ăn cho người bệnh suy giảm miễn dịch cần vô trùng tối đa bằng cách ăn thức ăn mềm, nấu chín, hoa quả rửa sạch và gọt vỏ, nhúng qua nước sôi nếu cần. Nếu người bệnh tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa không nuốt được hoặc không hấp thu được, thì cần nuôi dưỡng đường tĩnh mạch.

2.2. Điều trị hỗ trợ bảo vệ gan và thận

- Bù dịch bằng cách uống nhiều nước hoặc bù dịch đường tĩnh mạch.

- Để hỗ trợ cho việc thải độc và giúp bảo vệ gan thận chúng tôi khuyến cáo một bài thuốc đông y đã được GS.TS. Nguyễn Anh Trí sáng chế và sử dụng điều trị cho người bệnh bị bệnh máu ác tính trong nhiều năm tại Bệnh viện Hữu Nghị. Bài thuốc này bao gồm: Cây mía tím (2 tấm), rau má (1 nắm to), râu ngô, bông mã đề, nhân trần (mỗi thứ 1 nắm nhỏ) và lá chè xanh (10-12 lá). Đun sôi các vị thuốc này lấy nước, uống hàng ngày.

2.3. Điều trị hỗ trợ bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa

Dự phòng loét dạ dày do stress bằng thuốc bọc niêm mạc và thuốc giảm tiết acid. Vệ sinh miệng họng bằng cách đánh răng sạch, súc miệng bằng dung dịch sát khuẩn, điều trị kháng sinh và thuốc chống viêm giảm đau dạng gel. Bổ sung vitamin C. Dùng thuốc bọc niêm mạc, điều trị kháng sinh đường ruột nếu có nhiễm trùng kèm theo. Nếu tổn thương viêm loét nặng cần chỉ định nuôi dưỡng đường tĩnh mạch.

3. ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ CHỐNG ĐỘC TÍNH CỦA THUỐC HÓA CHẤT

3.1. Tác dụng phụ huyết học

Thuốc hóa chất là gây tình trạng suy tủy sau điều trị, làm người bệnh thiếu máu, xuất huyết do giảm tiểu cầu và nhiễm trùng cơ hội do giảm bạch cầu hạt.

3.2. Tác dụng phụ không phải huyết học của một số loại hóa chất

Sử dụng mesna (uromitexan) phòng ngừa độc tính của Cyclophosphamid và ifosfamid liều cao (viêm bàng quang chảy máu). Sử dụng calcifolinat (acid folinic) phòng ngừa độc tính của methotrexat liều cao. Các thuốc anthracyclin gây độc cơ tim, ví dụ: Daunorubicin có thể gây độc cơ tim khi tổng liều vượt quá 550 mg/m². ATRA có thể gây hội chứng ATRA. Điều trị bằng dexamethasone 10 mg mỗi 12 giờ đường tĩnh mạch trong ít nhất 3 ngày.

4. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG ĐAU

Điều trị giảm đau mang tính cá thể hóa rất cao, việc sử dụng thuốc tùy thuộc vào đáp ứng của từng người bệnh. Các biện pháp chính bao gồm: Điều trị bằng thuốc, gây tê, phẫu thuật thần kinh, điều trị tâm lý.

4.1. Con đau mức độ nhẹ hoặc vừa phải:

Dùng các thuốc sau: Aspirin và Paracetamol với liều lên đến 1000 mg/4 giờ). Efferalgan codein (30 mg codein + 500 mg Paracetamol). Tramadol: mạnh gấp 2 lần codein, viên 50 mg ít gây táo bón. Thuốc kháng viêm không chứa Steroid: ibuprofen 200-400 mg x 3 lần/ngày; diclofenac 100-150 mg x 3 lần/ngày.

4.2. Con đau nặng, dữ dội

- Sử dụng thuốc viên morphin sulfat phòng thích có kiểm soát (ví dụ: Thuốc skenan LP). Liều khởi đầu cho người lớn là 30-60 mg/chia 2 lần/ ngày uống hoặc bơm qua sonde dạ dày.

- Nếu sử dụng thuốc opioid đường uống không còn tác dụng, phải chỉ định Morphine đường tiêm, dùng liều nhỏ 5-10 mg tiêm dưới da 4 giờ/ lần.

- Fentanyl: thấm qua da nên có thể dùng dưới dạng dán, cung cấp 1 lượng thuốc chậm qua da kéo dài đến 3 ngày.

5. ĐIỀU TRỊ GIẢM NHẸ MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG NHƯ NÔN, BUỒN NÔN, TÁO BÓN, CỔ CHUỐNG, KHÔ MIỆNG

5.1. Nôn và buồn nôn

Các thuốc chống nôn thông dụng bao gồm: Metoclopramide liều 10 mg x 1-3 lần/ngày; hoặc ondansetron (thuốc kháng thụ thể 5-HT₃ chọn lọc) liều 4 mg x 2 lần/ngày; thường dùng điều trị nôn do hóa trị liệu.

5.2. Táo bón

Để hỗ trợ nhu động ruột nên yêu cầu người bệnh vận động nhẹ, tăng dần tùy theo thể trạng, giữ vệ sinh sau khi đi ngoài, ăn thức ăn có nhiều rau quả. Sử dụng thuốc: Thuốc làm tăng khối lượng phân, làm tăng kích thích đường ruột (ví dụ: Thuốc Polynu bào chế từ dược liệu); Thuốc làm mềm phân: Bisacodyl: Là thuốc nhuận tràng tiếp xúc, kích thích

các chất từ niêm mạc ruột. Liều dùng 5-15 mg/ngày có ở dạng viên hoặc viên đặt hậu môn; Dầu paraffin 10-20 ml (dùng buổi tối); Thuốc kích thích hoạt động cơ trơn, chẳng hạn glycerol.

5.3. Chương bụng

Điều trị tình trạng chướng hơi, khó tiêu, cổ chướng tùy theo nguyên nhân. Dùng thuốc lợi tiểu, chẳng hạn furosemide 40-120 mg/ngày. Truyền albumin người giúp tăng nồng độ protein máu, giảm cổ chướng.

5.4. Khô miệng

Đánh răng, súc miệng với nước súc miệng có soda hay bicarbonate. Điều trị nhiễm nấm Candida vùng miệng bằng kháng sinh chống nấm, chà rửa lưỡi bằng dung dịch sát khuẩn. Bôi môi bằng kem vaselin hay dầu thực vật.

6. ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH CHO NGƯỜI BỆNH GIẢM BẠCH CẦU HẠT

- Sốt giảm bạch cầu được định nghĩa là khi nhiệt độ cơ thể $> 38,3^{\circ}\text{C}$ hoặc có 2 lần đo nhiệt độ $> 38^{\circ}\text{C}$, kèm theo có số lượng bạch cầu hạt $< 0,5 \text{ G/L}$ hoặc có nguy cơ sẽ hạ xuống dưới mức $0,5 \text{ G/L}$.

- Giảm bạch cầu hạt nhưng chưa có sốt cần điều trị kháng sinh dự phòng bằng kháng sinh nhóm ciprofloxacin, acyclovir và kháng sinh chống nấm nhóm azole. Sốt do giảm bạch cầu hạt điều trị bằng kháng sinh phổ rộng đường tĩnh mạch theo kinh nghiệm, nhóm cephalosporin thế hệ 3-4 hoặc carbapenem. Điều chỉnh kháng sinh dựa theo đáp ứng điều trị và kết quả xác định tác nhân nhiễm khuẩn.

7. ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ BẰNG TRUYỀN MÁU

Các chế phẩm máu thường dùng bao gồm: Khối hồng cầu; Khối tiểu cầu; Huyết tương tươi đông lạnh; Tủa lạnh; Chế phẩm máu chiếu xạ. Ngoài ra còn có biện pháp truyền máu phenotype, tức là truyền chế phẩm máu hòa hợp không chỉ hệ nhóm máu ABO và Rh mà còn phù hợp với các hệ nhóm máu khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, Thông tư 26 “Hướng dẫn hoạt động truyền máu”, 2013.
2. Nguyễn Anh Trí, hồi sức huyết học, *Điều trị các bệnh ác tính cơ quan tạo máu*. Nhà xuất bản Y học; 2004: tr 203-214.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Feb 15 2011; 52(4):427-31.
4. Jagasia MH, Arrowsmith ER. Complications of hematopoietic neoplasms. In: Wintrobe MM, Greer JP, Foerster J, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol II. 11th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:1919-44.
5. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev*. Apr 2010; 36(2): 164-76.

PHỤ LỤC 1. CHỈ ĐỊNH VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ MỘT SỐ XÉT NGHIỆM ĐÔNG CẦM MÁU

Để chẩn đoán chính xác các bất thường đông cầm máu, bên cạnh các thông tin về triệu chứng lâm sàng, tiền sử bản thân và gia đình người bệnh,... kết quả các xét nghiệm đông cầm máu đóng vai trò rất quan trọng. Xét nghiệm đông cầm máu giúp chẩn đoán sớm, chẩn đoán chính xác loại rối loạn, mức độ rối loạn cũng như tiến triển của các rối loạn đó. Tương ứng với các giai đoạn của quá trình đông cầm máu: Cầm máu kỳ đầu, đông máu huyết tương và tiêu sợi huyết, là các xét nghiệm để đánh giá các giai đoạn này.

1. ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN CẦM MÁU KỶ ĐẦU

1.1. Các xét nghiệm tổng quát, hiện đang sử dụng rộng rãi ở các bệnh viện

a. Xét nghiệm: Thời gian máu chảy, nghiệm pháp dây thắt, cục máu đông.

b. Chỉ định: Tất cả những trường hợp nghi ngờ có bất thường cầm máu kỳ đầu: Thiếu vitamin C, giảm số lượng và/ hoặc chất lượng tiểu cầu, bệnh von Willebrand...

1.2. Các xét nghiệm đánh giá chức năng tiểu cầu

a. Đánh giá tổng quát chức năng tiểu cầu bằng máy tự động (Platelet Function Analyzer: PFA)

- Khái niệm: PFA là xét nghiệm đánh giá cả 2 khả năng dính và ngưng tập của tiểu cầu; Kết quả PFA trong giới hạn bình thường cho phép loại trừ hầu hết các bệnh lý gây bất thường giai đoạn cầm máu kỳ đầu.

- Chỉ định: Những trường hợp nghi ngờ bệnh lý chức năng tiểu cầu bẩm sinh hoặc mắc phải, bệnh von Willebrand, nghi ngờ kháng aspirin khi điều trị thuốc này.

b. Đo độ ngưng tập tiểu cầu

- Chỉ định: Tất cả những trường hợp nghi ngờ giảm hoặc tăng ngưng tập tiểu cầu: Bệnh lý chức năng tiểu cầu, bệnh von Willebrand, huyết khối động mạch, nghi ngờ kháng aspirin.

2. CÁC XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ GIAI ĐOẠN ĐÔNG MÁU HUYẾT TƯƠNG

2.1. Các xét nghiệm vòng đầu (first-line tests)

a. Xét nghiệm: APTT, PT, TT, fibrinogen, số lượng tiểu cầu.

b. Chỉ định: Tất cả những trường hợp nghi ngờ bất thường đông cầm máu, xét nghiệm tiền phẫu.

2.2. Các xét nghiệm chuyên sâu

a. Xét nghiệm phát hiện sự có mặt của chất ức chế (mix test)

Đây là xét nghiệm nhằm mục đích xác định thời gian đông kéo dài bất thường do thiếu hụt yếu tố đông máu hay do có mặt chất ức chế. Khi trộn huyết tương người bệnh với huyết tương bình thường theo tỷ lệ 1:1, thời gian đông sẽ trở về bình thường nếu thiếu hụt yếu tố đông máu và thời gian đông không về bình thường trong trường hợp có chất ức chế quá trình đông máu. Tùy theo xét nghiệm nào kéo dài (PT, APTT hay TT) mà chỉ định tiến hành mix test bằng xét nghiệm đó.

b. Định lượng hoạt tính yếu tố đông máu

Xét nghiệm hoạt tính yếu tố đông máu được chỉ định khi kết quả của xét nghiệm mix test cho thấy thời gian đông của mẫu huyết tương trộn 1 thể tích huyết tương bệnh với 1 thể tích huyết tương chứng điều chỉnh về bình thường. Tùy vào thời gian đông của xét nghiệm nào kéo dài để chỉ định yếu tố cần định lượng phù hợp:

- APTT kéo dài trong khi PT và TT bình thường: Định lượng yếu tố VIII, IX, XI, XII;

- PT kéo dài trong khi APTT và TT bình thường: Định lượng yếu tố VII;

- Cả APTT và PT kéo dài: Định lượng các yếu tố II, V, VII, IX, X.

3. ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG TIÊU SỢI HUYẾT

2 xét nghiệm được sử dụng rộng rãi hiện nay ở Việt Nam là nghiệm pháp Vonkaulla và định lượng D-Dimer.

4. ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG TĂNG ĐÔNG, HUYẾT KHỐI

4.1. Đánh giá nồng độ các chất ức chế đông máu sinh lý

a. Khái niệm

Những chất ức chế đông máu sinh lý bao gồm antithrombin/antithrombin III (AT/ATIII), protein S (PS), protein C (PC); thiếu hụt chất ức chế đông máu sinh lý là nguyên nhân gây tăng đông huyết khối.

b. Chỉ định

Những trường hợp huyết khối nghi ngờ do thiếu hụt chất ức chế đông máu sinh lý bẩm sinh (huyết khối khi còn trẻ, tái phát, có tính chất gia đình) hoặc mắc phải (xơ gan, DIC...).

5. XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU KHI ĐIỀU TRỊ THUỐC CHỐNG ĐÔNG

5.1. Điều trị kháng vitamin K

- Xét nghiệm cần tiến hành: PT, sử dụng chỉ số INR (International Normalized Ratio: chỉ số bình thường hóa quốc tế) của PT để điều chỉnh liều của thuốc;

- Giá trị cần đạt: Tùy loại bệnh lý, thường INR trong khoảng 2,0 - 3,5; Người bệnh có nguy cơ chảy máu khi INR > 5.

5.2. Điều trị heparin

5.2.1. Heparin tiêu chuẩn: Các xét nghiệm cần tiến hành:

a. APTT: Sử dụng chỉ số rAPTT (rAPTT= APTT bệnh /APTT chứng);

- Giá trị cần đạt: rAPTT trong khoảng 1,5- 2,0;

b. Kiểm tra số lượng tiểu cầu: 2 lần/ tuần.

c. Xét nghiệm phát hiện giảm tiểu cầu do heparin (Heparin Induced Thrombocytopenia: HIT): khi số lượng tiểu cầu giảm 50% so với trước khi điều trị heparin.

d. Thời gian máu đông hoạt hóa (Activated Clotting Time: ACT): Đây là xét nghiệm tiến hành ngay tại giường bệnh hay phòng mổ, thực hiện tại các thời điểm trong và ngay sau quá trình phẫu thuật tim mạch, chạy thận nhân tạo...

5.2.2. Heparin trọng lượng phân tử thấp: Các xét nghiệm cần tiến hành:

a. Định lượng anti Xa: Chỉ định cho những người bệnh: Suy thận, chảy máu hoặc có nguy cơ chảy máu cao, có thai, người già, béo được điều trị heparin trọng lượng phân tử thấp.

- Giá trị cần đạt: Nồng độ anti Xa trong khoảng 0,35- 0,7 UI/ml.

5.3. Điều trị các thuốc kháng tiểu cầu (antiplatelet therapy)

Mục đích chính là phát hiện tình trạng kháng thuốc, điều trị không hiệu quả, thường được sử dụng là PFA và đo độ ngưng tập tiểu cầu với chất kích tập ADP.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Anh Trí (2008), Đông máu ứng dụng trong lâm sàng, NXB Y học.
2. Dacie and Lewis (2011), *Investigation of haemostasis*, Practical Haematology, Churchill Livingstone, 11th Edi, p. 392-446.
3. Dacie and Lewis (2011), *Laboratory control of anticoagulant, thrombolytic and antiplatelet therapy*, Practical Haematology, Churchill Livingstone, 11th Edi, p. 466-482.
4. Kitchen and Makris (2009), *Laboratory tests of hemostasis*, Practical Hemostasis and Thrombosis, Wiley-Blackwell scientific publication, 2th Edi, p.7-17.
5. Uri S., Kenneth K. (2010), *Classification, Clinical Manifestations, and Evaluation of disorders of Hemostasis*, Williams Hematology, 8th Edi, p. 1825-1846.

PHỤ LỤC 2. CHỈ ĐỊNH MỘT SỐ XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH HUYẾT HỌC

1. ĐỊNH TYP HLA (HLA typing)

Chỉ định:

- Người bệnh cần ghép và người cho.
- Mẫu máu cuống rốn cần lưu trữ.

2. ĐỘ CHÉO LYMPHO (Lympho cross match)

Cách thực hiện: ủ huyết thanh người bệnh với lympho người cho sau đó phát hiện sự có mặt của kháng thể người nhận gắn lên lympho người cho.

Chỉ định: Người bệnh cần ghép, khi đã tìm được người cho phù hợp về các chỉ tiêu xét nghiệm khác.

3. ĐIỆN DI PROTEIN (Serum Protein Electrophoresis) VÀ ĐIỆN DI CỐ ĐỊNH MIỄN DỊCH HUYẾT THANH (Serum immunofixation Electrophoresis)

Chỉ định:

- Nghi ngờ Đa u tủy xương.
- Các rối loạn tăng sinh dòng lympho B.
- Theo dõi hiệu quả điều trị Đa u tủy xương.

4. KỸ THUẬT TẾ BÀO DÒNG CHẢY PHÂN TÍCH KHÁNG NGUYÊN BIỆT HÓA TẾ BÀO (CD)

Chỉ định:

- Xếp loại miễn dịch (trong lơ-xê-mi cấp, lơ-xê-mi kinh, ...).
- Phân tích CD14, CD24, CD55, CD59, FLARE (trong bệnh đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm, suy tủy xương, thiếu máu tan máu có test Coomb âm tính...).
- Phân tích CD3, CD4, CD8, CD19, CD56 (trong suy giảm miễn dịch, bệnh tự miễn,...).
- Phân tích HLA-B27 (trong viêm đa khớp dạng thấp, viêm màng bồ đào...)
- Đếm CD34 (sau tiêm thuốc huy động tế bào gốc, đánh giá số lượng tế bào gốc trong túi tế bào gốc trước và sau bảo quản...).
- Phân tích CD64 trên quần thể bạch cầu hạt trung tính (khi cần chẩn đoán sớm tình trạng nhiễm trùng huyết).
- Phân tích CD41/61/42b trên quần thể tiểu cầu (các trường hợp tăng bạch cầu ái toan, giảm ngưng tập tiểu cầu, bệnh Glanzmann, hội chứng Benard Soulier...).

5. XÁC ĐỊNH TỶ LỆ TỒN DƯ TỐI THIỂU TẾ BÀO UNG THU TRONG LỢ XÊ MI CẤP BẰNG KỸ THUẬT PHÂN TÍCH TẾ BÀO DÒNG CHẢY

Chỉ định: Người bệnh Lơ xê mi đạt lui bệnh về huyết học sau đợt điều trị hóa chất.

Ý nghĩa kết quả:

- Tồn dư tối thiểu < 0,01%: Lui bệnh hoàn toàn.
- Tồn dư tối thiểu > 0,01% - <0,1%: Nguy cơ tái phát trung bình.
- Tồn dư tối thiểu 0,1% - 1,0%: Nguy cơ tái phát cao.
- Tồn dư tối thiểu >1,0%: Chưa lui bệnh.

6. CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐÁI HUYẾT SẮC TỔ KỊCH PHÁT BAN ĐÊM BẰNG KỸ THUẬT TẾ BÀO DÒNG CHẢY

Chỉ định:

- Nghi ngờ bệnh đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm;
- Thiếu máu tan máu;
- Người bệnh được chẩn đoán rối loạn sinh tủy;
- Thiếu máu tan máu có test Coombs âm tính.

Ý nghĩa kết quả: Bình thường: Trên bề mặt hồng cầu/bạch cầu không thiếu hụt CD55 và/hoặc CD59, không thiếu hụt FLAER. Bệnh đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm: trên 5% quần thể hồng cầu hoặc bạch cầu có thiếu hụt FLAER hoặc CD55 và/hoặc CD59.

7. XÁC ĐỊNH HLA-B27 BẰNG KỸ THUẬT TẾ BÀO DÒNG CHẢY

Chỉ định:

- Viêm cột sống dính khớp;
- Viêm khớp phản ứng;
- Viêm khớp vảy nến;
- Hội chứng REITER;
- Viêm màng bồ đào.

8. ĐẾM TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU CD34

Chỉ định:

- Theo dõi nồng độ TBG CD34⁺ trong máu ngoại vi sau tiêm thuốc huy động TBG ra máu ngoại vi.

- Đánh giá chất lượng túi TBG (tủy xương, máu cuống rốn, hoặc máu ngoại vi).

9. ĐẾM SỐ LƯỢNG TẾ BÀO CD3, CD4, CD8, CD19, CD56.

Chỉ định:

- Suy giảm miễn dịch tiên phát ở trẻ em;
- Suy giảm miễn dịch thứ phát do HIV/AIDS, do điều trị hóa chất, tia xạ hoặc thuốc ức chế miễn dịch khác;
- Các trường hợp cần khảo sát đánh giá tình trạng miễn dịch khác (nhiễm khuẩn, sau tiêm vắc xin, bệnh tự miễn, ung thư...).

Giá trị bình thường:

Thành phần	Phần trăm (%)	Tuyệt đối (tế bào/ μ l)
Lympho T-CD3	50 - 85	600 - 2800
Lympho T-CD4	30 - 60	500 - 1600
Lympho T-CD8	15 - 40	200 - 800
Lympho B (CD19 ⁺)	7 - 25	80 - 900
Tế bào NK (CD56 ⁺)	6 - 30	70 - 1200

10. ĐÁNH GIÁ CD64 TRÊN BẠCH CẦU HẠT TRUNG TÍNH

Chỉ định: Người bệnh nghi ngờ có tình trạng nhiễm trùng máu.

Ý nghĩa kết quả:

- CD64 âm tính: Bình thường.
- CD64 dương tính >10%: Có tình trạng nhiễm trùng máu.

11. ĐỊNH LƯỢNG PHỨC HỢP GP IIb/IIIa VÀ GP Ib (PHỨC HỢP CD41/CD61/CD42)

Chỉ định:

- Suy giảm chức năng tiểu cầu;
- Giảm ngưng tập tiểu cầu;
- Hội chứng tăng bạch cầu ái toan;
- Bệnh Glanzmann;
- Hội chứng Benard Soulier.

Ý nghĩa kết quả:

- Bình thường CD41, CD61, CD42 dương tính mạnh. Nếu CD41, CD61 âm tính hoặc giảm biểu hiện, CD42 dương tính mạnh: bệnh Glanzmann; Nếu CD42 âm tính hoặc giảm biểu hiện, CD41, CD61 dương tính mạnh: Hội chứng Benard Soulier.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Linssen A, Feltkamp T. E. W. 1988. *B27 positive diseases versus B27 negative disease*. Annals of the rheumatic disease, 47, 431-439.
2. Barnett D., Janossy G, Lubenko A, Matutes E, Newland A., Reilly J. T. 1999. *Guidline for the flow cytometric enumeration of CD34+ haemopoietic stem cell*. Clin. Lab. Haem. 21:301-308.
3. Allen E, Bakke A. C, Purtzer M. Z, Deodhar A. 2002. *Neutrophil CD64 expression: distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections*. Ann Rheum Dis; 61:522-525.
4. Sutherland D. R, Kuek N, Davidson J, Barth D, Chang H, Yeo E, Bamford S, Chin-Yee I, Keeney M. 2007. *Diagnosing PNH with FLAER and multiparameter flow cytometry*. Cytometry part B (clinical cytometry) 72B:167-177.
5. Brown M, Wittwer C. 2000. *Flow cytometry: Principles and clinical applications in hematology*. Clin Chem 46 (8 Pt2):1221-9.
6. David F Keren. 2003. *Protein electrophoresis in clinical diagnosis*. Oxford University Press Inc.
7. Sheldon S., Poulton K. *HLA typing and its influence on organ transplantation*. 2006. Methods Mol Biol, 333:157-174.
8. Mulley W. R, Kanellis J. 2011. *Understanding crossmatch testing in organ transplantation: a case-based guide for the general nephrologist*. Neuphrology. 16(2):125-133.
9. Baig M. M. *The normal range reference for peripheral blood lymphocyte subsets in regional arab population*. 1991. Barhain Medical Bullentin. 13(2): 55-57.

PHỤ LỤC 3. CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ BỆNH MÁU ÁC TÍNH

1. ĐẠI CƯƠNG

Cơ chế sinh bệnh của bệnh máu ác tính là các bất thường di truyền (ADN và nhiễm sắc thể). Các bất thường này là những dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh. Có 3 nhóm kỹ thuật chủ yếu được sử dụng để phát hiện các bất thường di truyền, đó là:

1.1. Di truyền tế bào (kỹ thuật lập công thức nhiễm sắc thể - karyotyping)

Là một phương pháp tổng quát để đánh giá bất thường nhiễm sắc thể, bao gồm cả bất thường về số lượng và bất thường về cấu trúc.

1.2. Di truyền phân tử (kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ - FISH, multicolor FISH, spectral karyotyping – SKY)

Được sử dụng để phân tích những thay đổi nhiễm sắc thể hoặc ADN đặc hiệu trong tế bào. Kỹ thuật FISH có thể sử dụng tế bào ở kỳ trung gian (interphase) hoặc ở kỳ giữa nên có thể phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể trong trường hợp nuôi cấy tế bào thất bại.

1.3. Sinh học phân tử [kỹ thuật PCR, RT-PCR, Real-time PCR, giải trình tự gen, xét nghiệm phát hiện mọc mảnh ghép (chimerism)]

Ưu điểm là có độ nhạy cao (10^{-3} - 10^{-6}) và khả năng tự động hóa. Hiện nay các kỹ thuật sinh học phân tử trở thành các xét nghiệm chính để chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh máu.

2. CÁC DẤU ÁN DI TRUYỀN VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ ĐƯỢC SỬ DỤNG PHỔ BIẾN TRONG CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH MÁU ÁC TÍNH (xem bảng 1)

Bảng 1: Một số bất thường gen và nhiễm sắc thể phổ biến trong một số bệnh máu ác tính

Bệnh	Bất thường NST	Bất thường gen	Tần suất	Tiên lượng	Các kỹ thuật phát hiện
Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (CML)	t(9;22)	BCR-ABL	90-95%		Công thức nhiễm sắc thể, FISH, RT-PCR, RQ-PCR
Lơ xê mi cấp thể M2	t(8;21)	AML1-ETO, cKIT	29-40%	Tốt	Công thức nhiễm sắc thể, FISH, RT-PCR, giải trình
Lơ xê mi thể cấp M3	t(15;17)	PML-RAR α	65-70%	Tốt	

Bệnh	Bất thường NST	Bất thường gen	Tần suất	Tiền lượng	Các kỹ thuật phát hiện
Lơ xê mi thể M4, M4eo	t(16;16) Hoặc inv(16)	CBFB-MYH11, cKIT	6%	Tốt	tự ADN
Lơ xê mi có kiểu hình NST bình thường (NC-AML)	-	NPM1	30-40%	Tốt	RT-PCR, giải trình tự ADN
	-	FLT3	~ 23%	Xấu	
	-	CEBPA	~10%	Xấu	Giải trình tự ADN
Lơ xê mi cấp dòng lympho (ALL)	t(9;22)	BCR-ABL	25-30%	Xấu	Công thức nhiễm sắc thể, FISH, RT-PCR
	t(12;21)	TEL-AML1	25%	Tốt	
	t(4;11)	MLL-AF4	50-75%	Xấu	
	t(1;19)	E2A-PBX1	8-11%	Xấu	
Đa u tủy xương (MM)	t(11;14)	CCND1	15-20%	Tốt	FISH
	t(4;14)	FGFR3 và MMSET	15%	Xấu	
	t(6;14)	CCND3	3%	Tốt	
	t(14;16)	C-MAF	5-10%	Xấu	
	t(14;20)	MAFB	5%	Xấu	
	del (13q)	-	50%	Tốt	
	del(17p13)	P53	10%	Xấu	
Rối loạn sinh tủy (MDS)	-5/del(5q)	-	10-20%	Tốt	Công thức nhiễm sắc thể, FISH
	-7/del(7q)	-	10-20%	Xấu	
	Trisomy 8	-	10%	Trung bình	
	17p-syndrome	-	7%	Xấu	
	Del(20q)	-	5%	Tốt	
	≥ 3 tổn thương	-	10-20%	Xấu	
Đa hồng cầu nguyên phát (PV)	-	JAK2	65-90%		PCR, giải trình tự ADN
Tăng tiểu cầu tiên phát (ET)	-	JAK2	55-55%		
Xơ tủy nguyên phát (PMF)	-	JAK2	50-60%		

Bệnh	Bất thường NST	Bất thường gen	Tần suất	Tiêu lượng	Các kỹ thuật phát hiện
Lơ xê mi kinh dòng lympho (CLL)	+ 12	-	20%	Trung bình	Công thức nhiễm sắc thể, FISH
	del(13q)	-	45-60%	Tốt	
	del (17p)	-	13-235	Rất xấu	
Lơ xê mi tế bào tóc	+1p	-	20%		Công thức nhiễm sắc thể
	5q13-q31	-	20%		
			6%		
U lympho không Hodgkin	t(11;14)	CCND1/IGH			Công thức nhiễm sắc thể, FISH, RT-PCR
	t(14;18)	IgH-BclII			
	t(8;14)	c-MYC			
	3q27	BCL6			Hóa mô miễn dịch, FISH, RT-PCR
	-	BCL2			
	-	FN1			

3. HƯỚNG DẪN CHỈ ĐỊNH CÁC XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BỆNH MÁU ÁC TÍNH

3.1. Bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (CML) (xem bảng 2)

Bảng 2: Chỉ định xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử trong bệnh CML

Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Chẩn đoán ban đầu	1. Công thức nhiễm sắc thể hoặc FISH	Phát hiện NST Ph và các bất thường khác
	2. RT-PCR phát hiện gen BCR-ABL.	Phát hiện bất thường ở mức độ phân tử
	3. Real-time PCR định lượng biểu hiện gen BCR-ABL	Xác định mức độ biểu hiện của gen BCR-ABL trước điều trị (mốc trước điều trị)
Khi điều trị bằng imatinib, nintotinib..	1. Công thức nhiễm sắc thể 2. FISH phát hiện t(9;22), thực hiện 3 tháng/lần	Đánh giá mức độ lui bệnh về tế bào di truyền
Khi đạt lui bệnh hoàn toàn về di truyền tế bào (CCR)	Real-time PCR định lượng biểu hiện gen BCR-ABL, thực hiện 3 tháng/lần	Đánh giá mức độ lui bệnh về sinh học phân tử

Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Khi đạt lui bệnh hoàn toàn về sinh học phân tử (CMR)	1. PCR phát hiện gen BCR-ABL, thực hiện 3 tháng/lần 2. Real-time PCR định lượng biểu hiện gen BCR-ABL, thực hiện 3 tháng/lần	Theo dõi để phát hiện sớm tái phát
Khi không lui bệnh về sinh học phân tử	Xét nghiệm phát hiện đột biến kháng thuốc (PCR, giải trình tự gen...)	Tìm đột biến kháng thuốc
Sau ghép	Xét nghiệm phát hiện thể khảm (chimerism).	Theo dõi mọc mảnh ghép

3.2. Bệnh Lơ xê mi cấp dòng tủy (AML) (xem bảng 3)

Bảng 3: Chỉ định xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử trong bệnh AML

Thể bệnh	Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Lơ xê mi cấp thể M3	Chẩn đoán ban đầu	1. Công thức NST	Phát hiện bất thường NST đặc hiệu và các bất thường khác
		2. RT-PCR phát hiện gen PML-RAR α	Chẩn đoán phân tử bệnh và xác định khả năng điều trị nhắm đích
		3. RT-PCR hoặc giải trình tự DNA phát hiện đột biến gen NPM1	Tiên lượng bệnh.
		4. RT-PCR hoặc giải trình tự DNA phát hiện gen đột biến gen FLT3	
Khi điều trị	1. FISH phát hiện t(15;17), thực hiện 6 tháng/lần 2. RQ-PCR định lượng gen dương tính lúc chẩn đoán, thực hiện 6 tháng/lần	Theo dõi hiệu quả điều trị	
	Chẩn đoán ban đầu	1. Công thức NST và/hoặc FISH.	Phát hiện bất thường NST đặc hiệu và các bất thường khác
		2. RT-PCR phát hiện gen AML1-ETO	Chẩn đoán phân tử bệnh

Thể bệnh	Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Lơ xê mi cấp khác ngoài M3		3. RT-PCR phát hiện gen CBFB-MYH11	Chẩn đoán phân tử bệnh
		4. RT-PCR hoặc giải trình tự DNA phát hiện đột biến gen NPM1	Tiên lượng bệnh
		5. RT-PCR hoặc giải trình tự DNA phát hiện đột biến gen FLT3	
		6. Giải trình tự DNA phát hiện đột biến gen CEBPA	
	Khi điều trị	1. Công thức NST và/hoặc FISH, thực hiện 6 tháng/lần 2. RQ-PCR định lượng gen dương tính lúc chẩn đoán, thực hiện 6 tháng/lần	Theo dõi hiệu quả điều trị

3.3. Bệnh Lơ xê mi cấp dòng Lympho (ALL) (xem bảng 4)

Bảng 4: Chỉ định xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử trong bệnh ALL

Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Chẩn đoán ban đầu	Công thức NST và/ hoặc FISH	Phát hiện bất thường NST đặc hiệu và các bất thường khác
	RT-PCR phát hiện gen BCR-ABL	- Chẩn đoán phân tử bệnh - Tiên lượng bệnh
	RT-PCR phát hiện gen TEL-AML1	
	RT-PCR phát hiện gen MLL-AF4	
	RT-PCR phát hiện gen E2A-PBX1	
Khi điều trị	1. Công thức NST và/ hoặc FISH, thực hiện 6 tháng/lần 2. RQ-PCR định lượng gen dương tính lúc chẩn đoán, thực hiện 6 tháng/lần	Theo dõi hiệu quả điều trị

3.4. Bệnh Đa u tủy xương (MM) (xem bảng 5)

Bảng 5: Chỉ định xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử trong bệnh MM

Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Chẩn đoán ban đầu	1. Công thức NST	Phát hiện bất thường NST đặc hiệu và các bất thường khác
	2. FISH/cIg FISH phát hiện t(11;14)	Tiên lượng bệnh
	3. FISH/ cIg FISH phát hiện t(4;14)	
	4. FISH/ cIg FISH phát hiện t(6;14)	
	5. FISH/ cIg FISH phát hiện t(14;16)	
	6. FISH/ cIg FISH phát hiện t(14;20)	
	7. FISH/ cIg FISH phát hiện del(13q)	
	8. FISH/ cIg FISH phát hiện del(17p)	

3.5. Đa hồng nguyên phát (PV) hoặc Tăng tiểu cầu tiên phát (ET) hoặc Xơ tủy nguyên phát (PMF) (xem bảng 6)

Bảng 6: Chỉ định xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử trong bệnh PV hoặc ET hoặc PMF

Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Chẩn đoán ban đầu	1. Công thức NST	Phát hiện bất thường NST đặc hiệu và các bất thường khác
	2. PCR phát hiện đột biến JAK2	Chẩn đoán bệnh
	3. Giải trình tự ADN tìm đột biến CALR	
Khi điều trị	Định lượng đột biến JAK2	Theo dõi hiệu quả điều trị

3.6. Hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS) (xem bảng 7)

Bảng 7: Chỉ định xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử trong bệnh MDS

Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Chẩn đoán ban đầu	1. Công thức NST	Phát hiện bất thường NST đặc hiệu và các bất thường khác.
	2. FISH phát hiện bất thường -5/del(5q)	Xếp loại và tiên lượng bệnh.
	3. FISH phát hiện bất thường -7/del(7q)	

3.7. Lơ xê mi kinh dòng lympho (CLL) (xem bảng 8)

Bảng 8: Chỉ định xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử trong bệnh CLL

Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Chẩn đoán ban đầu	1. Công thức NST	Phát hiện bất thường NST đặc hiệu và các bất thường khác
	2. FISH phát hiện bất thường +12	Tiên lượng bệnh
	3. FISH phát hiện bất thường del (13q)	
	4. FISH phát hiện bất thường del (17p)	
Khi điều trị	Công thức NST, thực hiện 6 tháng/lần (nếu có bất thường lúc chẩn đoán)	Theo dõi hiệu quả điều trị

3.8. Lơ xê mi tế bào tóc (HCL) (xem bảng 9)

Bảng 9: Chỉ định xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử trong bệnh HCL

Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Chẩn đoán ban đầu	1. Công thức NST	- Phát hiện bất thường NST đặc hiệu và các bất thường khác - Tiên lượng bệnh
	2. FISH phát hiện bất thường +1p	
	3. FISH phát hiện bất thường 5q13-q31	
	4. FISH phát hiện bất thường del (17p)	
Khi điều trị	Công thức NST, thực hiện 6 tháng/lần (nếu có bất thường lúc chẩn đoán)	Theo dõi hiệu quả điều trị

3.9. U lympho không Hodgkin (xem bảng 10)

Bảng 10: Chỉ định xét nghiệm di truyền và sinh học phân tử trong bệnh u lympho không Hodgkin (sử dụng bệnh phẩm là tổ chức hạch)

Giai đoạn	Xét nghiệm cần làm	Mục đích
Chẩn đoán ban đầu	1. Công thức NST	Phát hiện bất thường NST đặc hiệu và các bất thường khác
	2. FISH phát hiện gen CCND1/IGH	- Xếp loại bệnh
	3. FISH phát hiện gen IGH-BclII	- Tiên lượng bệnh
	4. FISH phát hiện gen BCL6	

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Anh Trí, 2004. Điều trị các bệnh ác tính cơ quan tạo máu. Nhà xuất bản Y học.
2. Phạm Quang Vinh, 2013. Bất thường di truyền tế bào và bệnh máu ác tính. Nhà xuất bản y học.
3. Wojciech Gorczyca. Cytogenetics, FISH and molecular testing in hemaologic malignancies. New York NY 2009.
4. Wendy N. Erber. Diagnostic Technique in Hematological Malignancies. Cambridge University press.
5. Michael Hallek, Bruce D. Cheson et al (2008). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. Blood:111(12)
6. Hartmut Döhner, Elihu H. Estey et al (2010). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. Blood:115(3).
7. Common guidelines for diagnostic approaches to leukemias. Seventh framework programe, ENCCA.
8. Jenny M. Bird, Roger G. Owen et al (2013). Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2013. UK Myeloma.

PHỤ LỤC 4. CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN GEN TRONG CÁC BỆNH MÁU DI TRUYỀN

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh máu di truyền là cụm từ chỉ các bệnh lý huyết học có thể truyền lại cho các thế hệ sau. Trong các bệnh lý huyết học di truyền, có hai nhóm bệnh phổ biến nhất và tác động lớn đến xã hội đó là bệnh hemophilia và thalassemia.

Phân tích di truyền trong bệnh hemophilia và thalassemia là sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử để xác định các đột biến gây bệnh; sau đó sử dụng chính đột biến này để sàng lọc cho các thành viên trong gia đình nhằm phát hiện người mang gen. Mục đích của việc tìm kiếm người mang gen là để quản lý, tư vấn tiền hôn nhân và tư vấn sinh sản, giúp họ có cơ hội sinh ra những đứa con khỏe mạnh. Đây là vấn đề then chốt trong việc kiểm soát, ngăn chặn nguồn gen bệnh lây lan ra cộng đồng.

2. CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN GEN TRONG BỆNH HEMOPHILIA

Có hai phương pháp phân tích di truyền để phát hiện người mang gen trong các gia đình có tiền sử hemophilia, đó là:

2.1. Phân tích liên kết (linkage analysis)

Là sử dụng các đa hình (polymorphism) trong gen mã hóa yếu tố VIII và yếu tố IX để lần theo dấu vết của gen bệnh, không cần biết đó là đột biến gì.

Trình tự chỉ định xét nghiệm:

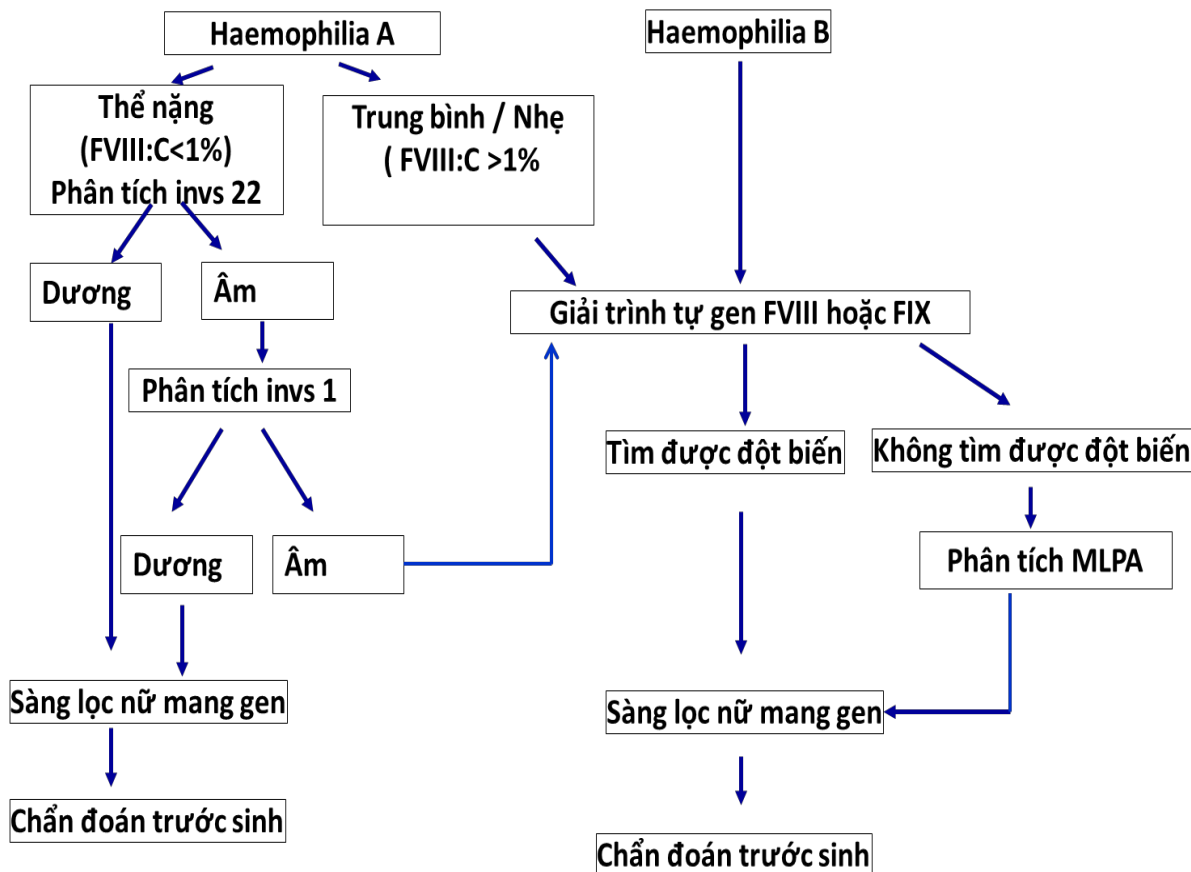
Chỉ định phân tích các đa hình phổ biến trên gen mã hóa yếu tố VIII và yếu tố IX trước (các đa hình phổ biến trong hemophilia A gồm G/A (exon 7), (CA)_n (int22), (CA)_n (int13), T/A (BclI), G/A (XbaI), C/T (BglI), A/G (HindIII), G/A (MspI); các đa hình phổ biến trong hemophilia B gồm Dde I, Mse I, Xmn I, Msp I, Taq I, Mnl I, Hha I. Sau đó, nếu các đa hình này không thể sử dụng để phân tích thì sử dụng các đa hình ít phổ biến khác.

2.2. Phân tích đột biến

Là tìm đột biến ở người nam giới bị bệnh trong gia đình, sau đó sử dụng đột biến này để chẩn đoán tình trạng mang gen của nữ giới trong gia đình và chẩn đoán trước sinh.

Hướng dẫn chỉ định xét nghiệm phát hiện đột biến gen trong bệnh hemophilia bằng phương pháp phân tích đột biến (xem sơ đồ 1).

Sơ đồ 1: Tóm tắt thứ tự chỉ định xét nghiệm trong phương pháp phân tích trực tiếp các đột biến trong bệnh Hemophilia (tham khảo hướng dẫn chẩn đoán phân tử bệnh hemophilia của UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), sơ đồ chẩn đoán này đã được áp dụng ở nhiều nước):



3. CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN GEN TRONG BỆNH THALASSEMIA

3.1. Tìm đột biến ở người bệnh

Trong bệnh Thalassemia có nhiều đột biến gen và các đột biến rất đa dạng. Để tìm đột biến gen Thalassemia, nên thực hiện theo các bước sau:

Bước 1: Tập trung sàng lọc các đột biến phổ biến

- Những đột biến phổ biến trong α -Thalassemia: SEA, THAI, FIL, α 4.2, α 3.7, HbCs, HbQs, HbParkes;

- Những đột biến phổ biến trong β -Thalassemia: Codon 41/42, codon 17, codon 95, codon 71/72, IVS I-5, codon 26, IVSI-1, IVSII-654, -28, -29, codon 14/15.

Bước 2: Nếu người bệnh âm tính với tất cả các đột biến phổ biến sàng lọc ở bước 1 thì cần giải trình tự gen α -globin hoặc β -globin để tìm các đột biến khác.

3.2. Sàng lọc người mang gen và chẩn đoán trước sinh.

Sau khi đã tìm được đột biến gây bệnh ở người bệnh, sử dụng chính đột biến này để sàng lọc người mang gen và chẩn đoán trước sinh cho thai nhi của người nữ mang gen trong gia đình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Quang Vinh (2006). “*Cấu trúc chức năng tổng hợp huyết sắc tố*”, “*Bệnh huyết sắc tố*”, *Bài giảng huyết học truyền máu*, Nhà xuất bản Y học.
2. Fucharoen G (2004). A simplified screening strategy for Thalassemia and hemoglobin E in rural communities in South - East Asia, *Bull World Health Organ*, 82(5):364-72.
3. Kanokwan Sanchaisuriya. A Reliable Screening Protocol for Thalassemia and Hemoglobinopathies in Pregnancy, *Am J Clin Pathol* 2005;123:113-118.
4. D J Bowen. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2002;55:1–18.
Doctors’ Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network and the Clinical Molecular Genetics Society.
5. J. Oldenburg et al (2004). Molecular basis of haemophilia A. *Haemophilia*,10, (suppl. 4), 133–139.
6. Steve Keeney, Mike Mitchell and Anne Goodeve (2010). Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. UK Haemophilia Centre.

PHỤ LỤC 5. CHỈ ĐỊNH MỘT SỐ XÉT NGHIỆM ĐỂ THỰC HIỆN TRUYỀN MÁU AN TOÀN, HIỆU LỰC

1. NGHIỆM PHÁP COOMBS TRỰC TIẾP

1.1. Chỉ định làm nghiệm pháp Coombs trực tiếp

- Bệnh tự miễn như: Lupus ban đỏ hệ thống, thiếu máu tan máu tự miễn;
- Bệnh thiếu máu tan máu ở trẻ sơ sinh do bất đồng nhóm máu mẹ con;
- Phản ứng tan máu do truyền máu.

1.2. Chỉ định thêm xét nghiệm khi có kết quả nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính

- Xác định bản chất của kháng thể;
- Sàng lọc kháng thể bất thường;
- Định danh kháng thể bất thường.

2. NGHIỆM PHÁP COOMBS GIÁN TIẾP

Chỉ định làm nghiệm pháp Coombs gián tiếp

- Bệnh tự miễn như: Lupus ban đỏ hệ thống, thiếu máu tan máu tự miễn;
- Bệnh thiếu máu tan máu ở trẻ sơ sinh do bất đồng nhóm máu mẹ con;
- Người bệnh bị sốt sau truyền máu, hay truyền máu không hiệu quả.

3. SÀNG LỌC KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG

3.1. Chỉ định

- Xét nghiệm cho đơn vị máu hiến;
- Xét nghiệm cho người bệnh được tiên lượng sẽ phải truyền máu;
- Xét nghiệm cho phụ nữ đã có thai và chữa, đẻ nhiều lần.

3.2. Chỉ định thêm xét nghiệm khi có kết quả xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường dương tính

- Định danh kháng thể bất thường;
- Xác định bản chất của kháng thể.

4. ĐỊNH DANH KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG

4.1. Chỉ định làm xét nghiệm

- Người hiến máu có kết quả xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường dương tính;
- Người bệnh có kết quả xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường dương tính;
- Sản phụ có kết quả xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường dương tính.

4.2. Chỉ định thêm xét nghiệm khi đã xác định được tên kháng thể bất thường

Định nhóm các kháng nguyên hồng cầu tương ứng với kháng thể bất thường đã được xác định.

5. XÁC ĐỊNH CÁC KHÁNG NGUYÊN NHÓM MÁU HỆ HỒNG CẦU

Chỉ định làm xét nghiệm

- Người bệnh được ghép tế bào gốc;
- Người bệnh Thalassemia và những người bệnh được tiên lượng sẽ phải truyền máu nhiều lần trong quá trình điều trị;
- Người bệnh đã có kháng thể bất thường;
- Xét nghiệm cho người hiến máu; Xét nghiệm để xây dựng panel hồng cầu, xây dựng lực lượng hiến máu dự bị, xây dựng ngân hàng người hiến máu có nhóm máu hiếm;
- Xét nghiệm cho những nghiên cứu về hăng số và nhân chủng học.

6. ĐỊNH NHÓM MÁU HỆ ABO

Chỉ định làm xét nghiệm

- Định nhóm máu hệ ABO cho:
 - + Người bệnh khi vào viện;
 - + Người bệnh và đơn vị máu khi thực hiện phát máu;
 - + Người bệnh được ghép tế bào gốc để theo dõi sự chuyển đổi nhóm máu;
 - + Người hiến máu;
 - + Làm hồ sơ khám sức khỏe.
 - + Nghiên cứu về nhân chủng học.
 - + Xây dựng ngân hàng máu hiếm và lực lượng hiến máu dự bị

7. ĐỊNH NHÓM MÁU HỆ Rh (D)

Chỉ định làm xét nghiệm định nhóm máu Rh (D)

- + Người bệnh khi vào viện;
- + Người bệnh và đơn vị máu khi thực hiện phát máu;
- + Người bệnh được ghép tế bào gốc để theo dõi sự chuyển đổi nhóm máu;
- + Người hiến máu;
- + Làm hồ sơ khám sức khỏe.
- + Nghiên cứu về nhân chủng học.
- + Xây dựng ngân hàng máu hiếm và lực lượng hiến máu dự bị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Trung Phần (2013), Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng (Tái bản lần 2), Nhà xuất bản y học năm 2013.
2. Denise M Harmening (1999) Modern blood banking and transfusion practices, fourth edition, Book Promotion & Service Co, LTD.
3. Geoff Daniels and Imelda Bromilow (2009), Essential Guide to Blood Groups, Blackwell.

PHỤ LỤC 6. CHỈ ĐỊNH GẶN TÁCH THÀNH PHẦN MÁU TRONG ĐIỀU TRỊ

1. ĐẠI CƯƠNG

GẶn tách thành phần máu là một phương pháp được sử dụng điều trị nhiều bệnh lý và hội chứng khác nhau trong y học. Phương pháp gặn tách thành phần máu điều trị (Therapeutic apheresis) được thực hiện nhằm loại bỏ một hoặc nhiều thành phần bất thường trong máu người bệnh qua đó điều trị, cải thiện tình trạng nặng của bệnh.

2. CHỈ ĐỊNH GẶN TÁCH THÀNH PHẦN MÁU ĐIỀU TRỊ

2.1. Trao đổi huyết tương điều trị (Therapeutic plasma exchange - TPE)

Loại bỏ lượng lớn huyết tương người bệnh và thay thế bằng một dịch thích hợp.

Chỉ định:

a. Bệnh lý huyết học

- Hội chứng tăng cao độ nhót huyết tương: Bệnh Waldenstrom, bệnh đa u tủy xương;
- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối;
- Kháng thể miễn chống hồng cầu trong quá trình mang thai;
- Hội chứng tăng urê huyết tán;
- Ghép tủy không tương thích nhóm máu hệ ABO;
- Tăng globulin ngưng kết lạnh (cryoglobulinemia);
- Tự kháng thể chống tế bào chất bạch cầu hạt trung tính;
- Giảm kháng thể chống HLA trong ghép tế bào gốc đồng loại.

b. Bệnh lý khác

- Bệnh nhược cơ (Myasthenia gravis);
- Hội chứng Guillain-Barré cấp tính;
- Viêm đa dây thần kinh tiêu myelin cấp và mạn tính;
- Bệnh đa xơ cứng;
- Viêm não Rasmussen, múa giật Sydenham;
- Viêm cầu thận tiến triển liên quan phức hợp kháng nguyên-kháng thể;
- Hội chứng Goodpasture, U bạch cầu hạt Wegener;
- Viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống;
- Bệnh tăng cholesterol máu gia đình typ II đồng hợp tử; tăng acid phytanic...

2.2. Gặn tách tế bào máu điều trị (Therapeutic cell depletion)

Loại bỏ một lượng lớn các tế bào cao bất thường trong máu, ngăn ngừa biến chứng huyết khối, tắc mạch, hội chứng tiêu khối u...

Chỉ định:

- Bạch cầu cao hơn 100 G/L;
- Tiểu cầu cao hơn 1.000 G/L;
- Thể tích khối hồng cầu (hematocrit) cao hơn 50%.

2.3. Trao đổi hồng cầu điều trị (Red blood cell exchange)

Loại bỏ các hồng cầu bệnh lý và truyền thay thế bằng hồng cầu bình thường từ người khỏe mạnh.

Chỉ định:

- Bệnh thalassemia;
- Bệnh sốt rét nặng;
- Tan máu do bất đồng miễn dịch mẹ con...

2.4. Gạn tách kết hợp hấp phụ miễn dịch (Immunoabsorption apheresis)

Loại bỏ chất trung gian gây bệnh trong huyết tương bằng cột hấp phụ miễn dịch.

Chỉ định:

- Giảm tiểu cầu miễn dịch;
- Kháng thể kháng yếu tố VIII.

2.5. Gạn tách lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL apheresis)

Chỉ định:

- Mức LDL cholesterol lớn hơn 300 g/dl;
- Mức LDL cholesterol lớn hơn 200 g/dl và kèm bệnh lý tim mạch.

2.6. Gạn tách kết hợp kích hoạt bổ sung (Extracorporeal photopheresis)

Sử dụng kỹ thuật apheresis phối hợp với thuốc kích hoạt tế bào lympho.

Chỉ định:

- Pemphigus thể thông thường;
- U lympho tế bào T thể da.

3. KẾT LUẬN

Trong lâm sàng, gạn tách thành phần máu là một phương pháp điều trị quan trọng nhằm nhanh chóng làm giảm tình trạng nặng của bệnh cũng như các nguy cơ xảy ra biến chứng ở nhiều loại bệnh lý khác nhau. Hiện nay, phương pháp này đang được áp dụng rộng rãi tại nhiều cơ sở y tế lớn, đặc biệt trong lĩnh vực điều trị bệnh lý huyết học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McLeod BC, Prince TH, Drew MJ (2007); Therapeutic Apheresis. *Apheresis: Principles and Practice*, Bethesda, MD: AABB Press, p.223-418.
2. Oxford Health Plans (2014); *Apheresis: Clinical Policy* (Effective 01/01/2014), 1996-2014, LLC 19.
3. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, et al (2010); *Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis*. *J Clin Apher.*; 25(3):83-177.

PHỤ LỤC 7. CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG MÁU VÀ CHẾ PHẨM MÁU TRONG LÂM SÀNG

KHÁI NIỆM: Chế phẩm máu bao gồm các sản phẩm điều trị được điều chế từ máu người. Chế phẩm máu có thể được điều chế từ máu toàn phần của người cho bằng cách ly tâm phân lớp theo tỷ trọng, điều chế bằng máy tách các thành phần máu tự động hoặc sản xuất theo các công nghệ đặc biệt từ huyết tương hoặc bằng công nghệ tái tổ hợp gen.

1. MÁU TOÀN PHẦN (Whole Blood)

Máu toàn phần được lấy từ người hiến máu và chứa trong túi chất dẻo vô trùng có dung dịch chống đông - bảo quản (citrate, phosphate, dextrose và thường có adenine - CPD-A). Mỗi đơn vị máu toàn phần có thể tích 250-450 ml, nồng độ hemoglobin xấp xỉ 12g/100 ml. Thời hạn bảo quản tối đa của máu toàn phần có dung dịch chống đông phù hợp ở điều kiện nhiệt độ 2-6°C là 42 ngày. Máu toàn phần phải được truyền trong vòng 30 phút sau khi đưa khỏi tủ bảo quản ở 2-6°C và cần truyền xong trong vòng 6 giờ.

Chỉ định truyền máu toàn phần:

- Mất máu cấp kèm theo giảm thể tích tuần hoàn (mất máu khối lượng lớn trên 30% thể tích máu, tương ứng với trên 1.500 ml máu ở người có trọng lượng khoảng 50kg);

- Truyền thay máu;

- Trường hợp người bệnh cần truyền hồng cầu nhưng không có sẵn khối hồng cầu.

Máu toàn phần truyền cho người bệnh phải phù hợp nhóm máu hệ ABO và RhD giữa người cho và người nhận. Không được truyền chung một đường truyền tĩnh mạch các dược phẩm và dịch truyền cùng với máu, trừ dung dịch nước muối sinh lý.

2. KHỐI HỒNG CẦU ĐẬM ĐẶC (Packed Red Cells)

Mỗi đơn vị khối hồng cầu đậm đặc điều chế từ một đơn vị máu toàn phần lấy từ một người hiến máu, chứa 150-200 ml hồng cầu đã loại bỏ hầu hết huyết tương với nồng độ hemoglobin 18-20 g/100 ml, hematocrit khoảng 55-75%.

Chỉ định trong các trường hợp sau:

- Thiếu máu

- Sử dụng cùng với các dung dịch thay thế đường tĩnh mạch (dung dịch keo hoặc dung dịch điện giải) điều trị tình trạng mất máu cấp.

Khối hồng cầu đậm đặc truyền cho người bệnh phải phù hợp nhóm máu hệ ABO và RhD giữa người cho và người nhận.

3. KHỐI HỒNG CẦU CÓ DUNG DỊCH BẢO QUẢN (Red Cells in additive solution)

Khối hồng cầu có dung dịch bảo quản (khối hồng cầu hoà loãng) được điều chế bằng cách loại bỏ huyết tương từ máu toàn phần bằng ly tâm ở nhiệt độ 2-6 °C trong máy ly tâm lạnh chuyên dụng, sau đó bổ sung dung dịch bảo quản (thường là dung dịch muối có bổ sung thêm các chất như adenine, glucose và manitol).

Mỗi đơn vị khối hồng cầu hoà loãng điều chế từ một đơn vị máu toàn phần lấy từ một người hiến máu, chứa 150-200 ml hồng cầu; Nồng độ hemoglobin xấp xỉ 14-15 g/100 ml và hematocrit khoảng 50-70%.

Chỉ định điều trị:

- Thiếu máu
- Sử dụng cùng với các dung dịch thay thế đường tĩnh mạch (dung dịch keo hoặc dung dịch điện giải) điều trị tình trạng mất máu cấp.

Khối hồng cầu hoà loãng truyền cho người bệnh phải phù hợp nhóm máu hệ ABO và RhD giữa người cho và người nhận.

4. KHỐI HỒNG CẦU RỬA (Washed Red Cells)

Khối hồng cầu rửa là khối hồng cầu được loại bỏ huyết tương tối đa bằng cách rửa nhiều lần (tối thiểu 3 lần) với dung dịch muối đẳng trương và được pha loãng trong dung dịch muối, trong dung dịch bảo quản hồng cầu hoặc trong huyết tương hòa hợp miễn dịch.

Do có nguy cơ nhiễm khuẩn trong quá trình rửa trong hệ thống hở, chế phẩm này có thời hạn bảo quản ngắn ở nhiệt độ 2 - 6°C không quá 24 giờ kể từ khi điều chế.

Chỉ định điều trị:

- Người bệnh thiếu máu có miễn dịch với các thành phần trong huyết tương, đặc biệt đối với người bệnh có nguy cơ sốc phản vệ, tổn thương phổi do truyền máu.

5. KHỐI HỒNG CẦU ĐÔNG LẠNH (Frozen Red Cells)

Máu toàn phần và khối hồng cầu thông thường bảo quản ở 2 - 6°C và có hạn sử dụng không quá 35 - 42 ngày. Khối hồng cầu đông lạnh nhằm kéo dài thời gian bảo quản các đơn vị khối hồng cầu thuộc các nhóm máu hiếm hoặc truyền máu trong các trường hợp đặc biệt trong phần chỉ định. Khối hồng cầu đông lạnh được xử lý và bảo quản đông lạnh ở nhiệt độ không cao hơn - 60°C trong dung dịch bảo vệ hồng cầu có glycerol với thời hạn bảo quản lên tới 10 năm.

Trước khi sử dụng để truyền cho người bệnh, khối hồng cầu đông lạnh cần được làm tan đông, rửa và loại bỏ hết glycerol và hoà loãng trong dung dịch muối đẳng trương, dung dịch bảo quản hồng cầu hoặc trong huyết tương hòa hợp miễn dịch. Khối hồng cầu

đông lạnh đã tan đông, loại bỏ glycerol cần bảo quản ở 2- 6°C không quá 24 giờ trước khi sử dụng cho người bệnh.

Chỉ định điều trị:

Người bệnh thiếu máu có nhóm máu rất hiếm và miễn dịch đồng loại với nhiều kháng nguyên nhóm máu có tỷ lệ lưu hành cao trong cộng đồng. Do vậy, cần sử dụng các đơn vị có nhóm hòa hợp với người bệnh và không có các kháng nguyên thường gặp ở người hiến máu;

6. KHỐI TIỂU CẦU

Có 2 loại khối tiểu cầu:

6.1. Khối tiểu cầu từ máu toàn phần (Recovered Platelet Concentrates): Điều chế từ một đơn vị máu toàn phần, có thể tích khoảng 40-60 ml và chứa ít nhất 35×10^9 tiểu cầu. Khi truyền cho người bệnh thường gộp 3-4 đơn vị khối tiểu cầu đơn thành tập hợp (pool) khối tiểu cầu (Pooled Platelet Concentrates).

6.2. Khối tiểu cầu gạn tách từ một người cho (Apheresis Platelet Concentrates): Thu nhận từ một người hiến bằng máy tách thành phần máu, có thể tích khoảng 300 ml và chứa khoảng 3×10^{11} tiểu cầu.

Khối tiểu cầu được bảo quản ở 20°C-24°C, lắc liên tục trong thiết bị bảo quản tiểu cầu chuyên dụng với thời gian tối đa 5 ngày. Khối tiểu cầu đơn được điều chế trong hệ thống hở (túi 3) thì phải sử dụng trong 24 giờ. Sau khi pool, khối tiểu cầu pool cũng phải được truyền trong vòng 24 giờ để tránh nguy cơ vi khuẩn sinh sản. Khối tiểu cầu, sau khi lĩnh từ đơn vị phát máu, phải tiếp tục được bảo quản ở nhiệt độ 20-24°C và phải được truyền sớm sau khi lĩnh. Không được bảo quản khối tiểu cầu vào tủ lạnh vì sẽ làm giảm chức năng tiểu cầu.

- Khối tiểu cầu truyền cho người bệnh phải phù hợp nhóm máu hệ ABO.

Chỉ định khối tiểu cầu:

- Hội chứng xuất huyết do giảm số lượng hoặc chất lượng tiểu cầu;
- Trong trường hợp người bệnh không có xuất huyết, chỉ định truyền khối tiểu cầu nếu số lượng tiểu cầu dưới $10 \times 10^9/l$. Trong trường hợp số lượng tiểu cầu dưới $20 \times 10^9/l$ đồng thời người bệnh có yếu tố nguy cơ gây chảy máu như sốt, nhiễm trùng, rối loạn đông máu đi kèm thì cũng chỉ định truyền khối tiểu cầu.

Một người bệnh nặng 60-70 kg được truyền 1 đơn vị tiểu cầu pool (từ 3-4 người cho và chứa ít nhất $1,4 \times 10^{11}$ tiểu cầu), có thể làm tăng số lượng tiểu cầu sau khi truyền lên thêm $20-40 \times 10^9/l$.

7. CHẾ PHẨM MÁU LỌC BẠCH CẦU (Filtered Leukocyte-reduced Blood Components)

Thành phần bạch cầu trong khối hồng cầu, khối tiểu cầu điều chế từ máu toàn phần gây ra một số biến chứng do bất đồng miễn dịch bạch cầu, làm trung gian lây truyền một số virus. Các bạch cầu thoái hóa trong các đơn vị chế phẩm máu có thể gây tắc nghẽn, tổn thương tuần hoàn vi mạch,... Để giảm thiểu tối đa tất cả các tai biến truyền máu do bạch cầu còn trong các chế phẩm máu gây ra thì cần thực hiện phương pháp lọc bạch cầu. Có 2 phương pháp lọc bạch cầu: Lọc bạch cầu đơn vị máu toàn phần trước khi điều chế các chế phẩm và lọc bạch cầu cho từng loại chế phẩm, tại giường bệnh, trước khi truyền cho người bệnh.

Chỉ định điều trị khối hồng cầu, khối tiểu cầu lọc bạch cầu trong tất cả các trường hợp cần truyền hồng cầu, tiểu cầu và có các nguy cơ kèm theo:

- Truyền máu khối lượng lớn, truyền nhiều hồng cầu, tiểu cầu;
- Người bệnh có tiền sử phản ứng sốt tái phát sau truyền hồng cầu, tiểu cầu;
- Phòng ngừa đồng miễn dịch bạch cầu với người bệnh chuẩn bị ghép cơ quan, tổ chức, các tình trạng bệnh lý miễn dịch gây giảm bạch cầu, tiểu cầu;
- Các người bệnh có tình trạng suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải;
- Truyền máu ở trẻ sơ sinh, truyền máu thai nhi trong tử cung.

8. CHẾ PHẨM MÁU CHIẾU XẠ (Irradiated Blood Components)

Chiếu xạ chế phẩm máu có tác dụng bất hoạt các bạch cầu có thẩm quyền miễn dịch có trong đơn vị chế phẩm máu, ngăn ngừa nguy cơ bạch cầu tăng sinh phát triển trong cơ thể người bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải. Chiếu xạ các đơn vị chế phẩm máu trước khi truyền cho người bệnh trong các thiết bị chuyên dụng với liều chiếu xạ tối thiểu 2.500 centigray (cGy hoặc rad).

Chỉ định điều trị khối hồng cầu, khối tiểu cầu chiếu xạ trong tất cả các trường hợp cần truyền hồng cầu, tiểu cầu và có các nguy cơ kèm theo:

- Các người bệnh có tình trạng suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải;
- Truyền máu ở trẻ sơ sinh, truyền máu thai nhi trong tử cung;
- Người bệnh điều trị ức chế miễn dịch, trước và sau ghép cơ quan, tổ chức;
- Truyền máu, chế phẩm máu lấy từ cha, mẹ, anh chị em ruột của người bệnh.

9. HUYẾT TƯƠNG TƯƠI ĐÔNG LẠNH (Fresh Frozen Plasma)

Huyết tương tươi đông lạnh được điều chế bằng cách chiết tách từ máu toàn phần trong vòng 18 giờ sau khi thu gom và làm đông nhanh đến -25°C hoặc lạnh hơn để bảo toàn được hầu hết các yếu tố đông máu. Cũng có thể tách huyết tương bằng máy tách

thành phần máu tự động. Một đơn vị huyết tương tươi đông lạnh có thể tích khoảng 200-300ml và nồng độ các yếu tố đông máu, albumin và immunoglobulin ở mức bình thường.

Huyết tương tươi đông lạnh được bảo quản ở -25°C hoặc lạnh hơn trong thời gian 1 năm và có thể lâu hơn nếu nhiệt độ bảo quản thấp hơn. Huyết tương tươi đông lạnh sau khi phá đông, được vận chuyển trong thùng cách nhiệt để giữ được nhiệt độ trong khoảng $2-6^{\circ}\text{C}$ và cần được truyền trong vòng 30 phút. Trong trường hợp chưa sử dụng ngay, phải được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ $2-6^{\circ}\text{C}$ và truyền trong vòng 24 giờ.

Chỉ định truyền huyết tương tươi đông lạnh:

- Thiếu nhiều yếu tố đông máu (ví dụ người bệnh xơ gan);
- Điều trị quá liều thuốc chống đông warfarin;
- Giảm yếu tố đông máu do hòa loãng ở người bệnh truyền máu khối lượng lớn;
- Đông máu rải rác trong lòng mạch.

Không nên sử dụng huyết tương tươi đông lạnh để điều trị các trường hợp giảm thể tích tuần hoàn vì:

- Có nguy cơ lây nhiễm HIV, viêm gan B, viêm gan C và các bệnh nhiễm trùng khác truyền qua đường máu.

- Trong điều trị tình trạng giảm thể tích tuần hoàn, sử dụng các dung dịch keo hoặc dung dịch điện giải truyền tĩnh mạch có hiệu quả hơn so với huyết tương tươi đông lạnh.

10. HUYẾT TƯƠNG ĐÔNG LẠNH (Frozen Plasma)

Huyết tương đông lạnh là chế phẩm huyết tương điều chế từ máu toàn phần có thời gian bảo quản quá 18 giờ, hoặc từ các đơn vị huyết tương tươi đông lạnh đã được điều chế tủa lạnh. Huyết tương đông lạnh chứa phần lớn các thành phần như huyết tương tươi đông lạnh, ngoại trừ giảm thấp nồng độ các yếu tố đông máu kém bền vững như yếu tố V, VIII và fibrinogen.

Chỉ định truyền huyết tương đông lạnh trong các trường hợp người bệnh xơ gan, giảm protein huyết tương, điều trị quá liều thuốc chống đông warfarin, giảm một số các yếu tố đông máu do hòa loãng ở người bệnh truyền máu khối lượng lớn.

11. TỬA LẠNH YẾU TỐ VIII (Cryoprecipitate)

Tủa lạnh yếu tố VIII được điều chế từ huyết tương tươi đông lạnh bằng cách xử lý và giữ lại khoảng 10-20 ml tủa lạnh trong quá trình phá đông có kiểm soát huyết tương tươi đông lạnh. Tủa lạnh yếu tố VIII chứa khoảng một nửa lượng yếu tố VIII và fibrinogen trong máu toàn phần thu gom được, ví dụ yếu tố VIII: 80-100 iu/túi; fibrinogen: 150-300 mg/túi. Tủa lạnh yếu tố VIII thường được cấp phát dưới dạng túi đơn hoặc pool (thường trộn từ 6-8 đơn vị túi đơn từ 1 người cho).

Sau khi phá đông, tủa lạnh cần được truyền trong vòng 6 giờ.

Chỉ định điều trị tủa lạnh yếu tố VIII:

- Các bệnh thiếu hụt di truyền hoặc mắc phải yếu tố VIII (bệnh Hemophilia A), yếu tố von Willebrand (bệnh von Willebrand), yếu tố XIII, fibrinogen;

- Các rối loạn đông máu có giảm nặng fibrinogen như đông máu rải rác trong lòng mạch, tiêu sợi huyết tiên phát.

12. CÁC SẢN PHẨM PROTEIN TINH CHẾ

Các sản phẩm protein tinh chế từ nguồn gốc chiết tách từ huyết tương người hoặc công nghệ tái tổ hợp, bao gồm albumin, immunoglobulin và các yếu tố đông máu như yếu tố VIIa, VIII, IX, phức hợp prothrombin,...

12.1. Các yếu tố đông máu

a. Yếu tố VIII cô đặc (Factor VIII Concentrates, AHF Concentrates)

Yếu tố VIII tinh khiết được điều chế từ huyết tương của người cho máu hoặc công nghệ tái tổ hợp, chứa ít nhất 0,5-20 iu/mg protein. Truyền 1 đơn vị yếu tố VIII cho mỗi kg cân nặng có thể tăng 2% nồng độ yếu tố VIII trong huyết tương. Thời gian bán hủy của yếu tố VIII là 8 - 15 giờ.

Yếu tố VIII được chỉ định điều trị bệnh Hemophilia A và bệnh von Willebrand.

b. Yếu tố IX cô đặc

Yếu tố IX được điều chế từ huyết tương của người cho máu hoặc công nghệ tái tổ hợp. Yếu tố IX cô đặc sau khi truyền có thể làm tăng nồng độ IX ở người bệnh được truyền là khoảng 1% cho mỗi đơn vị IX được truyền ứng với 1 kg trọng lượng cơ thể người bệnh. Thời gian bán hủy của yếu tố IX là 11 - 27 giờ.

Cô đặc yếu tố IX được chỉ định điều trị cho người bệnh mắc Hemophilia B.

c. Phức hợp prothrombin cô đặc (prothrombin complex concentrates - PCC)

Cô đặc phức hợp prothrombin điều chế từ huyết tương người có chứa yếu tố II, VII, IX, X có thể được chỉ định để điều trị bệnh Hemophilia B (bệnh Christmas) hoặc các bệnh lý gây kéo dài thời gian prothrombin.

d. Yếu tố VIIa tái tổ hợp (Recombinant Factor VIIa- rFVIIa)

Yếu tố VIIa là glycoprotein điều chế bằng công nghệ tái tổ hợp, có đặc tính tương tự yếu tố VII người. Yếu tố VIIa là dạng hoạt hóa của yếu tố VII có thể hỗ trợ con đường đông máu ngoại sinh, mà không cần sự tham gia của yếu tố VIII và IX. Chỉ định của chế phẩm này trong bệnh:

- Hemophilia A và B có xuất hiện chất ức chế (kháng thể kháng yếu tố VIII hoặc IX);
- Hemophilia mắc phải;

- Bệnh suy nhược tiểu cầu Glanzmann;
- Thiếu hụt bẩm sinh yếu tố VII;
- Có thể dùng để điều trị quá liều thuốc chống đông đường uống chống thrombin như dabigatran, rivaroxaban hoặc apixaban.

12.2. Các chế phẩm immunoglobulin

Hiện nay có một số chế phẩm như immunoglobulin dùng tiêm trong cơ hoặc tiêm tĩnh mạch chứa IgG huyết tương, immunoglobulin anti-Rh D (Anti-D Rh IgG).

Các chế phẩm immunoglobulin dùng trong điều trị các bệnh lý miễn dịch như xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch và một số bệnh miễn dịch khác, các tình trạng thiếu hụt miễn dịch gây nhiễm trùng nặng, tình trạng giảm immunoglobulin máu, phòng ngừa gây miễn dịch cho người mẹ nhóm máu Rh(D) âm có con nhóm Rh(D) dương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học, NXB Y học, 2006.
2. Thông tư hướng dẫn hoạt động truyền máu năm 2013.
3. Sổ tay sử dụng máu lâm sàng (tài liệu dịch của Tổ chức Y tế thế giới), Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, 2008.