

# TÀI LIỆU HƯỚNG DẪN

TỰ VẤN SÀNG LỌC  
BỆNH THIẾU MÁU TAN  
HUYẾT (THALASSEMIA)  
BẨM SINH





TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ  
TRUNG TÂM SÀNG LỌC - CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH & SƠ SINH

# TÀI LIỆU HƯỚNG DẪN

## TỰ VẤN SÀNG LỌC

### BỆNH

### THiếu MÁU TAN HUYẾT

### (THALASSEMIA)

### BẨM SINH

**BIÊN SOẠN**

**PGS. TS. NGUYỄN VIỆT NHÂN\*, TS. BS. NGUYỄN KHẮC HÂN HOAN\*\***

**TS. BS. LÊ PHAN MINH TRIẾT\***

*\* Trường Đại Học Y Dược Huế*

*\*\* Bệnh Viện Từ Dũ Thành phố Hồ Chí Minh*



2014



## ***Lời nói đầu***

*Tài liệu này được biên soạn nhằm phục vụ cho chương trình nâng cao chất lượng dân số thông qua xây dựng và mở rộng hệ thống sàng lọc- chẩn đoán trước sinh và sơ sinh tại 12 tỉnh và thành phố khu vực miền Trung của Tổng Cục Dân Số – Kế Hoạch Hóa Gia Đình, Bộ Y Tế.*

*Nội dung của tài liệu đề cập đến tất cả những vấn đề cơ bản liên quan đến công tác tư vấn trong chương trình sàng lọc bệnh thiếu máu tan huyết (thalassemia).*

*Hy vọng cuốn sách nhỏ này sẽ góp phần tăng cường hiệu quả trong công tác đào tạo và thực hành của lực lượng cán bộ y tế tham gia vào chương trình và mong nhận được sự đóng góp ý kiến của các bạn đồng nghiệp để cuốn tài liệu này được hoàn thiện hơn*

*GS. TS. Cao Ngọc Thành*

*Hiệu Trưởng Trường Đại Học Y Dược Huế*

*Giám đốc Trung Tâm*

*Sàng Lọc – Chẩn Đoán Trước Sinh và Sơ Sinh*



*Tài liệu này nhằm cung cấp cho các cán bộ y tế cơ sở các kiến thức cơ bản về bệnh thiếu máu tan huyết. Hầu hết thông tin trong tài liệu được trích dịch từ các tài liệu lấy từ trang web của **Tổ chức Thalassemia Quốc Tế\*** (TIF: Thalassemia International Federation), một tổ chức phi chính phủ và phi lợi nhuận, hoạt động trong mối quan hệ chính thức với Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).*

*Để thuận tiện trong việc sử dụng các thuật ngữ chuyên môn cho phép chúng tôi thay chữ "bệnh thiếu máu tan huyết" bằng chữ "bệnh thalassemia" trong các nội dung của tài liệu.*

*(\*): <http://www.thalassaemia.org.cy/index.shtml>*



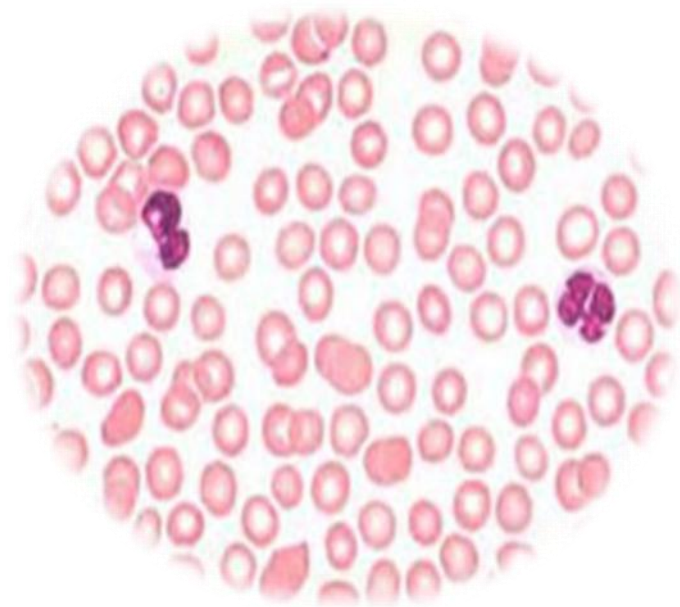


# ■ MỤC LỤC

---

<b>GIỚI THIỆU MỤC TIÊU CỦA CHƯƠNG TRÌNH SÀNG LỌC BỆNH THIẾU MÁU TAN HUYẾT (THALASSEMIA)</b> .....	1
<b>HEMOGLOBIN, THÀNH PHẦN CƠ BẢN CẤU TẠO NÊN HỒNG CẦU</b> .....	2
HEMOGLOBIN (Hb) LÀ GÌ? .....	2
CÁC BỆNH XẢY RA DO BẤT THƯỜNG CỦA HEMOGLOBIN .....	4
BỆNH THALASSEMIA LÀ GÌ ? .....	5
<b>NGƯỜI MẮC BỆNH THALASSEMIA CÓ THỂ BỊ CÁC BIẾN CHỨNG NÀO?</b> .....	6
<b>BỆNH THALASSEMIA PHÂN BỐ TRÊN THẾ GIỚI NHƯ THẾ NÀO?</b> .....	8
<b>BỆNH BETA THALASSEMIA</b> .....	10
GEN ĐỘT BIẾN NÀO GÂY BỆNH BETA THALASSEMIA? .....	10
THỂ NÀO LÀ NGƯỜI LÀNH MANG GEN BỆNH BETA THALASSEMIA? .....	10
BỆNH BETA THALASSEMIA ĐƯỢC DI TRUYỀN NHƯ THỂ NÀO? .....	11
TRẺ MẮC BỆNH BETA THALASSEMIA THỂ NẶNG HOẶC TRUNG GIAN SẼ CÓ BIỂU HIỆN NHƯ THỂ NÀO?.....	13
NGƯỜI MẮC BỆNH $\beta$ THALASSEMIA VÀ GIA ĐÌNH PHẢI GÁNH CHỊU NHỮNG GÁNH NẶNG VỀ TINH THẦN NHƯ THẾ NÀO? .....	15
CÒN CÓ CÁC DẠNG THALASSEMIA VÀ BẤT THƯỜNG HEMOGLOBIN NÀO KHÁC LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘT BIẾN GEN GLOBIN $\beta$ NỮA KHÔNG?.....	16
<b>BỆNH ALPHA THALASSEMIA</b> .....	18
CÁC GEN LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH ALPHA ( $\alpha$ ) THALASSEMIA .....	18
BỆNH ALPHA THALASSEMIA ĐƯỢC DI TRUYỀN NHƯ THỂ NÀO ?.....	20
BỆNH ALPHA THALASSEMIA CÓ PHỔ BIẾN KHÔNG ? .....	24
NGƯỜI MẮC BỆNH HEMOGLOBIN H CÓ BIỂU HIỆN NHƯ THỂ NÀO? .....	25
TÌNH TRẠNG PHÙ THAI (HYDROPS FOETALIS) TRONG BỆNH $\alpha$ THALASSEMIA LÀ GÌ ?.....	25
LÀM THẾ NÀO ĐỂ PHÁT HIỆN TÌNH TRẠNG PHÙ THAI TRONG BỆNH ALPHA THALASSEMIA THỂ NẶNG?.....	26
<b>LÀM THẾ NÀO ĐỂ CÓ THỂ CHẨN ĐOÁN BỆNH THALASSEMIA?</b> .....	27
MỘT VÍ DỤ MINH HỌA XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN BỆNH THALASSEMIA: TRƯỜNG HỢP BỆNH HEMOGLOBIN H.....	27
<b>LÀM THẾ NÀO ĐỂ DỰ PHÒNG BỆNH THALASSEMIA</b> .....	30
LÀM THẾ NÀO ĐỂ BIẾT BẠN CÓ PHẢI LÀ NGƯỜI LÀNH MANG GEN BỆNH HAY KHÔNG?.....	30
<b>MỘT CẶP VỢ CHỒNG NẾU CÓ NGUY CƠ SINH CON MẮC BỆNH THALASSEMIA CÓ THỂ CÓ NHỮNG LỰA CHỌN NÀO?</b> .....	36
<b>CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH THALASSEMIA ĐƯỢC THỰC HIỆN NHƯ THẾ NÀO?</b> .....	37
PHÂN TÍCH NƯỚC ỐI.....	37
PHÂN TÍCH MẪU GAI NHAU.....	37
PHÂN TÍCH MÁU DÂY RÓN.....	37
QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH.....	38
XÁC ĐỊNH CÁC GEN ĐỘT BIẾN TRONG BỆNH THALASSEMIA .....	39
<b>SƠ ĐỒ SÀNG LỌC VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH THALASSEMIA</b> .....	40
<b>BỆNH THALASSEMIA ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ NHƯ THẾ NÀO?</b> .....	41
GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU.....	41
CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TRƯỚC KHI LÀM TỔ (PGD: Pre-implantation Genetic Diagnosis) ĐỂ DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ .....	41
LIỆU PHÁP GEN.....	42

<b>VIỆC ĐIỀU TRỊ BẰNG TRUYỀN MÁU CHO BỆNH NHÂN THALASSEMIA THỂ NẶNG ĐƯỢC THỰC HIỆN NHƯ THẾ NÀO?</b> .....	43
<i>KHI NÀO THÌ NÊN BẮT ĐẦU VIỆC TRUYỀN MÁU ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA?</i> .....	43
<i>VIỆC TRUYỀN MÁU ĐƯỢC ĐẢM BẢO AN TOÀN NHƯ THẾ NÀO?</i> .....	44
<i>THÀNH PHẦN NÀO CỦA MÁU ĐƯỢC TRUYỀN CHO BỆNH NHÂN?</i> .....	44
<i>CHẾ ĐỘ TRUYỀN MÁU ĐIỀU TRỊ CHO MỖI BỆNH NHÂN ĐƯỢC XÁC LẬP NHƯ THẾ NÀO?</i> .....	44
<i>VIỆC TRUYỀN MÁU ĐIỀU TRỊ CÓ GÂY RA PHẢN ỨNG GÌ KHÔNG?</i> .....	45
<b>TÌNH TRẠNG QUÁ TẢI SẮT VÀ VIỆC ĐIỀU TRỊ THẢI SẮT Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA ?</b> .....	46
<i>Ở NGƯỜI BỆNH THALASSEMIA, VÌ SAO SẮT BỊ Ứ ĐỘNG TRONG CƠ THỂ?</i> .....	47
<i>TÌNH TRẠNG Ứ ĐỘNG SẮT GÂY RA NHỮNG HẬU QUẢ GÌ Ở NGƯỜI BỆNH THALASSEMIA?</i> .....	47
<i>THUỐC THẢI SẮT DESFERRIOXAMIN (DFO) HAY DESFERAL TÁC DỤNG NHƯ THẾ NÀO?</i> .....	48
<i>KHI NÀO NÊN BẮT ĐẦU ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC THẢI SẮT?</i> .....	49
<i>THUỐC THẢI SẮT ĐƯỢC ĐƯA VÀO CƠ THỂ BẰNG CÁCH NÀO?</i> .....	49
<i>CÓ NÊN DỪNG DFO KHI MANG THAI KHÔNG?</i> .....	52
<i>KHI DỪNG THUỐC THẢI SẮT DFO CÓ THỂ XẢY RA CÁC BIẾN CHỨNG GÌ?</i> .....	52
<i>CÁC LOẠI THUỐC THẢI SẮT KHÁC</i> .....	53
<i>DEFERIPRONE (1,2 DIMETHYL-3-HYDROXYPYRID-4-ONE, L1)</i> .....	53
<i>DEFERASIROX</i> .....	54



## **GIỚI THIỆU MỤC TIÊU CỦA CHƯƠNG TRÌNH SÀNG LỌC BỆNH THIẾU MÁU TAN HUYẾT (THALASSEMIA)**

*Theo GS.TS. Nguyễn Anh Trí, Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, ở Việt Nam có khoảng 3% dân số mang gen bệnh thalassemia, tương đương 5 triệu người. Việt Nam đang là một trong những nước có tỷ lệ mắc bệnh cao trên bản đồ thalassemia thế giới. Tỷ lệ này còn lên đến 40 - 45% ở các dân tộc ít người khi vấn đề hôn nhân cận huyết vẫn còn tồn tại. Theo thống kê, cả nước hiện mới quản lý được khoảng 20.000 bệnh nhân, trung bình mỗi năm có khoảng 2.000 trẻ sinh ra bị bệnh. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đang quản lý khoảng 12.100 bệnh nhân, với 2.860 lượt điều trị nội trú/năm<sup>1</sup>*

### **MỤC TIÊU CHƯƠNG TRÌNH**

Chương trình sàng lọc bệnh thiếu máu tan huyết (thalassemia đọc là tha-lát-sê-mia) cho sản phụ trước và trong khi mang thai nhằm:

- Nâng cao trình độ của cán bộ y tế cơ sở về kiến thức, kỹ năng tư vấn cho cộng đồng về bệnh thiếu máu tan huyết.
- Thay đổi nhận thức của cộng đồng về việc dự phòng bệnh thiếu máu tan huyết
- Phát hiện sớm các cặp vợ chồng là người lành mang gen bệnh **hoặc bị bệnh** thiếu máu tan huyết
- Chẩn đoán trước sinh cho thai nhi trong trường hợp bố mẹ đều là người lành mang gen bệnh. ■

<sup>1</sup> <http://www.nihbt.org.vn/tin-hoat-dong/>

## ■ HEMOGLOBIN, THÀNH PHẦN CƠ BẢN CẤU TẠO NÊN HỒNG CẦU

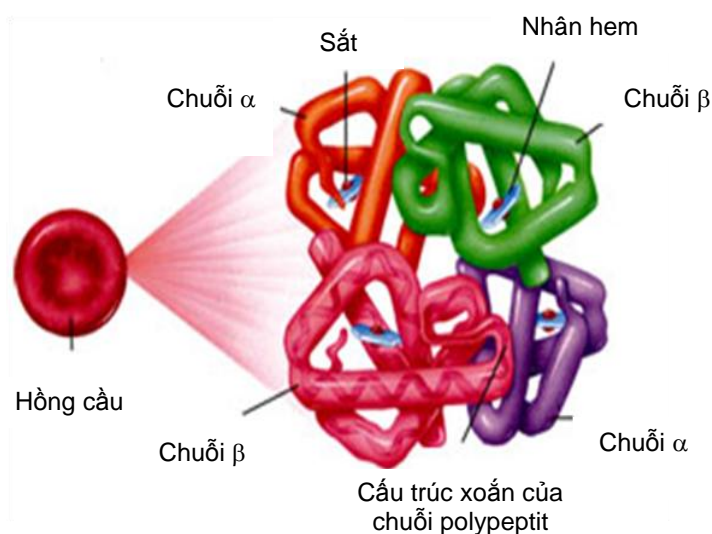
### HEMOGLOBIN (Hb) LÀ GÌ?

Hemoglobin (Hb) còn gọi là huyết sắc tố là thành phần chính của hồng cầu đảm nhiệm chức năng vận chuyển  $O_2$  từ phổi đến mô và  $CO_2$  từ mô về phổi. Mỗi hồng cầu có khoảng 300 triệu phân tử hemoglobin. Cấu tạo của hemoglobin gồm 2 thành phần là hem và globin. Nhóm hem chứa một phân tử sắt chịu trách nhiệm cho việc gắn kết với phân tử oxygen. Mỗi phân tử hemoglobin gồm 4 đơn vị, với mỗi đơn vị gồm 1 phân tử globin và 1 nhân hem.

Mỗi phân tử hemoglobin có 2 cặp chuỗi globin giống nhau từng đôi một thuộc 2 họ khác nhau, mỗi chuỗi được ký hiệu bằng ký tự Hy Lạp:



Hình 1: Hình dạng hồng cầu bình thường

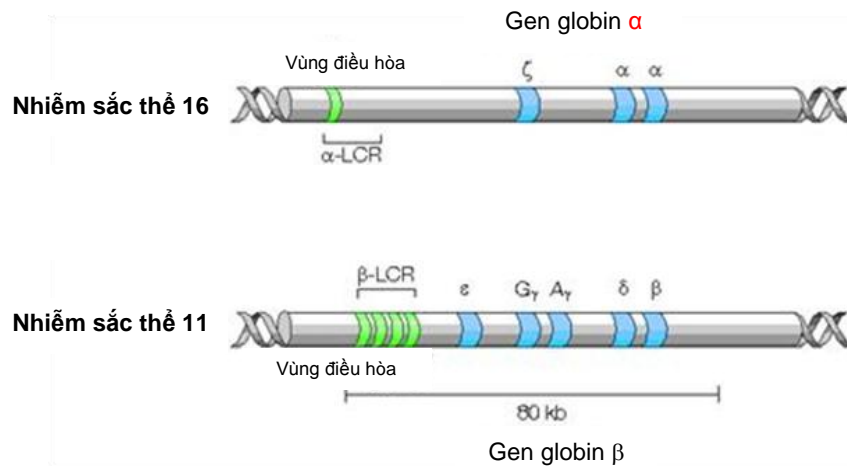


Hình 2: Cấu trúc của một phân tử hemoglobin của người trưởng thành (HbA)

- Họ  $\alpha$  (Alpha) gồm các chuỗi  $\alpha$  (Alpha) và  $\zeta$  (Zeta)
- Họ  $\beta$  gồm các chuỗi  $\epsilon$  (Epsilon),  $\gamma$  (Gamma),  $\beta$  (Beta) và  $\delta$  (Delta).
- Tùy theo từng giai đoạn phát triển của cơ thể mà hemoglobin trong hồng cầu cũng thay đổi theo từng giai đoạn.
- Hemoglobin thời kỳ phôi (khoảng 2 tháng đầu sau khi thụ thai), hemoglobin của phôi gồm các cặp chuỗi globin:  $\zeta_2\epsilon_2$ ,  $\alpha_2\epsilon_2$  và  $\zeta_2\gamma_2$
- Hemoglobin thời kỳ bào thai (từ tháng thứ 3 đến khi sinh), hemoglobin được gọi là hemoglobin F với 2 cặp globin alpha và gamma ( $\alpha_2\gamma_2$ )
- Hemoglobin sau khi sinh, được gọi là hemoglobin A với 2 cặp globin alpha và beta ( $\alpha_2\beta_2$ ) và hemoglobin A<sub>2</sub> với 2 cặp globin alpha và delta ( $\alpha_2\delta_2$ ). Hồng cầu

người bình thường có khoảng 98% hemoglobin A, 2% hemoglobin A<sub>2</sub> và rất ít hemoglobin F.

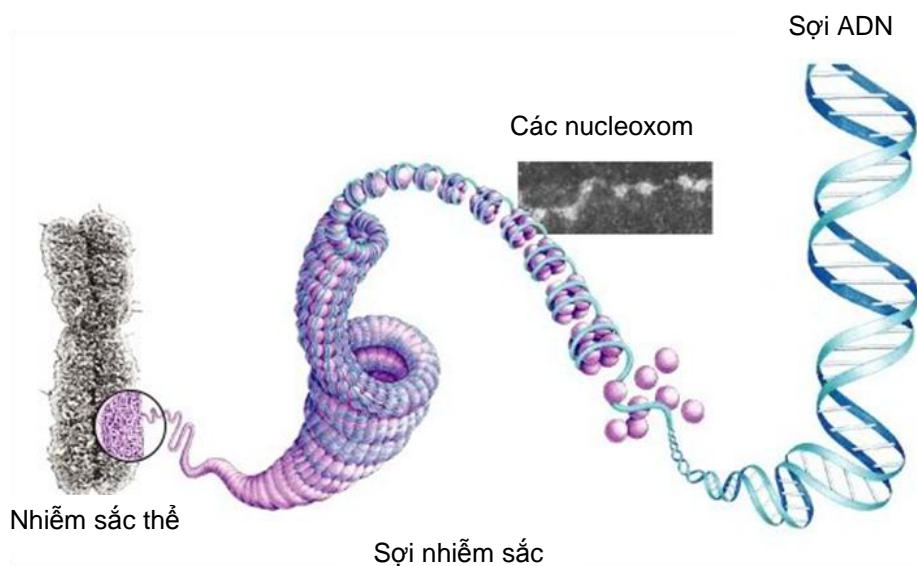
Các phân tử globin là các protein được mã hóa trên gen. Gen tổng hợp các chuỗi globin họ  $\alpha$  nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 16 và gen tổng hợp các chuỗi globin họ  $\beta$  nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 11.



Hình 3: Phân bố của các gen mã hóa cho phân tử protein globin trên nhiễm sắc thể 11 và 16

- Mỗi người bình thường sẽ có tất cả 4 gen  $\alpha$  nằm trên NST 16, mỗi người có 2 NST 16, một nhận từ bố và một nhận từ mẹ do đó trên mỗi NST 16 có 2 gen  $\alpha$ .
- Mỗi người bình thường sẽ có tất cả 2 gen  $\beta$  nằm trên NST 11, mỗi người có 2 NST 11, một nhận từ bố và một nhận từ mẹ do đó trên mỗi NST 11 có 1 gen  $\beta$ .

### Bộ nhiễm sắc thể của người như thế nào?



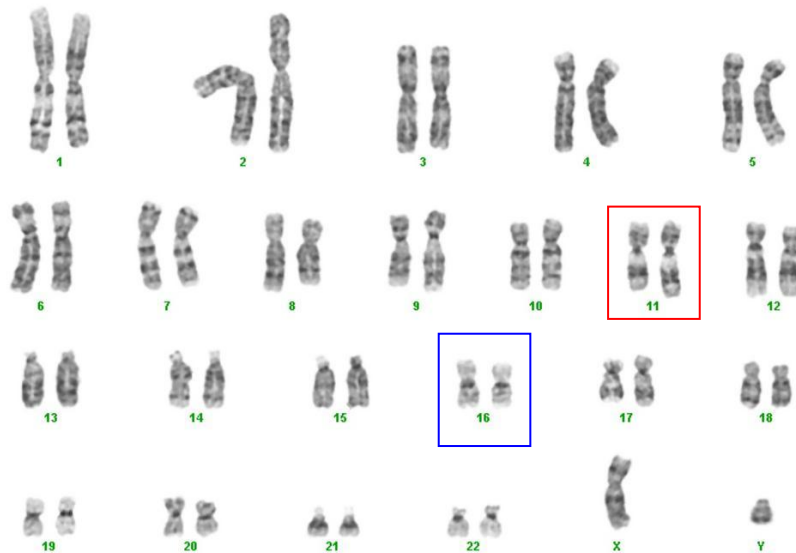
Hình 4: Cấu trúc của một nhiễm sắc thể

Các gen nằm trên phân tử ADN. Trong nhân tế bào ADN nằm trong cấu trúc của các nhiễm sắc thể. Mỗi tế bào của người mang trong nhân bộ NST lưỡng bội ( $2n$ ) với 46 NST được hình thành từ sự kết hợp giữa hai bộ NST đơn bội ( $n$ ) với 23 NST nhân từ tinh trùng và trứng qua quá trình thụ tinh. 46 NST trong bộ NST lưỡng bội gồm 23



cặp giống nhau từng đôi một, gọi là cặp NST tương đồng. Trong đó có 22 cặp giống nhau ở cả nam và nữ gọi là các NST thường và 1 cặp NST giới tính đặc trưng cho từng giới, ở người nữ cặp NST được kí hiệu là XX, ở người nam được kí hiệu là XY

Trên kết quả xét nghiệm NST (gọi là karyotype hay đôi khi còn được gọi là NST đồ) các cặp NST thường được sắp xếp theo chiều từ lớn đến nhỏ lần và được đánh số từ 1 đến 22.



Hình 5 : Bộ nhiễm sắc thể của người nam (XY) bình thường<sup>2</sup>. Cặp NST 11 nằm trong khung màu đỏ, cặp NST 16 nằm trong khung màu xanh.

Mỗi người bình thường sẽ có:

- Một cặp NST 11 với 1 NST nhận từ mẹ và 1 NST nhận từ bố, trên ADN của mỗi NST sẽ mang 1 gen  $\beta$ . Mỗi người sẽ có 2 gen  $\beta$  ( $\beta, \beta$ ) trên cặp NST 11.
- Một cặp NST 16 với 1 NST nhận từ mẹ và 1 NST nhận từ bố. Trên mỗi NST sẽ có 2 gen  $\alpha$  gọi là gen  $\alpha 1$  và  $\alpha 2$  do đó mỗi người sẽ có tất cả 4 gen alpha trên cặp NST 16.

### CÁC BỆNH XẢY RA DO BẤT THƯỜNG CỦA HEMOGLOBIN

Các đột biến xảy ra trên các gen chịu trách nhiệm mã hóa cho các phân tử protein globin của hemoglobin có thể dẫn đến các hậu quả nghiêm trọng.

- Nếu các bất thường (đột biến) của **gen tổng hợp globin làm giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi globin** sẽ gây nên bệnh thiếu máu tan huyết (thalassemia). Đột biến làm không tổng hợp được globin  $\alpha$  sẽ gây bệnh  $\alpha$  thalassemia. Đột biến làm không tổng hợp được globin  $\beta$  sẽ gây bệnh  $\beta$  thalassemia. Nhóm bệnh này phổ biến ở Việt Nam.
- Nếu các đột biến trên gen làm **thay đổi trong**



Hình 6: Hồng cầu hình liềm

<sup>2</sup> <http://www.broadinstitute.org/education/glossary/chromosome>

**cấu trúc trong chuỗi globin** sẽ gây nên các bệnh hemoglobin khác như trường hợp bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, bệnh gây ra do một axit amin trong cấu trúc của phân tử globin  $\beta$  bị thay thế làm ảnh hưởng đến chức năng và hình thái của hồng cầu, làm hồng cầu có dạng hình liềm và mất khả năng vận chuyển oxygen. Bệnh này không phổ biến ở Việt Nam.

### **BỆNH THALASSEMIA LÀ GÌ ?**

Bệnh thalassemia là một bệnh di truyền xảy ra do đột biến trong gen của các tế bào sản xuất hemoglobin, thành phần chính trong hồng cầu đảm nhiệm việc vận chuyển oxygen đi khắp nơi để nuôi cơ thể. Những đột biến này cản trở việc sản xuất hemoglobin và do đó làm cho người bệnh có ít hemoglobin và hồng cầu trong cơ thể hơn so với người bình thường gây ra tình trạng thiếu máu.

Việc phân loại bệnh thalassemia phụ thuộc vào loại gen và số lượng gen đột biến của người bệnh. Như đã giới thiệu ở trên, các phân tử hemoglobin của người bình thường (HbA) được tạo ra từ 2 phân tử globin alpha ( $\alpha$ ) và 2 phân tử globin beta ( $\beta$ ) do đó tùy theo loại gen nào bị ảnh hưởng mà người ta phân biệt thành bệnh alpha thalassemia nếu gen globin alpha bị đột biến và bệnh beta thalassemia nếu gen globin beta bị đột biến. Có nhiều loại bệnh thalassemia khác nhau, phổ biến tại Việt Nam là alpha ( $\alpha$ ) thalassemia và beta ( $\beta$ ) thalassemia.

Vì đây là bệnh do đột biến gen, nên bệnh sẽ được truyền từ cha mẹ sang con cái. Bệnh thalassemia được **di truyền theo kiểu gen lặn trên nhiễm sắc thể thường** qua các thế hệ. ■

- Mỗi người bình thường sẽ có tất cả 4 gen  $\alpha$  nằm trên 2 NST 16 và 2 gen  $\beta$  nằm trên 2 NST 11.
- Hồng cầu người bình thường có khoảng 98% hemoglobin A ( $\alpha_2\beta_2$ ), 2% hemoglobin A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) và rất ít hemoglobin F ( $\alpha_2\gamma_2$ ).
- Có nhiều loại bệnh thalassemia khác nhau, phổ biến tại Việt Nam là  $\alpha$  thalassemia (do gen  $\alpha$  bị đột biến mất chức năng) và  $\beta$  thalassemia (do gen  $\beta$  bị đột biến mất chức năng).
- Bệnh thalassemia được di truyền theo kiểu gen lặn trên nhiễm sắc thể thường

## ■ NGƯỜI MẮC BỆNH THALASSEMIA CÓ THỂ BỊ CÁC BIẾN CHỨNG NÀO?

Người mắc bệnh thalassemia, có thể đối mặt với các biến chứng sau đây:

### Ứ đọng sắt

Người mắc bệnh thalassemia sẽ bị ứ đọng rất nhiều sắt ở trong cơ thể, lượng sắt này được tạo ra là do chính bản thân tính chất của bệnh hoặc do phải truyền máu thường xuyên. Như đã biết, hemoglobin của hồng cầu có chứa các nguyên tử sắt trong nhóm hem, mỗi phân tử hemoglobin sẽ có 4 nhân hem với 4 phân tử sắt. Khi hồng cầu bình thường (được đưa vào do truyền máu điều trị) già đi hoặc hồng cầu có hemoglobin bất thường của bệnh nhân bị phá hủy sẽ thải ra một lượng sắt lớn dần dần ứ đọng trong các cơ quan đặc biệt là ở gan và tim gây ra các hậu quả nghiêm trọng.

### Nhiễm trùng

Bệnh nhân thalassemia thường bị tăng nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng, đặc biệt ở những bệnh nhân đã bị cắt lách do lách có một vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch, giúp cơ thể chống lại các loại bệnh nhiễm trùng.

### Biến dạng xương



Hình 7: Biến dạng xương sọ mặt ở bệnh nhân thalassemia thể nặng<sup>3</sup>

Ở bệnh nhân mắc thalassemia thể nặng, do hồng cầu mang hemoglobin bất thường bị phá hủy nhiều làm cho tủy xương, là một cơ quan tạo máu phải làm việc quá sức để tăng cường sản xuất hồng cầu để bù cho lượng hồng cầu bị phá hủy do đó làm tăng sản tủy xương làm xương bị biến dạng, trở nên xốp và dễ gãy. Các xương dẹt như

<sup>3</sup> <http://alobacsi.vn/tin-y-te/benh-tan-mau-bam-sinh-thalassemia-noi-am-anh-suot-cuoc-doi-a20130306105250322c308.htm>



xương sọ mặt bị biến dạng rất rõ. Do đó có thể thấy ở những trẻ bị thalassemia nặng có khuôn mặt khá giống nhau với trán bị gồ lên, mũi tẹt, xương hàm trên nhô ra do tăng sản tủy xương.

### **Lách lớn**

Lách vừa có vai trò lọc máu và loại bỏ những tế bào bất thường như những hồng cầu già và hồng cầu bất thường, khởi động và kiểm soát các đáp ứng miễn dịch của cơ thể bằng cách sản xuất các kháng thể, các chất có vai trò kêu gọi quá trình thực bào, ngoài ra lách còn là kho dự trữ hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu để sẵn sàng phóng thích vào hệ tuần hoàn khi có yêu cầu của cơ thể. Trong bệnh thalassemia do lách phải làm việc quá sức để phá hủy một lượng lớn hồng cầu có hemoglobin bất thường nên bị to ra. Lách càng lớn càng làm cho thiếu máu trầm trọng hơn, làm giảm tuổi thọ của các hồng cầu bình thường được truyền cho bệnh nhân thalassemia để điều trị và tăng nguy cơ bị nhiễm trùng.

Trường hợp lách bị lớn quá mức bệnh nhân thalassemia cần được phẫu thuật cắt lách để làm giảm thiểu hậu quả bất lợi gây ra do cường lách<sup>4</sup>.



Hình 8: Lách lớn ở một trẻ mắc bệnh thalassemia thể nặng<sup>5</sup>

### **Chậm phát triển**

Do bị thiếu máu nên làm chậm quá trình phát triển của trẻ. Quá trình dậy thì cũng trễ hơn ở những thiếu niên bị thalassemia.

### **Các bệnh lý của tim**

Bệnh nhân mắc thalassemia thể nặng có thể bị các biến chứng ở tim, đây cũng là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong ở những bệnh nhân này. Nguyên nhân chủ yếu liên quan đến việc ứ đọng quá mức sắt ở trong cơ tim dẫn đến suy tim xung huyết và loạn nhịp tim. ■

<sup>4</sup> Cắt lách lợi và hại <http://phauthuatbung.com/ProductDetail.aspx?ID=12245&CatID=3776&Lang=VI>

<sup>5</sup> [https://lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=splenomegaly&lang=1](https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=splenomegaly&lang=1)

## ■ BỆNH THALASSEMIA PHÂN BỐ TRÊN THẾ GIỚI NHƯ THẾ NÀO?

Bệnh thalassaemia ban đầu được cho là chỉ giới hạn trong khu vực Địa Trung Hải, ở các nước như Hy Lạp, Ý và Cộng hòa Síp do đó bệnh được đặt tên là bệnh thiếu máu Địa Trung Hải hoặc thalassemia ( trong tiếng Hy Lạp chữ **thalassa** có nghĩa là biển hoặc biển Địa Trung Hải và **aemia** có nghĩa là thiếu máu ). Sau đó bệnh này cũng được thấy phổ biến trong các vùng lãnh thổ có dịch sốt rét lưu hành.



Hình 9: Các quốc gia vùng Địa Trung Hải<sup>6</sup>

Bệnh sốt rét gây ra bởi ký sinh trùng sốt rét là một bệnh hết sức nguy hiểm. Ký sinh trùng chủ yếu tấn công vào các hồng cầu. Các nhà khoa học tin rằng để có thể tồn tại ở những vùng có dịch sốt rét lưu hành, qua quá trình chọn lọc, những cá thể mang một số dạng đột biến trên ADN đã giúp hồng cầu chống đỡ với bệnh sốt rét tốt hơn. Trong số các đột biến đó có các đột biến liên quan đến các gen gây bệnh thalassemia. Do đó tại những vùng sốt rét tỷ lệ người không mang gen đột biến giảm xuống do sốt rét trong khi đó những người lành mang gen đột biến của hemoglobin trong đó các bệnh thalassemia có nhiều cơ hội để sống sót hơn. Hiện nay mặc dù bệnh sốt rét đã được kiểm soát ở nhiều nơi trên thế giới nhưng việc giám sát và ngăn chặn bệnh thalassemia vẫn còn là một thách thức rất lớn. Ngoài ra cùng với việc di dân và hôn nhân giữa các dân tộc khác nhau cũng làm cho bệnh thalassemia hiện có ở khắp các quốc gia trên thế giới và trở thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng.

Ngoài khu vực Địa Trung Hải, thalassemia được thấy ở Châu Phi, Châu Mỹ, Châu Á. Cộng hòa Maldives (một quốc đảo ở Ấn độ dương) là nước có tỷ lệ người lành mang gen rất cao (18% dân số), tỷ lệ này ước khoảng 16% ở đảo Síp, khoảng 1% dân số Thái lan, khoảng từ 3 - 8 % dân số Bănglăđét, Trung quốc, Ấn độ, Malaxia và Pakistan.

<sup>6</sup> <http://www.thanhnien.com.vn/pages/20120212/>

Trong một báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới cho thấy<sup>7</sup>:

- Khoảng 7% dân số thế giới là người lành mang gen bệnh của hemoglobin.
- Những người lành mang gen bệnh của hemoglobin có sức khỏe hoàn toàn bình thường.
- Trung bình có khoảng từ 300.000 đến 500.000 trẻ sinh ra hằng năm mắc một trong số các bệnh lý nghiêm trọng của hemoglobin.
- Khoảng 80% số trẻ mắc bệnh được sinh ra ở những quốc gia có thu nhập thấp và trung bình.
- Khoảng 50.000 đến 100.000 trẻ mắc bệnh beta thalassemia thể nặng chết hằng năm ở những quốc gia có thu nhập thấp và trung bình.

Tại Việt Nam theo GS.TS. Nguyễn Anh Trí, Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, ở Việt Nam có khoảng 3% dân số mang gen bệnh. Việt Nam đang là một trong những nước có tỷ lệ mắc bệnh cao trên bản đồ Thalassemia thế giới. Theo thống kê, cả nước hiện mới quản lý được khoảng 20.000 bệnh nhân, trung bình mỗi năm có khoảng 2.000 trẻ sinh ra bị bệnh. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đang quản lý khoảng 12.100 bệnh nhân, với 2.860 lượt điều trị nội trú/năm<sup>8</sup>



*Hình 10: Bệnh nhân Thalassemia đang điều trị truyền máu, thải sắt tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương<sup>9</sup>*

<sup>7</sup> World Bank 2006, report of a joint WHO-March of Dimes meeting 2006

<sup>8</sup> <http://www.nihbt.org.vn/tin-hoat-dong/>

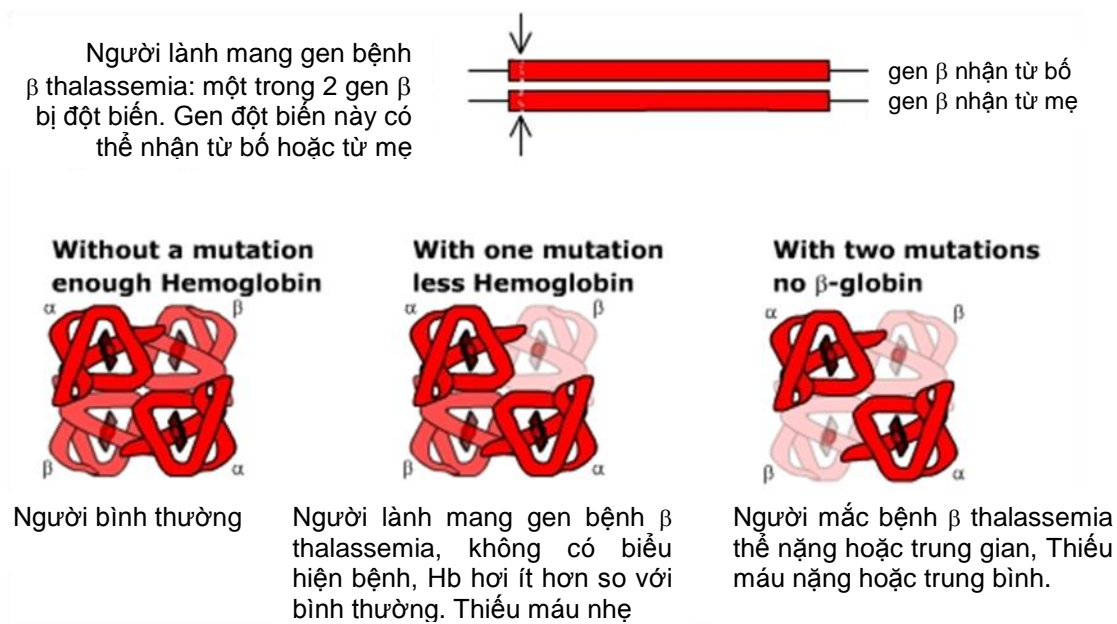
<sup>9</sup> <http://thalassemia.vn/tin-tuc/benh-thalassemia/Noi-dau-benh-nhan-huyet-tan-di-truyen-3790.aspx>

## ■ BỆNH BETA THALASSEMIA

Bệnh  $\beta$  thalassemia xảy ra do đột biến mất chức năng của gen mã hóa cho việc tổng hợp protein globin beta trên NST 11 làm phân tử globin  $\beta$  không được tổng hợp.

### GEN ĐỘT BIẾN NÀO GÂY BỆNH BETA THALASSEMIA?

Như đã trình bày ở phần trên, hemoglobin bình thường (HbA) được cấu trúc từ các protein globin do 2 gen beta globin trên NST 11 và 4 gen alpha globin trên NST 16 mã hóa với mỗi phân tử hemoglobin gồm có 2 chuỗi globin alpha ( $\alpha$ ) và 2 chuỗi globin beta ( $\beta$ ) ký hiệu là  $\alpha_2\beta_2$ .



Hình 11: Mối liên quan giữa đột biến gen beta globin và bệnh thalassemia<sup>10</sup>

- Trong trường hợp người mang một trong hai gen globin  $\beta$  trên cặp NST 11 bị đột biến không hoạt động sẽ được gọi là người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassemia.
- Trường hợp người cả hai gen globin  $\beta$  trên cặp NST 11 đều không hoạt động sẽ có biểu hiện của bệnh beta thalassemia thể nặng hoặc trung gian (beta thalassemia major / intermedia). Bệnh này còn được gọi là bệnh thiếu máu Địa Trung Hải<sup>11</sup> (Mediterranean Anaemia), thiếu máu Cooley<sup>12</sup> (Cooley's Anaemia).

### THỂ NÀO LÀ NGƯỜI LÀNH MANG GEN BỆNH $\beta$ THALASSEMIA?

Người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassemia là người chỉ có một trong số hai gen globin  $\beta$  bị đột biến. Người này hoàn toàn không có các triệu chứng gì trên lâm sàng, không

<sup>10</sup> <http://www.hbpinform.com/en/mainframe/id/beta.htm>

<sup>11</sup> Bệnh được gọi là thiếu máu Địa Trung Hải do được gặp phổ biến ở người Ý, người gốc Hy Lạp đến từ vùng Địa Trung Hải

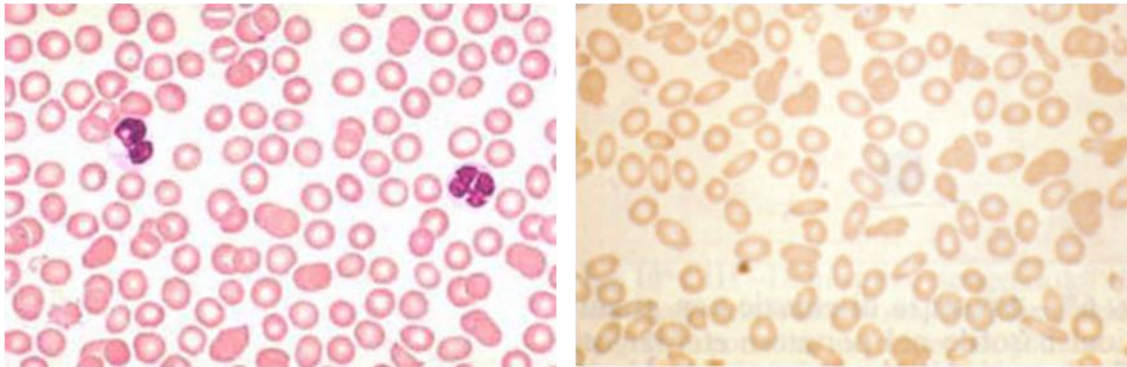
<sup>12</sup> Cooley là tên của bác sĩ đầu tiên mô tả bệnh này năm 1925



cần phải điều trị hay theo dõi về mặt y tế. **Người lành mang gen bệnh beta thalassemia có cuộc sống không khác gì so với người bình thường** trừ một số trường hợp đặc biệt.

Tuy nhiên do 1 gen globin  $\beta$  bị đột biến mất chức năng nên lượng hemoglobin được tổng hợp hơi ít hơn so với người bình thường. Ở những người này hồng cầu hơi nhỏ hơn và nhạt hơn so với hồng cầu của người bình thường.

Người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassemia (carriers of  $\beta$ -thalassaemia) còn được gọi là người dị hợp tử  $\beta$  thalassemia (heterozygous for  $\beta$ -thalassaemia), người mắc  $\beta$  thalassemia thể nhẹ ( $\beta$ -thalassaemia minor).



(a)

(b)

Hình 12 : (a) Hồng cầu bình thường dưới kính hiển vi<sup>13</sup>; (b) Hồng cầu ở người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassemia<sup>14</sup>

### **BỆNH BETA THALASSEMIA ĐƯỢC DI TRUYỀN NHƯ THẾ NÀO?**

- Người có Hb bình thường (HbA) gồm 2 phân tử globin  $\alpha$  và hai globin  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ) do có 2 gen beta globin và 4 gen alpha globin hoạt động bình thường.
- Người lành mang gen bệnh beta thalassemia sẽ chỉ có một gen globin  $\beta$  bình thường còn gen globin  $\beta$  thứ hai không hoạt động.
- Người mắc bệnh  $\beta$  thalassemia thể nặng hoặc trung gian sẽ có cả hai gen globin  $\beta$  đều không hoạt động.

Dưới đây chúng ta lần lượt xem xét các khả năng kết hôn của hai bố mẹ mang các kiểu gen khác nhau liên quan đến bệnh  $\beta$  thalassemia:

#### **Trường hợp 1: Một trong hai bố mẹ có hai gen globin $\beta$ bình thường, người kia là người lành mang gen bệnh $\beta$ thalassemia**

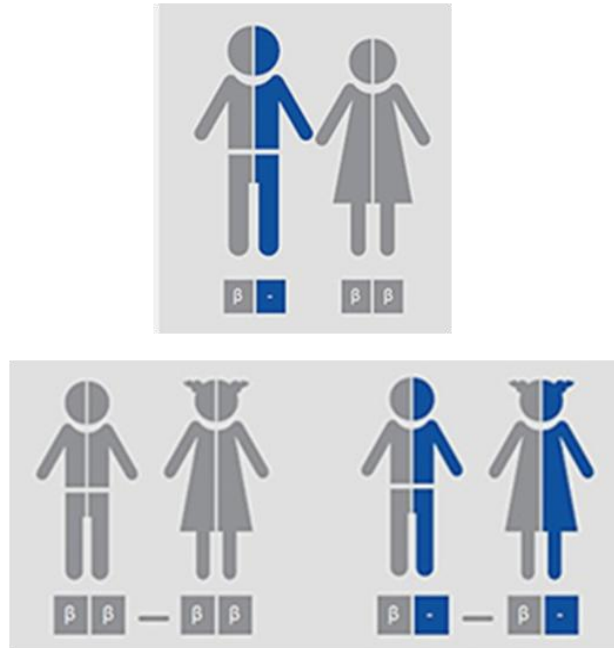
Nếu bố (hoặc mẹ) có hai gen globin  $\beta$  bình thường ( $\beta,\beta$ ), người kia là người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassemia ( $\beta,-$ ), mỗi người con của họ sẽ có khả năng:

- 50% hoàn toàn bình thường với 2 gen globin  $\beta$  đều bình thường ( $\beta,\beta$ ), một nằm trên NST 11 nhận từ mẹ và 1 nằm trên NST 11 nhận từ bố.

<sup>13</sup> <http://www.thalassaemia.org.cy/about-haemoglobin-disorders/beta-thalassaemia.shtml>

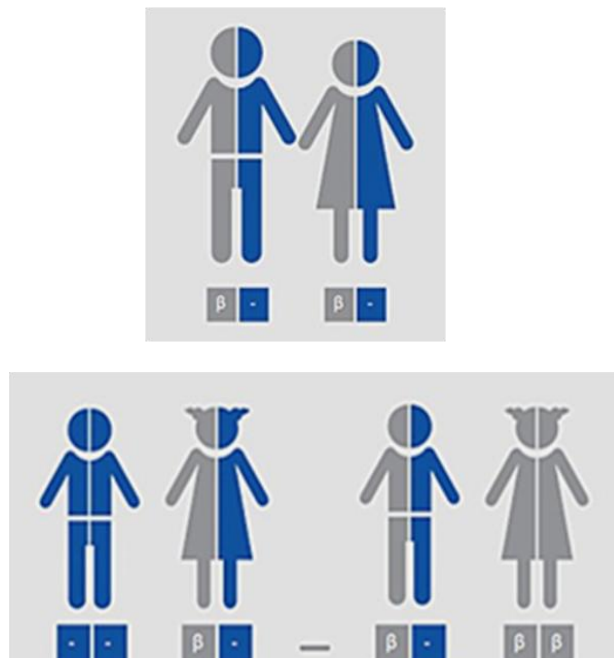
<sup>14</sup> <http://www.thalassaemia.org.cy/about-haemoglobin-disorders/beta-thalassaemia/inheritance-of-beta-thalassaemias.shtml>

- 50% là người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassemia, với 1 gen đột biến beta globin nhận từ bố và 1 gen bình thường beta globin nhận từ mẹ (hoặc ngược lại) ( $\beta,-$ ).



Hình 13: Bố là người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalssemia ( $\beta,-$ ); mẹ mang hai gen globin  $\beta$  bình thường ( $\beta,\beta$ ), 50% con bình thường không mang gen đột biến ( $\beta,\beta$ ); 50% con là người lành mang gen bệnh thalassemia ( $\beta,-$ )

**Trường hợp 2: Cả hai bố mẹ đều người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalssemia ( $\beta,-$ )**



Hình 14: Bố và mẹ đều là người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalssemia ( $\beta,-$ ); 25% con mắc bệnh  $\beta$  thalssemia thể nặng hoặc trung gian ( $-, -$ ); 50% con là người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalssemia ( $\beta,-$ ); 25% con bình thường không mang gen đột biến ( $\beta,\beta$ )

Nếu cả hai bố mẹ đều là người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassemia (mang một gen globin  $\beta$  bình thường và một gen globin  $\beta$  đột biến) ( $\beta,-$ ), mỗi người con của họ sẽ có khả năng:

- 25% hoàn toàn bình thường với 2 gen globin  $\beta$  bình thường ( $\beta,\beta$ ), một nằm trên NST 11 nhận từ mẹ và 1 nằm trên NST 11 nhận từ bố.
- 50% là người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassemia, với 1 gen đột biến beta globin nhận từ bố và 1 gen bình thường beta globin nhận từ mẹ (hoặc ngược lại) ( $\beta,-$ )
- 25% nhận cả hai gen globin  $\beta$  đột biến, một nhận từ mẹ và một nhận từ bố ( $--$ ) người bệnh có biểu hiện bệnh  $\beta$  thalassemia thể nặng hoặc trung bình.

### **TRẺ MẮC BỆNH $\beta$ THALASSEMIA THỂ NẶNG HOẶC TRUNG GIAN SẼ CÓ BIỂU HIỆN NHƯ THỂ NÀO?**

Trẻ dù mắc bệnh  $\beta$  thalassemia thể nặng hoặc trung gian nhưng khi mới sinh vẫn hoàn toàn không có biểu hiện gì của bệnh trên lâm sàng và ngay cả khi xét nghiệm cũng khó chẩn đoán được bệnh. Tuy nhiên trong giai đoạn này nếu xét nghiệm máu thấy có sự có mặt của các Hb bất thường sẽ có giá trị chẩn đoán.

Trong hầu hết các trường hợp, trẻ bị bệnh thalassemia thể nặng có thể được chẩn đoán trong vài tháng đầu tiên và trước khi trẻ được 2 tuổi. Trường hợp trẻ mắc  $\beta$  thalassemia thể trung gian, biểu hiện bệnh sẽ nhẹ hơn trên lâm sàng so với thể nặng và có thể không được chẩn đoán trong một thời gian dài.

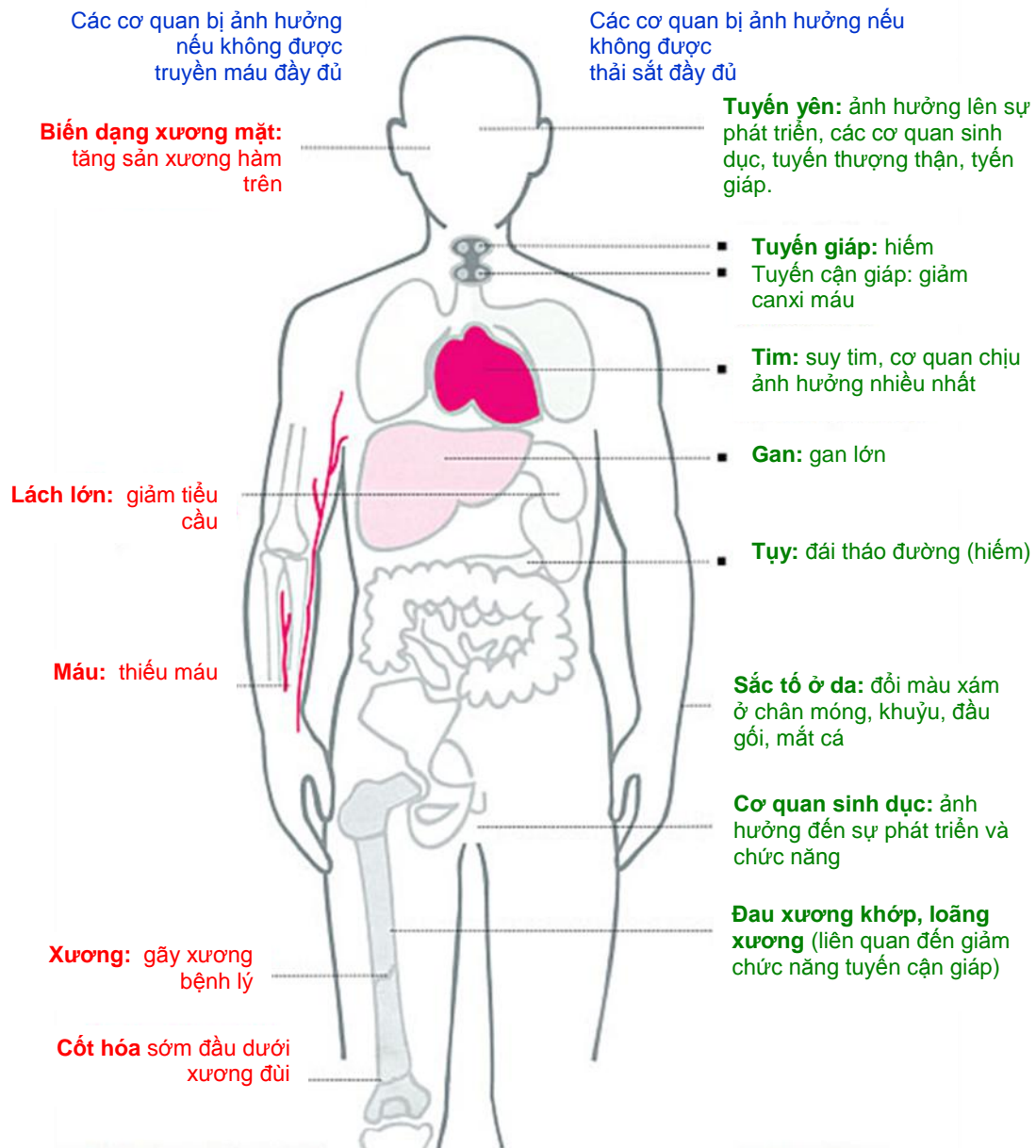


Hình 15: Một bệnh nhi 8 tuổi mắc bệnh  $\beta$  thalassemia, trẻ chậm lớn, xương mặt biến dạng<sup>15</sup>

**Người mắc bệnh  $\beta$  thalassemia thể nặng**, dạng nặng nhất của bệnh  $\beta$  thalassemia, không thể sản xuất ra hemoglobin bình thường (HbA) do đó không thể tạo ra các hồng cầu bình thường. Ở những người này, hồng cầu chứa ít hemoglobin hơn so với bình thường dẫn đến tình trạng thiếu máu nghiêm trọng. Tuy nhiên ở trẻ nhỏ mắc

<sup>15</sup> <http://afamily.vn/suc-khoe/kham-suc-khoe-truoc-hon-nhan-trai-tim-xin-hay-de-tren-dau-20120317043643531.chn>

$\beta$  thalassemia thể nặng, tình trạng thiếu máu chỉ bắt đầu biểu hiện từ khi trẻ được khoảng từ 3 tháng đến 1 năm tuổi. Nếu không được điều trị đầy đủ những trẻ này có chất lượng cuộc sống rất kém và chết sớm. Việc trị liệu chính cho những trẻ này là **truyền máu** và **thải sắt ứ đọng** ra khỏi cơ thể.



Hình 16: Tóm tắt những biến chứng có thể xảy ra nếu trẻ mắc  $\beta$  thalassemia thể nặng không được điều trị

**Những bệnh nhân mắc bệnh  $\beta$  thalassemia thể trung gian**, có biểu hiện bệnh nhẹ hơn do đó thường chỉ cần quản lý sức khỏe chặt chẽ mà không cần phải được truyền máu, ít nhất là trong những năm đầu của đời sống mặc dù họ vẫn có thể có biểu hiện thiếu máu khá nghiêm trọng. Tuy nhiên khi trẻ càng lớn, tình trạng thiếu máu có thể diễn tiến nặng nề hơn, đến lúc đó trẻ cần phải được truyền máu thường xuyên hơn và phối hợp cùng với các biện pháp điều trị khác trong tuổi thiếu niên và khi trưởng thành.



Trẻ mắc bệnh  $\beta$  thalassemia thể nặng phải chịu đựng nhiều biến chứng trong quá trình phát triển, những biến chứng này đến từ chính đặc điểm bệnh sinh của bệnh như lách lớn, biến dạng xương, bất thường về nội tiết, các vấn đề về tim, gan v.v... và do các tác dụng phụ trong quá trình điều trị vì vậy trẻ cần được theo dõi một cách cẩn thận.

Biện pháp điều trị chính cho trẻ mắc bệnh  $\beta$  thalassemia thể nặng là **truyền máu** và **thải sắt** để làm giảm sắt trong cơ thể.



Hình 17: (a) Biến dạng xương mặt<sup>16</sup> nhìn thẳng và nghiêng; (b) bụng lớn do lách lớn<sup>17</sup>

### **NGƯỜI MẮC BỆNH THALASSEMIA VÀ GIA ĐÌNH PHẢI GÁNH CHỊU NHỮNG GÁNH NẶNG VỀ TINH THẦN NHƯ THẾ NÀO?**

Giống như các căn bệnh mãn tính khác, bệnh nhân  $\beta$  và  $\alpha$  thalassemia thể nặng phải đối mặt với những thách thức đáng kể trong suốt cuộc đời. Sự mất cân xứng giữa nhu cầu điều trị và khả năng tài chính của gia đình, chi phí điều trị cao, sự thiếu nhận thức của cộng đồng, những trở ngại về dịch vụ y tế v.v... sẽ làm cho bệnh nhân, gia đình của bệnh nhân gặp rất nhiều khó khăn trong nỗ lực đối phó với bệnh tật. Ở các thời điểm khác nhau trong cuộc sống, bệnh nhân có thể trải nghiệm rất nhiều cảm xúc như:

- Thất vọng
- Đau buồn
- Đối địch
- Trầm cảm
- Lo lắng
- Sợ chết
- Thiếu tự tin
- Cảm giác bị cô lập
- Tức giận
- Cảm thấy bất lực
- Có cảm giác không được yêu thương
- Nghi ngờ
- Cảm giác được bảo bọc quá mức v.v...

Mặt khác, bệnh nhân cũng có thể có những trải nghiệm tích cực như sự can đảm đối phó với bệnh tật. Cảm giác đương đầu với thử thách, khả năng chịu đựng bệnh tật giúp họ trưởng thành hơn và kiên nhẫn hơn.

Những hiểu biết về các cảm xúc của người bệnh sẽ giúp nhân viên y tế thông cảm và chia sẻ với bệnh nhân và gia đình trong quá trình giao tiếp, tư vấn và điều trị.

<sup>16</sup> <http://duocanbinh.vn/db1185-tan-mau-bam-sinh-benh-thieu-mau-nhung-thua-sat>

<sup>17</sup> [http://period8sts1112.blogspot.com/2011\\_12\\_01\\_archive.html](http://period8sts1112.blogspot.com/2011_12_01_archive.html)

## **CÒN CÓ CÁC DẠNG THALASSEMIA VÀ BẤT THƯỜNG HEMOGLOBIN NÀO KHÁC LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘT BIẾN GEN GLOBIN $\beta$ NỮA KHÔNG?**

### **Dạng $\delta\beta$ -thalassaemia<sup>18</sup>**

Giống như người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassaemia, người mang gen đột biến  $\delta\beta$ -thalassaemia **hoàn toàn bình thường và không cần điều trị**. Người mang gen bệnh sẽ giảm tổng hợp các chuỗi globin  $\beta$  và  $\delta$  (delta) và thay vào đó bằng gia tăng tổng hợp chuỗi globin  $\gamma$  (gamma). Điều này có nghĩa là sẽ có nhiều hemoglobin của phôi (HbF) được tổng hợp ở người mang gen đột biến và nhờ đó mức độ biểu hiện của bệnh  $\delta\beta$ -thalassaemia cũng nhẹ hơn so với bệnh  $\beta$  thalassaemia. Tuy nhiên bệnh này hiếm gặp.

Trong trường hợp trẻ nhận một gen đột biến  $\delta$  và một gen đột biến  $\beta$  từ mẹ và thêm một gen đột biến  $\delta$  và một gen đột biến  $\beta$  như vậy nữa từ bố ( $\delta\beta, \delta\beta$ ), trẻ sẽ bị thiếu máu tương tự như trường hợp  $\beta$  thalassaemia thể trung gian.

Nếu trẻ nhận một gen đột biến  $\delta$  và một gen đột biến  $\beta$  từ bố (hoặc mẹ) và 1 gen đột biến  $\beta$  từ mẹ (hoặc bố) khi đó trẻ ( $\delta\beta, -$ ) sẽ có biểu hiện thiếu máu như trong trường hợp bệnh  $\beta$  thalassaemia thể nặng.

### **Hemoglobin E (HbE)<sup>19</sup>**

Hemoglobin E là một trong những biến dị phổ biến nhất của hemoglobin, đặc biệt ở vùng Đông Nam Á. Hemoglobin E do một đột biến trên gen  $\beta$  làm cho protein globin  $\beta$  của hemoglobin bị thay đổi 1 axit amin trong cấu trúc. Giống như trường hợp người lành mang gen bệnh  $\beta$  thalassaemia, người chỉ mang một gen đột biến HbE ( $HbE, \beta$ ) hoàn toàn bình thường và không cần điều trị. Trẻ nhận 2 gen đột biến HbE, một từ bố và một từ mẹ ( $HbE/HbE$ ) có tình trạng thiếu máu nhẹ tuy nhiên thường không cần điều trị.

Bệnh chỉ trở nên nghiêm trọng khi trẻ nhận một gen đột biến HbE từ bố (hoặc mẹ) và một gen đột biến  $\beta$  từ mẹ (hoặc bố) ( $HbE, -$ ) sẽ gây ra bệnh  $HbE/\beta$  thalassaemia khá nghiêm trọng với biểu hiện lâm sàng tương tự trường hợp bệnh  $\beta$  thalassaemia thể trung gian nhưng đôi khi cũng thấy bệnh biểu hiện nghiêm trọng như trong trường hợp thể nặng.

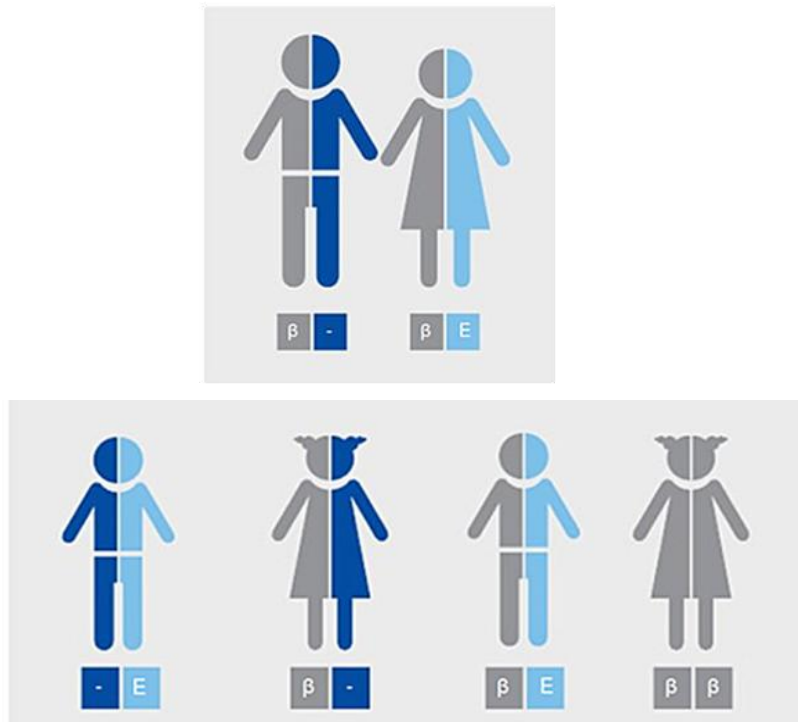
Hình dưới đây minh họa trường hợp người bố là người lành mang gen đột biến  $\beta$  ( $\beta, -$ ) và mẹ là người lành mang gen đột biến HbE ( $HbE, \beta$ ).

Trong mỗi lần sinh con của họ có:

- 25% khả năng mắc bệnh  $HbE/\beta$  thalassaemia ( $HbE, -$ )
- 25% khả năng sinh con hoàn toàn không mang gen đột biến ( $\beta, \beta$ )
- 25% là người lành mang gen đột biến HbE ( $HbE, \beta$ )
- 25% là người lành mang gen đột biến  $\beta$  ( $\beta, -$ )

<sup>18</sup> <http://www.enerca.org/anaemias/55/delta-beta-thalassaemia>

<sup>19</sup> <http://www.thalassaemia.org.cy/about-haemoglobin-disorders/beta-thalassaemia/other-forms-of-thalassaemia.shtml>



Hình 18: Trường hợp người bố là người lành mang gen đột biến  $\beta$  ( $\beta,-$ ) và mẹ là người lành mang gen đột biến HbE ( $HbE,\beta$ )

### Các bất thường khác của globin $\beta$

Một số các dạng bất thường khác của hemoglobin người bình thường (HbA) đã được xác định, những dạng này còn được gọi là "các biến dị trong cấu trúc của hemoglobin", những dạng biến dị này đều dẫn đến kết quả là làm thay đổi cấu trúc của hồng cầu và gây ra những bệnh cảnh lâm sàng khác nhau.

Những biến dị của Hb này gồm có:

Hemoglobin S: gây bệnh hồng cầu hình liềm (HbS), hemoglobin C (HbC), hemoglobin D (HbD) và hemoglobin Lepore (Hb Lepore).

Các trường hợp trên được di truyền qua các thế hệ trong một gia đình theo cách tương tự như bệnh  $\beta$  thalassemia. Tuy nhiên chỉ những người nhận cả hai Hb Lepore (**Hb Lepore/Hb Lepore**) hoặc cả hai HbS (**HbS/HbS**) từ cả bố và mẹ mới có các biểu hiện bệnh lý nghiêm trọng và cần được chăm sóc y tế.

Các trường hợp nhận hai gen đột biến HbC, hoặc HbD từ cả bố và mẹ đều không có biểu hiện đáng kể của bệnh trên lâm sàng và không cần được chăm sóc đặc biệt về mặt y tế. Tuy nhiên nếu một người nhận được một gen đột biến beta globin từ bố (hoặc mẹ) và một gen đột biến Hb (**Hb Lepore hoặc HbS**) từ mẹ (hoặc bố) sẽ dẫn đến hình thành một "phức hệ" bệnh lý hemoglobin như (**Hb Lepore/ $\beta$  thalassemia; HbS/ $\beta$  thalassemia**) có biểu hiện bệnh lý nghiêm trọng như trong trường hợp bệnh beta thalassemia thể nặng hoặc trung gian hoặc tương tự như bệnh hồng cầu hình liềm. ■

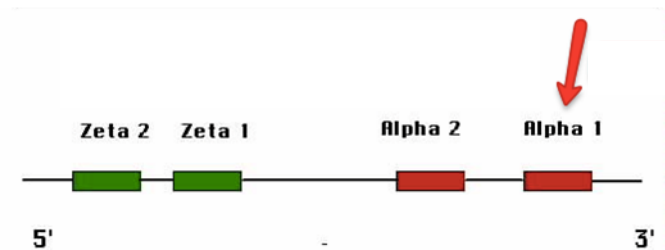
## ■ BỆNH ALPHA THALASSEMIA

Bệnh  $\alpha$  thalassemia xảy ra khi tế bào máu giảm hoặc mất khả năng tổng hợp globin  $\alpha$  của hemoglobin.

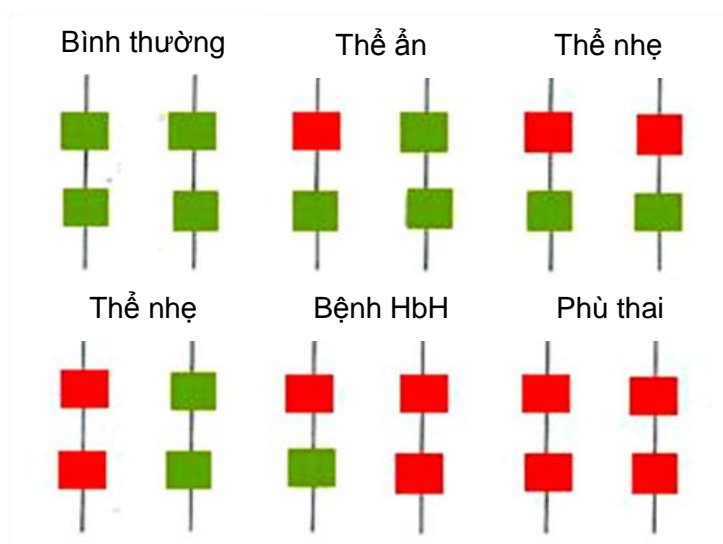
### CÁC GEN LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH ALPHA ( $\alpha$ ) THALASSEMIA

#### Gen nào chịu trách nhiệm cho bệnh $\alpha$ thalassemia và gen này nằm ở đâu?

Bệnh alpha thalassemia xảy ra do đột biến của gen globin  $\alpha$  nằm trên cặp NST 16, gen này chịu trách nhiệm mang thông tin cho việc tổng hợp phân tử prôtein globin  $\alpha$  trong cấu trúc của hemoglobin có trong hồng cầu. Mỗi người bình thường có 4 gen  $\alpha$ , trên mỗi NST 16 mang 2 gen  $\alpha$  gọi là alpha 1 và alpha 2. Trong bệnh  $\alpha$  thalassemia, gen globin  $\alpha$  bị đột biến làm giảm hoặc mất khả năng tổng hợp globin  $\alpha$  của hemoglobin. Tùy theo số lượng gen globin  $\alpha$  bị đột biến mà bệnh  $\alpha$  thalassemia biểu hiện ở các mức độ khác nhau.



Hình 19: Gen *hemoglobin A1* ( $\alpha 1$ ) và *hemoglobin A2* ( $\alpha 2$ ) trên nhiễm sắc thể 16<sup>20</sup>



Hình 20: Các trường hợp đột biến từ 1 đến 4 gen  $\alpha$  (màu đỏ) trên cặp nhiễm sắc thể 16<sup>21</sup>

<sup>20</sup> <https://sjhsr.com/November+2012>

<sup>21</sup> <http://www.perthhaematology.com.au/thal.htm>

## Mối liên quan giữa số gen đột biến globin $\alpha$ với mức độ biểu hiện của bệnh $\alpha$ thalassemia ?

Các mức độ biểu hiện và các thể bệnh  $\alpha$  thalassemia phụ thuộc vào bao nhiêu gen trong số 4 gen alpha bị đột biến. Nếu bạn nhận được:

- **Bốn gen globin  $\alpha$  bình thường:** cơ thể tổng hợp hemoglobin bình thường (HbA), người bình thường.
- **Một gen globin  $\alpha$  đột biến:** Trường hợp này được gọi là **thalassemia thể ẩn**, người mang 1 gen đột biến được gọi là **người lành mang gen bệnh  $\alpha$  thalassemia** (alpha thalassemia silent carrier) (**ký hiệu  $\alpha^+$ - thalassemia**). Người mang gen sẽ không hề có biểu hiện hoặc triệu chứng gì của bệnh thiếu máu. Tuy nhiên họ có thể truyền gen bệnh sang cho con của mình.
- **Hai gen globin  $\alpha$  đột biến:** Trường hợp này sẽ gồm hai khả năng, khả năng thứ nhất mỗi gen đột biến nằm trên 1 NST 16 và khả năng thứ hai cả hai gen đột biến đều nằm trên cùng 1 NST 16, NST 16 kia mang 2 gen alpha bình thường (được gọi là **dạng cis**, **ký hiệu là  $\alpha^0/\alpha$** ), khả năng thứ hai trên mỗi một trong hai NST 16 đều mang một gen đột biến và 1 gen alpha bình thường (được gọi là **dạng trans**, **ký hiệu  $\alpha^+/\alpha^+$** ). Trường hợp này được gọi là  **$\alpha$  thalassemia thể nhẹ** (alpha-thalassemia minor), người mang 2 gen đột biến được gọi là **người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia** (alpha thalassemia trait). Người mang gen sẽ có biểu hiện của bệnh thiếu máu nhẹ, hồng cầu nhỏ và nhợt nhạt do thiếu hemoglobin bình thường.
- **Ba gen globin  $\alpha$  đột biến (ký hiệu là  $\alpha^0/\alpha^+$ ) :** Trong trường hợp này trên 2 NST 16 của bạn sẽ có 1 NST mang 2 gen đột biến alpha và 1 NST 16 mang 1 gen bình thường và 1 gen đột biến alpha. Người bệnh được gọi là mắc **bệnh hemoglobin H**, do hồng cầu tổng hợp loại hemoglobin bất thường được gọi là hemoglobin H thay cho hemoglobin bình thường. Người bệnh có các biểu hiện thiếu máu và các triệu chứng sẽ ở mức độ từ trung bình đến nặng.

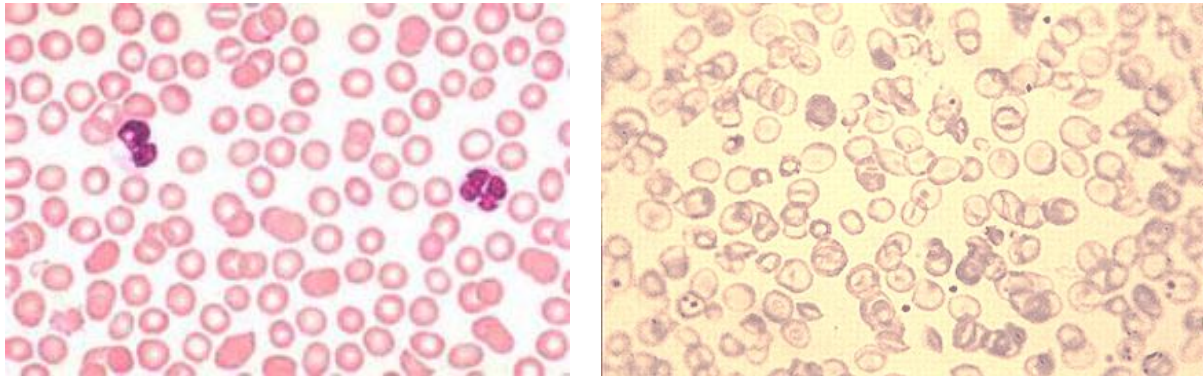


Hình 21: Tình trạng phù thai (hydrops fetalis) xảy ra khi mang 4 gen globin  $\alpha$  đột biến



- **Bốn gen globin  $\alpha$  đột biến (ký hiệu  $\alpha^0/\alpha^0$ )** : Trường hợp này được gọi là **bệnh  $\alpha$  thalassemia thể nặng**. Gây ra tình trạng **phù thai** (hydrops foetalis)<sup>22</sup>, làm thai chết lưu hoặc chết ngay sau sinh. Bệnh còn được gọi là **hội chứng hemoglobin Bart's**, do hồng cầu tổng hợp loại hemoglobin bất thường được gọi là hemoglobin Bart's thay cho hemoglobin bình thường.

Như vậy có thể thấy các trường hợp  $\alpha$  thalassemia nặng xảy ra khi có từ 3 đến 4 gen đột biến do trong các trường hợp này các hồng cầu không thể tổng hợp được các phân tử hemoglobin bình thường.



Hình 22 : (a) Hình ảnh hồng cầu bình thường dưới kính hiển vi<sup>23</sup>; (b) hình ảnh hồng cầu trong bệnh  $\alpha$  thalassemia dưới kính hiển vi với hồng cầu nhỏ và nhợt nhạt<sup>24</sup>.

### **BỆNH ALPHA THALASSEMIA ĐƯỢC DI TRUYỀN NHƯ THẾ NÀO<sup>25</sup> ?**

Sự di truyền của bệnh alpha thalassemia khá phức tạp vì mỗi người sẽ nhận 1 NST 16 mang 2 gen globin  $\alpha$  từ bố và 1 NST 16 cũng mang 2 gen globin  $\alpha$  từ mẹ. Do đó nguy cơ mắc bệnh  $\alpha$  thalassemia phụ thuộc vào số gen globin  $\alpha$  đột biến mà bố hoặc mẹ mang và số gen globin  $\alpha$  đột biến mà con của họ nhận được từ bố và mẹ. Sau đây chúng ta sẽ cùng khảo sát một số trường hợp:

#### **Trường hợp 1: Cả hai bố mẹ đều là người lành mang gen bệnh $\alpha$ thalassemia ( $\alpha^+$ -thalassemia)/mang 1 gen globin $\alpha$ đột biến**

Khi cả hai bố mẹ đều là người lành mang gen bệnh  $\alpha$  thalassemia (mỗi người mang 1 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ) thì mỗi lần mang thai họ sẽ có khả năng:

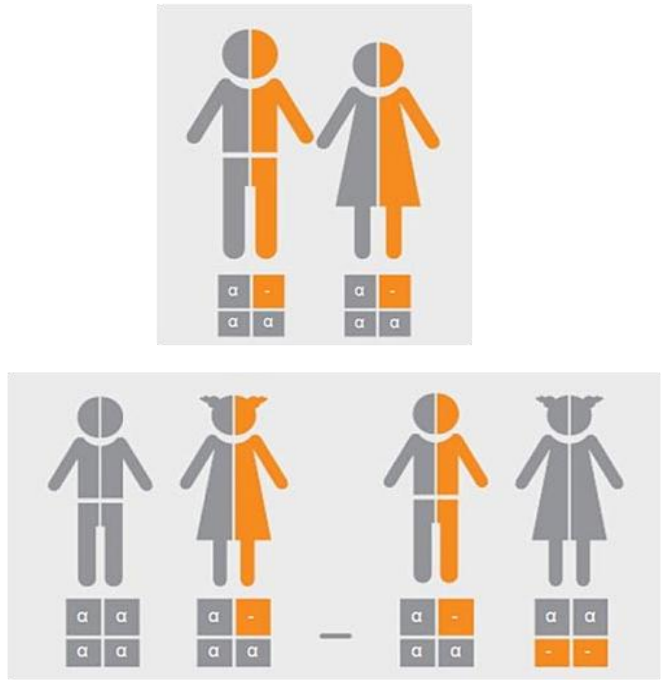
- Một phần tư (tức là 25%) khả năng sinh con có Hb bình thường (HbA).
- Một phần hai (tức là 50%) khả năng sinh con là người lành mang gen bệnh  $\alpha$  thalassemia (tức là chỉ có một gen đột biến alpha trong số 4 gen globin  $\alpha$ :  $\alpha^+$ -thalassemia)
- Một phần tư (tức là 25%) khả năng sinh con là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia:  $\alpha^0$ -thalassemia)

<sup>22</sup> [http://www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=Hydrops+Fetalis&lang=1](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Hydrops+Fetalis&lang=1)

<sup>23</sup> <http://www.thalassaemia.org.cy/about-haemoglobin-disorders/beta-thalassaemia.shtml>

<sup>24</sup> <http://www.hematology.org/publications/50-years-in-hematology/4325.aspx>

<sup>25</sup> <http://www.thalassaemia.org.cy/about-haemoglobin-disorders/alpha-thalassaemia/inheritance-of-alpha-thalassaemias.shtml>

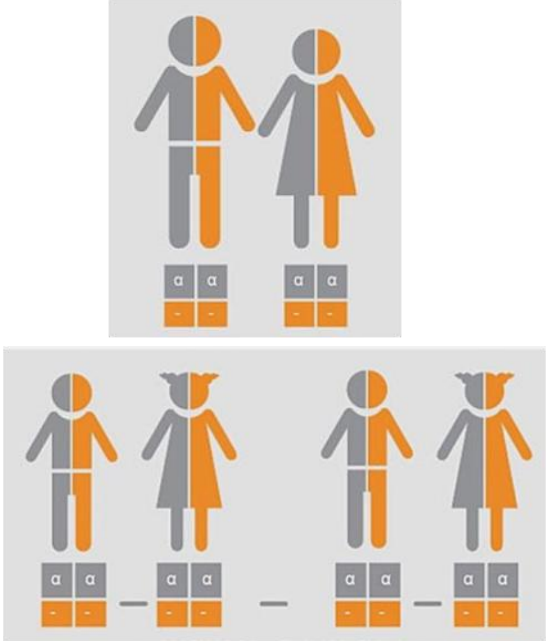


Hình 23: Cả hai bố mẹ đều là người lành mang gen bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^+$ -thalassemia)/mang 1 gen globin  $\alpha$  đột biến

**Trường hợp 2: Cả hai bố mẹ đều là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia)/mang 2 gen globin  $\alpha$**

Khi cả hai bố mẹ đều là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia (mỗi người mang 2 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ), trong đó mỗi người đều mang trên mỗi NST 16 một gen bình thường và một gen đột biến (dạng trans), tức là 2 gen đột biến alpha nằm trên 2 NST 16 khác nhau.

Trong trường hợp này thì **100% con của họ đều là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia)**, với bộ NST trong đó mỗi một trong hai NST 16 đều mang 1 gen đột biến và 1 gen bình thường (dạng trans).

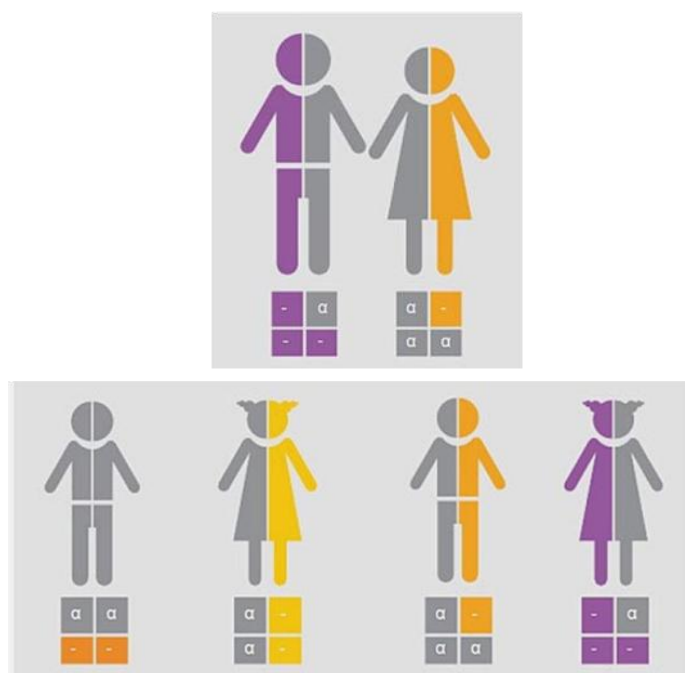


Hình 24: Cả hai bố mẹ đều là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia)/mang 2 gen globin  $\alpha$

### Trường hợp 3: Một trong hai bố mẹ mắc bệnh hemoglobin H, người kia là người lành mang gen bệnh $\alpha^+$ -thalassemia

Khi một trong hai bố mẹ mắc bệnh hemoglobin H (mang 3 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ) còn người kia là người lành mang gen bệnh  $\alpha^+$ -thalassemia (mang 1 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ) thì trong mỗi lần mang thai họ sẽ có:

- Một phần tư (25%) khả năng là người lành mang gen bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^+$ -thalassemia).
- Một phần hai (50%) khả năng là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia)
- Một phần tư (25%) khả năng là người mắc bệnh hemoglobin H.



Hình 25: Một trong hai bố mẹ mắc bệnh hemoglobin H, người kia là người lành mang gen bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^+$ -thalassemia)

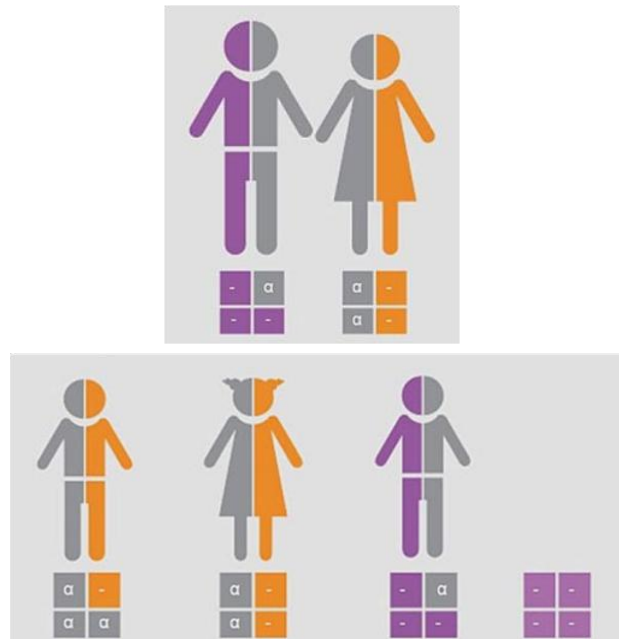
### Trường hợp 4: Một trong hai bố mẹ mắc bệnh hemoglobin H, người kia là người truyền bệnh $\alpha$ thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia) dạng cis

Khi một trong hai bố mẹ mắc bệnh hemoglobin H (mang 3 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ) còn người kia là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia) dạng cis (mang 2 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ , với hai gen đột biến đều nằm trên cùng 1 NST 16, NST 16 kia mang 2 gen globin  $\alpha$  bình thường) thì trong mỗi lần mang thai họ sẽ có:

- Một phần tư (25%) khả năng là người lành mang gen bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^+$ -thalassemia)
- Một phần tư (25%) khả năng là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia).
- Một phần tư (25%) khả năng là người mắc bệnh hemoglobin H.

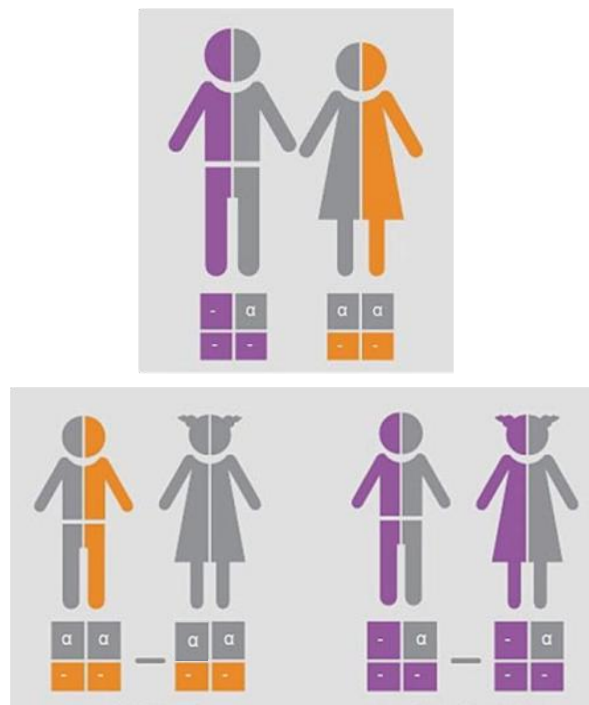


- Một phần tư (25%) khả năng thai nhi mang cả 4 gen globin  $\alpha$  đột biến thalassemia gây ra tình trạng phù thai (hydrops foetalis).



Hình 26: Một trong hai bố mẹ mắc bệnh hemoglobin H, người kia là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^o$ -thalassemia) dạng cis

**Trường hợp 5: Một trong hai bố mẹ mắc bệnh hemoglobin H, người kia là người truyền bệnh alpha thalassemia ( $\alpha^o$ -thalassemia) dạng trans**



Hình 27: Một trong hai bố mẹ mắc bệnh hemoglobin H, người kia là người truyền bệnh alpha thalassemia ( $\alpha^o$ -thalassemia) dạng trans

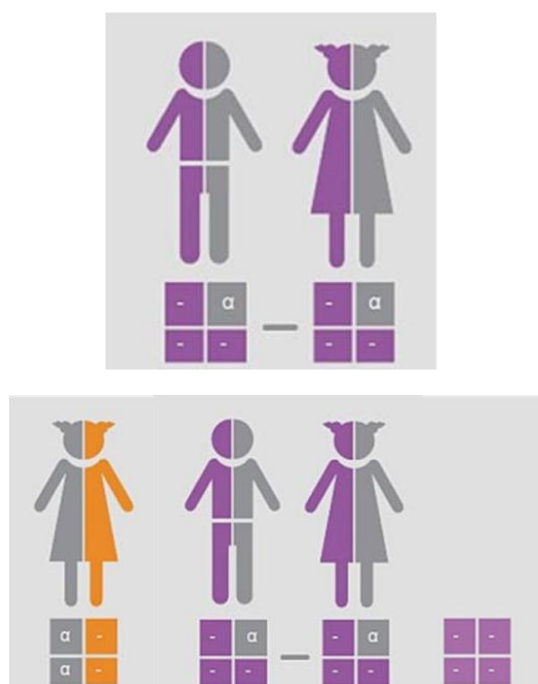
Khi một trong hai bố mẹ mắc bệnh hemoglobin H (mang 3 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ) còn người kia là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia) dạng trans (mang 2 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ , với mỗi NST 16 mang 1 gen globin  $\alpha$  đột biến và 1 gen globin  $\alpha$  bình thường) thì trong mỗi lần mang thai họ sẽ có:

- Một phần hai (50%) khả năng là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia).
- Một phần hai (50%) khả năng là người mắc bệnh hemoglobin H.

#### **Trường hợp 6: Cả hai bố mẹ đều mắc bệnh hemoglobin H**

Khi cả hai bố mẹ đều mắc bệnh hemoglobin H (mang 3 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ) thì trong mỗi lần mang thai họ sẽ có:

- Một phần tư (25%) khả năng là người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^0$ -thalassemia).
- Một phần hai (50%) khả năng là người mắc bệnh hemoglobin H.
- Một phần tư (25%) khả năng thai nhi mang cả 4 gen globin  $\alpha$  đột biến thalassemia gây ra tình trạng phù thai (Hydrops Foetalis).



Hình 28: Cả hai bố mẹ đều mắc bệnh hemoglobin H

#### **BỆNH ALPHA THALASSEMIA CÓ PHỔ BIẾN KHÔNG ?**

Đối với bệnh alpha thalassemia, đặc biệt là trường hợp người lành mang gen bệnh  $\alpha$  thalassemia ( $\alpha^+$ -thalassemia) mang 1 gen đột biến trong số 4 gen alpha trên NST 16 phổ biến hơn nhiều so với bệnh  $\beta$  thalassemia. Bệnh  $\alpha$  thalassemia phân bố phổ biến khắp Châu Á, Trung Đông, Châu Phi, vùng Địa Trung Hải, ở Hoa kỳ bệnh  $\alpha$  thalassemia cũng có mặt như là kết quả của sự di dân.

Do trường hợp người lành mang gen bệnh  $\alpha$  thalassemia (chỉ mang 1 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ) có cuộc sống hoàn toàn như người bình thường, người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia (mang 2 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ) chỉ có biểu hiện

thiếu máu nhẹ, trường hợp mang 4 gen đột biến đều chết từ trong quá trình mang thai hoặc ngay sau sinh nên trên thực tế trường hợp được gặp phổ biến là những người mắc bệnh hemoglobin H với 3 trong số 4 gen globin  $\alpha$  bị đột biến. Hàng năm có hàng ngàn trẻ sinh ra mắc bệnh hemoglobin H và hội chứng hemoglobin Bart's, đặc biệt là ở vùng Đông Nam Á<sup>26</sup>.

### **NGƯỜI MẮC BỆNH HEMOGLOBIN H CÓ BIỂU HIỆN NHƯ THẾ NÀO?<sup>27</sup>**

Do ở người mắc bệnh hemoglobin H chỉ có một gen globin  $\alpha$  bình thường nên cơ thể không thể sản xuất đầy đủ lượng protein globin  $\alpha$  để tạo nên Hb bình thường (HbA) với 2 chuỗi globin  $\alpha$  và 2 globin beta. Thay vào đó ở người mắc bệnh hemoglobin H có sự gia tăng tổng hợp globin  $\beta$  từ các gen globin  $\beta$  bình thường như là một hình thức bù lại cho lượng globin  $\beta$  bị thiếu hụt và cứ 4 phân tử protein globin  $\beta$  ( $\beta_4$ ) sẽ kết hợp lại để tạo thành một hemoglobin mới trong máu của bệnh nhân gọi là hemoglobin H (HbH).

Mặc dù HbH không có trong hồng cầu ở người bình thường nhưng HbH có khả năng tương tự HbA ở người bình thường trong việc tiếp nhận và giải phóng oxygen phục vụ cho các hoạt động sống của cơ thể. Tuy nhiên do cấu trúc phân tử của HbH không hằng định như HbA nên hồng cầu có thời gian sống ngắn hơn và dễ bị phá hủy hơn so với hồng cầu có HbA, tình trạng này dẫn đến biểu hiện thiếu máu ở mức độ từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân HbH và những biểu hiện khác như xương biến dạng, mệt mỏi, sỏi mật, lách lớn, những biểu hiện này có thể thay đổi từ nhẹ đến nghiêm trọng.

Ở hầu hết các bệnh nhân mắc bệnh hemoglobin H đều có biểu hiện thiếu máu nhẹ và thường không cần thiết phải điều trị bằng truyền máu và thường cũng có một cuộc sống gần như bình thường. Tuy nhiên trong một vài trường hợp tình trạng thiếu máu xảy ra khá nghiêm trọng và có thể bị làm cho trầm trọng thêm bởi tình trạng nhiễm trùng, mang thai hoặc khi sử dụng một số loại thuốc đặc hiệu.

Có thể xem người mắc bệnh hemoglobin H như là một trường hợp mắc bệnh mạn tính, bệnh nhân cần được kiểm tra định kỳ hàng năm, theo dõi, tư vấn trong hôn nhân, sinh con và việc điều trị nếu cần thiết nên được thực hiện ở các trung tâm chuyên sâu.

### **TÌNH TRẠNG PHÙ THAI (HYDROPS FOETALIS) TRONG BỆNH $\alpha$ THALASSEMIA LÀ GÌ ?**

Nếu Hb của thai nhi mang cả 4 gen đột biến alpha thì cơ thể sẽ không thể tổng hợp được phân tử globin  $\alpha$  để tham gia cấu tạo thành HbA bình thường sau sinh do đó cơ thể sẽ tăng cường tổng hợp loại globin gamma ( $\gamma$ ) vốn được tổng hợp tạo ra hemoglobin F của thai để bù vào. Trong trường hợp này 4 phân tử globin  $\gamma$  sẽ kết hợp lại với nhau ( $\gamma_4$ ) tạo thành loại hemoglobin được gọi là hemoglobin Bart's không có khả năng vận chuyển oxygen do đó không thể giúp duy trì sự sống.

Thai nhi mang hemoglobin Bart's trong giai đoạn đầu sẽ phát triển bình thường nhưng sau đó sẽ xuất hiện tình trạng suy tim làm thai và nhau thai bị ứ nước, phù lên nên

<sup>26</sup> [http://www.medicinenet.com/alpha\\_thalassemia/article.htm](http://www.medicinenet.com/alpha_thalassemia/article.htm)

<sup>27</sup> <http://www.thalassaemia.org.cy/about-haemoglobin-disorders/alpha-thalassaemia/severe-alpha-thalassaemias.shtml>

được gọi là tình trạng phù thai (Hydrops Foetalis), thể tích nước ối tăng đáng kể (đa ối). Tình trạng này làm trẻ bị đẻ non hoặc thai lưu.

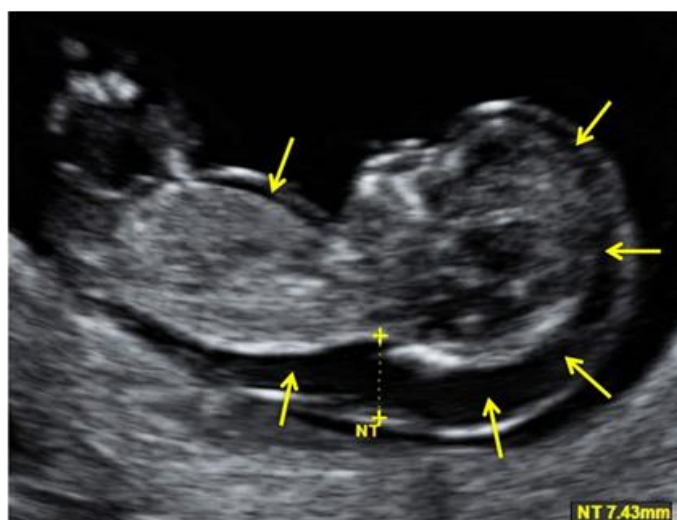
Người mẹ cũng có thể bị cao huyết áp và có nhiều nguy cơ mắc các tai biến sản khoa khi sinh do đó cần phải được theo dõi đặc biệt để phòng tránh các tai biến.



Hình 29: Tình trạng phù thai (Hydrops Foetalis) xảy ra trong hội chứng hemoglobin Bart's<sup>28</sup>

### **LÀM THẾ NÀO ĐỂ PHÁT HIỆN TÌNH TRẠNG PHÙ THAI TRONG BỆNH ALPHA THALASSEMIA THỂ NẶNG?**

Siêu âm thai định kỳ có thể giúp phát hiện những thay đổi đặc trưng trong trường hợp phù thai. Tuy nhiên để chẩn đoán chính xác cần phải lấy mẫu nước ối hoặc gai nhau để phân tích các gen globin  $\alpha$  đột biến bằng các kỹ thuật di truyền học phân tử. Việc phân tích thường mất thời gian khoảng một tuần. ■



Hình 30: Hình ảnh siêu âm của tình trạng phù thai ở thai nhi<sup>29</sup>

<sup>28</sup> [www.fujita-hu.ac.jp](http://www.fujita-hu.ac.jp)

<sup>29</sup> <http://www.intechopen.com/books/down-syndrome/increased-fetal-nuchal-translucency-thickness-and-normal-karyotype-prenatal-and-postnatal-outcome>

## ■ LÀM THẾ NÀO ĐỂ CÓ THỂ CHẨN ĐOÁN BỆNH THALASSEMIA?

Về nguyên tắc, việc chẩn đoán các thể bệnh thalassemia được thực hiện dựa trên:

- Các đặc điểm lâm sàng của bệnh như lách lớn, biến dạng xương mặt, các biểu hiện thiếu máu v.v...
- Làm huyết đồ để đánh giá số lượng hồng cầu (CBC), đo lượng hemoglobin trung bình trong một hồng cầu (MCH) và thể tích trung bình hồng cầu (MCV).
- Làm tiêu bản máu đàn để đánh giá hình thái, màu sắc của hồng cầu.
- Điện di hemoglobin hoặc các phương pháp khác như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để phân tích các loại hemoglobin trong hồng cầu
- Các xét nghiệm di truyền học phân tử như multiplex PCR, giải trình tự gen để phân tích các đột biến trên các gen globin  $\alpha$  và  $\beta$ .

### **MỘT VÍ DỤ MINH HỌA XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN BỆNH THALASSEMIA: TRƯỜNG HỢP BỆNH HEMOGLOBIN H**

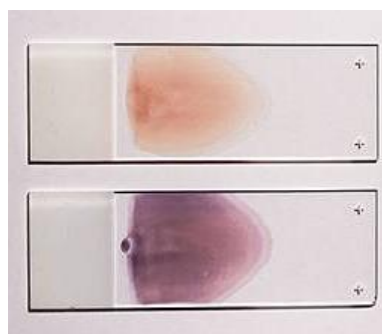
Trẻ mắc bệnh HbH không có biểu hiện gì bất thường khi sinh, tuy nhiên trẻ có thể bị vàng da sớm hơn so với những trẻ bình thường. Do đó việc chẩn đoán bệnh HbH khá khó khăn.

#### **Trên huyết đồ và tiêu bản máu đàn**

- Trên huyết đồ phân tích bằng máy, nếu thấy kích thước và thể tích hồng cầu giảm, nồng độ Hb trong hồng cầu giảm gợi ý khả năng bệnh nhân mắc bệnh HbH.



(a)

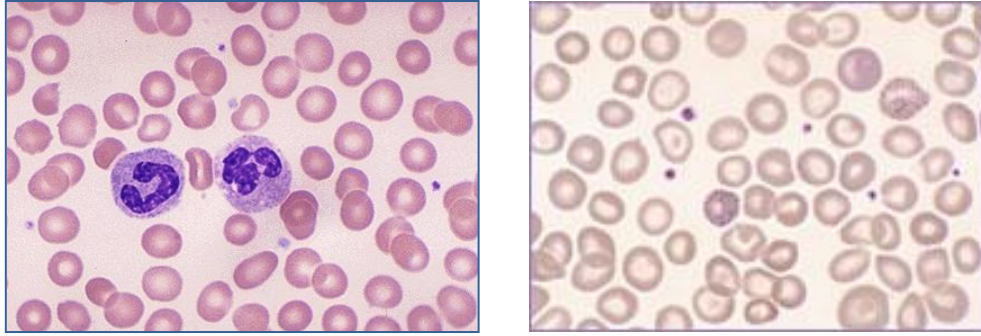


(b)

Hình 31: (a) Một loại máy phân tích huyết đồ; b) Tiêu bản máu đàn trước và sau khi nhuộm

- Quan sát tiêu bản máu dưới kính hiển vi thấy hồng cầu của người mắc bệnh hemoglobin H nhỏ, nhợt nhạt, và có nhiều kích cỡ khác nhau. Những đặc điểm này ở người mắc hemoglobin H thể hiện rõ hơn so với người truyền bệnh  $\alpha$  thalassemia (chỉ mang 2 gen đột biến trong số 4 gen globin  $\alpha$ ).





(a)

(b)

Hình 32: (a) Tiêu bản hồng cầu của người bình thường (HbA)<sup>30</sup> và (b) tiêu bản hồng cầu của người mắc bệnh hemoglobin H<sup>31</sup>

### Xác định loại hemoglobin và tỷ lệ từng loại hemoglobin

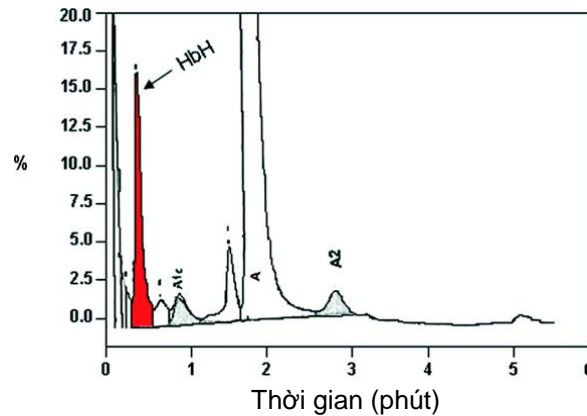
Việc xác định các loại hemoglobin của hồng cầu có thể được xác định bằng phương pháp điện di hoặc phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Các phương pháp này cho phép phân tách các loại hemoglobin khác nhau trong hồng cầu như HbA, HbA<sub>2</sub>, HbF. Các HbH được phân tách và phát hiện ở nồng độ thay đổi từ 1 - 40% (thường là từ 8 - 10%). HbA<sub>2</sub> ở người HbH giảm còn từ 1 - 2% trong khi đó ở người bình thường HbA<sub>2</sub> có nồng độ khoảng 3% .



Hình 33: Một hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để phân tích hemoglobin của hồng cầu

<sup>30</sup> <http://library.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEME001.html>

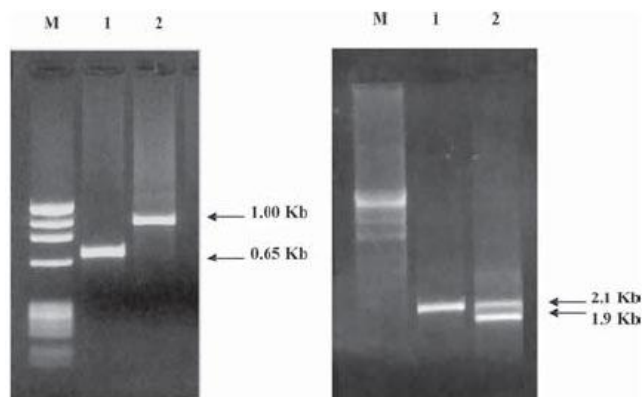
<sup>31</sup> <http://microscopic-haematology.com/cases/case17.html>



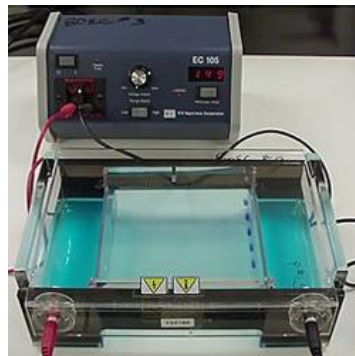
Hình 34 : Kết quả phân tích trên hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) cho thấy sự có mặt của hemoglobin H trong hồng cầu của bệnh nhân (mũi tên)<sup>32</sup>

### Phân tích đột biến gen bằng xét nghiệm di truyền học phân tử

Tuy nhiên để có thể chẩn đoán các đột biến của gen liên quan đến bệnh thalassemia cần phải sử dụng các kỹ thuật di truyền học phân tử để phân tích DNA để xác định chính xác các gen đột biến gây ra bệnh HbH.



Hình 35: Một kết quả điện di trên gel sản phẩm của PCR ở bệnh nhân hemoglobin H. Lane M: các dấu chuẩn kích thước của ADN; Lane 1: (trái) mất đoạn của gen globin  $\alpha$  với đoạn 0,65Kb, (phải) đoạn bình thường với đoạn 2,1b; Lane 2: (trái) đoạn bình thường 1,00Kb, (phải) mất đoạn của gen globin  $\alpha$  với đoạn 1,9Kb.

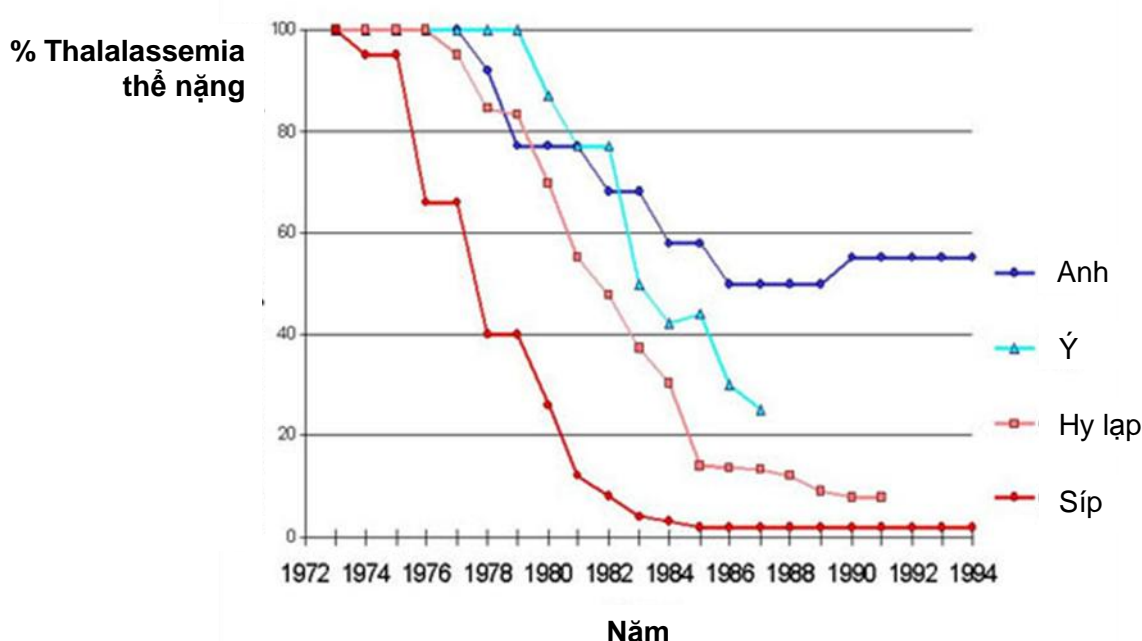


Hình 36: Trái: Máy luân nhiệt (PCR). Phải: hệ thống điện di để đọc kết quả

<sup>32</sup> [http://www.nature.com/gim/journal/v13/n2/fig\\_tab/gim9201117f3.html](http://www.nature.com/gim/journal/v13/n2/fig_tab/gim9201117f3.html)

## ■ LÀM THẾ NÀO ĐỂ DỰ PHÒNG BỆNH THALASSEMIA

Bệnh thalassemia hoàn toàn có thể dự phòng được bằng cách sàng lọc và chẩn đoán xác định những người lành mang gen bệnh để tư vấn trong hôn nhân, trước và trong khu mang thai. Một số quốc gia đã từng có tỷ lệ mắc bệnh cao như Hy Lạp, Ý, Cộng hòa Síp là những nước đã thành công trong các chương trình quốc gia nhằm giảm thiểu tỷ lệ người mắc bệnh thalassemia từ thập niên 80. Một số quốc gia khác như Iran, Lebanon, Thái Lan, Bahrain và nhiều quốc gia khác đang nỗ lực xây dựng các chương trình sàng lọc quốc gia cho bệnh này và đã gặt hái một số kết quả đáng khích lệ. Việt Nam đã và đang thực hiện chương trình sàng lọc quốc gia bệnh thalassemia.



Hình 37 : Biểu đồ diễn biến tỷ lệ số trẻ sinh ra mắc bệnh thalassemia thể nặng ở Anh, Ý, Hy Lạp và Cộng hòa Síp

### LÀM THẾ NÀO ĐỂ BIẾT BẠN CÓ PHẢI LÀ NGƯỜI LÀNH MANG GEN BỆNH HAY KHÔNG?

#### Những đối tượng nào cần được sàng lọc?

Để thực hiện việc dự phòng hiệu quả bệnh thalassemia. Việc sàng lọc nên được thực hiện ở:

- Tất cả các phụ nữ chuẩn bị mang thai hoặc đang mang thai.
- Đặc biệt nếu đã biết có người họ hàng của chồng hoặc vợ mắc bệnh thalassemia hoặc đã được xác định là người lành mang gen bệnh thalassemia thì cả hai vợ chồng cần phải được xét nghiệm sàng lọc.

Cần lưu ý là hôn nhân giữa những người có quan hệ họ hàng (hôn nhân cận huyết hay đồng huyết) làm tăng nguy cơ sinh con mắc các bệnh di truyền do gen lặn trong đó có bệnh thalassemia.



## Tại sao bạn cần được tư vấn di truyền khi sàng lọc bệnh thalassemia?

Mặc dù việc sàng lọc và phát hiện người lành mang gen bệnh thalassemia khá đơn giản tuy nhiên trước khi thực hiện các xét nghiệm sàng lọc, các cá nhân cần được tư vấn di truyền để cung cấp thông tin về bệnh thalassemia, giải thích để họ có thể hiểu rõ vì sao cần thiết phải thực hiện các xét nghiệm như vậy và các kết quả sẽ có ý nghĩa như thế nào. Người tư vấn cần được đào tạo đầy đủ để có thể thảo luận và cung cấp cho người được tư vấn các thông tin liên quan đến:



- Nơi thực hiện xét nghiệm sàng lọc và chẩn đoán
- Giải thích các kết quả xét nghiệm
- Giải thích tình trạng người lành mang gen bệnh, các cơ hội để những người lành mang gen bệnh khi họ kết hôn, các khả năng sinh con mắc bệnh ở những cặp vợ chồng có nguy cơ cao.
- Khả năng điều trị cho người mắc bệnh thalassemia và các trường hợp bệnh lý hemoglobin khác.
- Cung cấp đầy đủ các thông tin để các cặp vợ chồng có thể tự quyết định trước và trong khi mang thai.

## Những xét nghiệm nào giúp phát hiện người lành mang gen bệnh thalassemia?

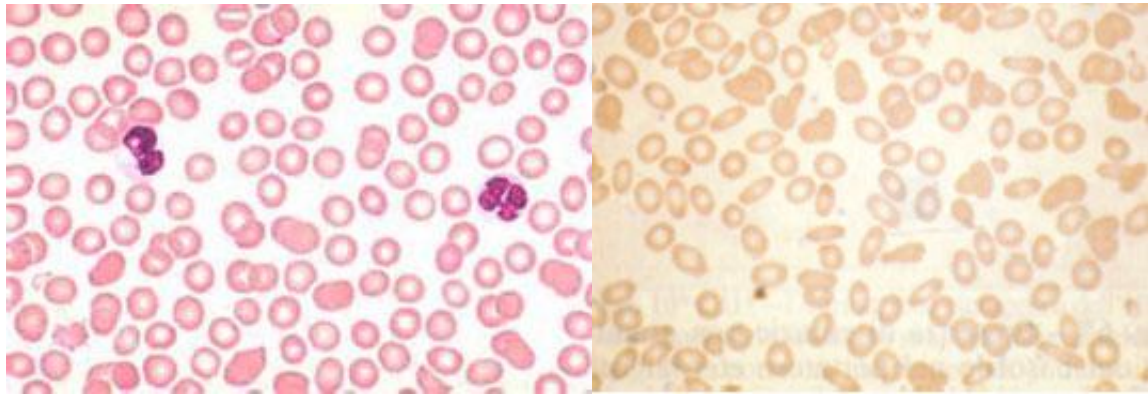
Các xét nghiệm để phát hiện người lành mang gen bệnh thalassemia gồm:

### Các xét nghiệm sàng lọc

Các xét nghiệm sàng lọc chưa cho phép xác định người lành mang gen bệnh thalassemia mà chỉ phát hiện những người có nguy cơ cao là người mang gen bệnh mà thôi để xác định chính xác có phải là người lành mang gen bệnh thalassemia hay không cần phải có các xét nghiệm để xác định chẩn đoán.

Những xét nghiệm sàng lọc gồm có:

- **Đếm số lượng hồng cầu (CBC: Complete Blood Count):** được thực hiện chủ yếu trên các máy tự động khi phân tích huyết đồ. *Dấu hiệu gợi ý người lành mang gen bệnh thalassemia là tình trạng thiếu máu nhẹ*
- **Đo lượng hemoglobin trung bình trong một hồng cầu (MCH) và thể tích trung bình hồng cầu (MCV):** Dấu hiệu gợi ý người lành mang gen bệnh thalassemia là *lượng hemoglobin trung bình trong một hồng cầu nếu nhỏ hơn 27 pg HOẶC thể tích trung bình hồng cầu nhỏ hơn 80 fL.*
- **Đánh giá hình dạng và kích thước hồng cầu dưới kính hiển vi:** *Dấu hiệu gợi ý người lành mang gen bệnh thalassemia là hồng cầu nhỏ, nhọn nhọn hơn so với bình thường.*



Hình 38: Hình ảnh (a) hồng cầu bình thường (b) hồng cầu người lành mang gen bệnh beta thalassemia dưới kính hiển vi<sup>33</sup>

- **Đo nồng độ Ferritin trong máu:** *Dấu hiệu gợi ý người lành mang gen bệnh thalassemia là lượng ferritin vẫn nằm trong giới hạn bình thường* (nam 30 - 400 ng/mL và nữ 15 - 150 ng/mL) trong khi đó MCH giảm dưới 27pg hoặc MCV giảm dưới 80fL.

**Các dấu hiệu chỉ điểm trong xét nghiệm sàng lọc phát hiện người có nguy cơ là người lành mang gen bệnh thalassemia:**

- Thiếu máu nhẹ (số lượng hồng cầu giảm)
- Lượng hemoglobin trung bình (MCH) < 27 pg HOẶC thể tích trung bình hồng cầu (MCV) < 80 fL
- Hồng cầu nhỏ, nhợt nhạt
- Lượng ferritin vẫn trong giới hạn bình thường

### **Các xét nghiệm chẩn đoán xác định người lành mang gen bệnh thalassemia**

#### **Xác định các loại hemoglobin và tỷ lệ phần trăm từng loại trong hồng cầu**

- Các loại hemoglobin và tỷ lệ phần trăm từng loại hemoglobin bình thường ở người lớn và trẻ em :
  - Ở người lớn trong trường hợp bình thường, tỷ lệ phần trăm từng loại hemoglobin trong máu như sau:
    - Hb A: 95% to 98%
    - Hb A2: 2% to 3%

<sup>33</sup> <http://www.thalassaemia.org.cy/about-haemoglobin-disorders/beta-thalassaemia/prevention.shtml>

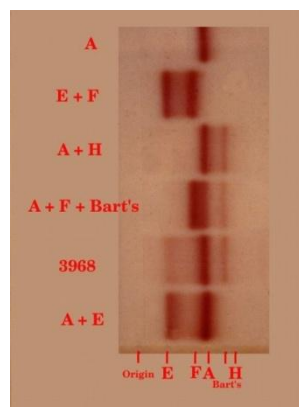
- Hb F: 0.8% to 2%
  - Hb S: 0%
  - Hb C: 0%
- Ở trẻ nhỏ trong trường hợp bình thường, tỷ lệ phần trăm từng loại hemoglobin trong máu như sau:
- Hb F (sơ sinh): 50% to 80%
  - Hb F (6 tháng): 8%
  - Hb F (trên 6 tháng): 1% to 2%
- Cần lưu ý là kết quả trên có thể khác nhau đôi chút giữa các phòng xét nghiệm khác nhau.
- Mẫu xét nghiệm được sử dụng phổ biến là **máu lấy tĩnh mạch** hay **mẫu máu khô** (lấy ở gót chân của trẻ, thùy tai, ngón tay).

Để xác định người lành mang gen bệnh thalassemia có thể sử dụng một trong các kỹ thuật phổ biến dưới đây để xác định loại hemoglobin và tỷ lệ phần trăm từng loại hemoglobin:

- **Điện di hemoglobin trên gel** <sup>34</sup> (gel electrophoresis) hoặc trên giấy cellulose acetate:



(a)



(b)

Hình 39: (a) Bể điện di protein trên gel được dùng trong điện di hemoglobin <sup>35</sup>, (b) Kết quả điện di hemoglobin trên giấy cellulose acetate <sup>36</sup>

- **Điện di mao quản (capillary electrophoresis) hemoglobin**, đây là phương pháp mới hơn so với điện di trên gel, thực hiện trên máy chuyên dụng để điện di protein. Hệ thống tự động cho phép chạy nhiều mẫu một lần, độ phân giải lớn, cho kết quả tự động, lượng mẫu ít và ít hao tổn điện và vật tư tiêu hao.

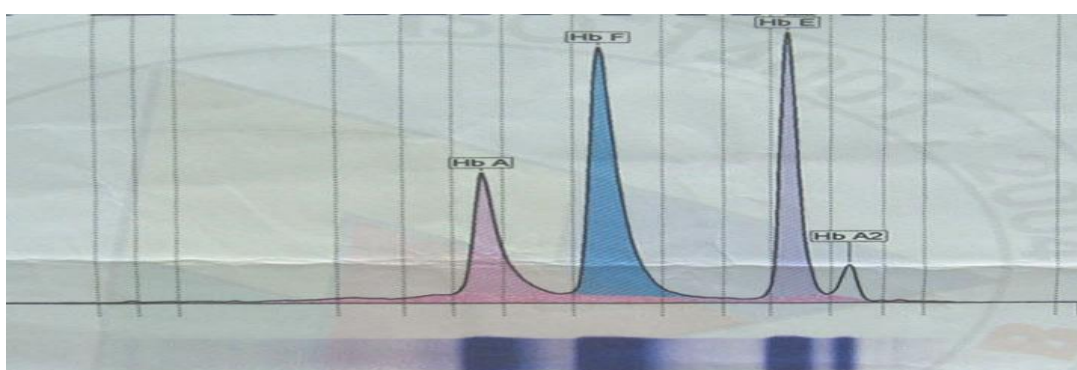
<sup>34</sup> <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003639.htm>

<sup>35</sup> [http://www.mun.ca/biology/scarr/Hemoglobin\\_Electrophoresis.html](http://www.mun.ca/biology/scarr/Hemoglobin_Electrophoresis.html)

<sup>36</sup> Phạm Quý Trọng (2012). Tầm quan trọng của điện di hiện đại trong chẩn đoán y học. Bộ môn Huyết học, Khoa Y Đại học Y - Dược Tp HCM



Hình 40: Một hệ thống máy điện di mao quản (Cappillarys)<sup>37</sup>



Hình 41: Một kết quả điện di hemoglobin trên máy điện di mao quản<sup>38</sup>

- **Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC):** cho kết quả nhanh, chính xác

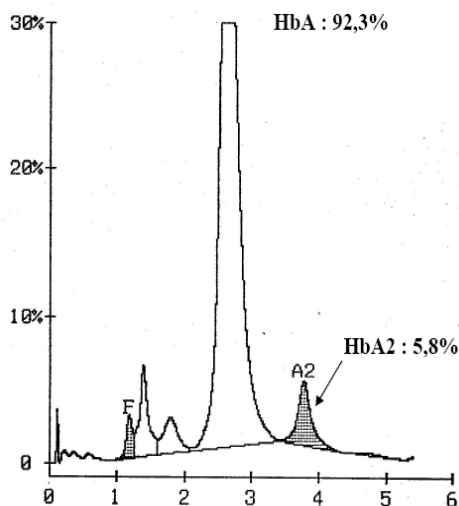


Hình 42: Một hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

<sup>37</sup> <http://www.medicalexpo.com/prod/sebia/capillary-electrophoresis-systems-69959-442578.html>

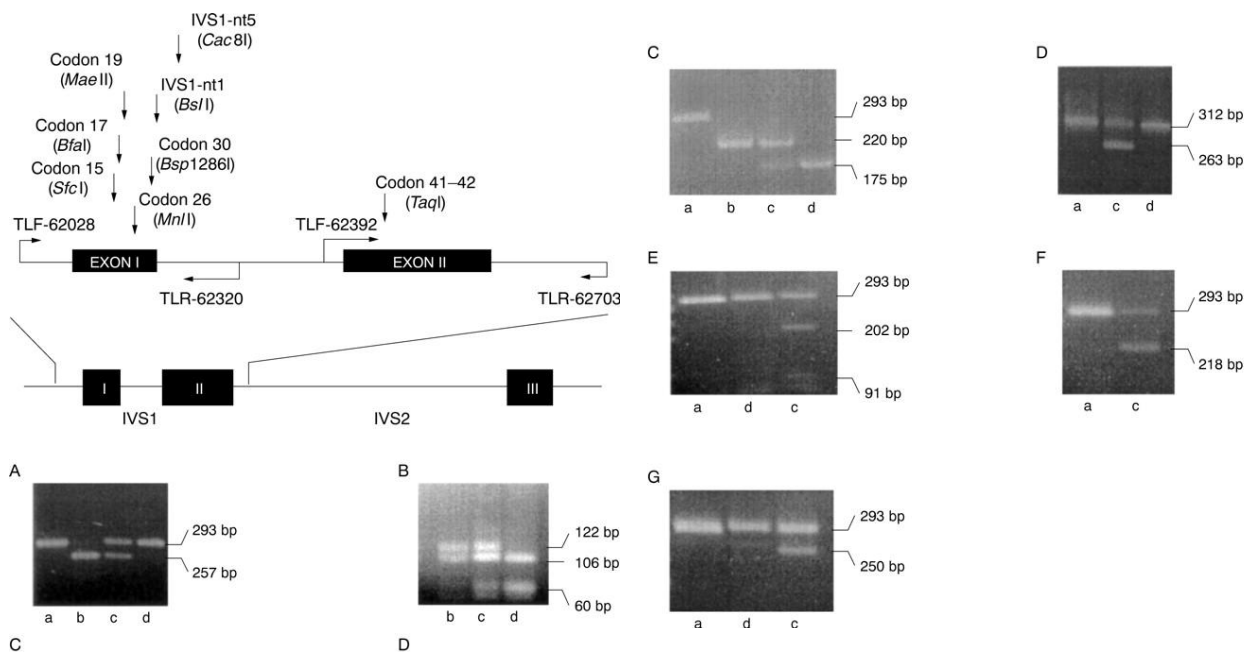
<sup>38</sup> Phạm Quý Trọng (2012). Tầm quan trọng của điện di hiện đại trong chẩn đoán y học. Bộ môn Huyết học, Khoa Y Đại học Y - Dược Tp HCM





Hình 43: Một kết quả phân tích hemoglobin trên hệ thống HPLC

- Trong một số trường hợp các xét nghiệm di truyền (phân tích ADN) được thực hiện để xác định người lành mang gen bệnh thalassemia. Các kỹ thuật được thực hiện dựa trên nguyên tắc phát hiện các đột biến gen trên gen alpha và beta bằng kỹ thuật giải trình tự hoặc các kỹ thuật PCR với các đoạn môi đặc hiệu.



Hình 44: Phát hiện các đột biến phổ biến của bệnh beta thalassemia bằng kỹ thuật PCR - RFLP. Sơ đồ bên trái: phương pháp phát hiện. Các đột biến phát hiện được trình bày trên các mẫu điện di từ A đến G. Lane a: sản phẩm PCR không cắt; lane b: người mang đột biến beta thalassemia thể đồng hợp; lane c: người mang đột biến beta thalassemia thể dị hợp, lane d: người bình thường không mang đột biến.<sup>39</sup>

<sup>39</sup> <http://jmg.bmj.com/content/36/12/937.full>

## ■ MỘT CẶP VỢ CHỒNG NẾU CÓ NGUY CƠ SINH CON MẮC BỆNH THALASSEMIA CÓ THỂ CÓ NHỮNG LỰA CHỌN NÀO?

Các cặp vợ chồng nếu có nguy cơ sinh con mắc bệnh thalassemia (những người đã được thực hiện các xét nghiệm sàng lọc và được chẩn đoán xác định là người lành mang gen bệnh thalassemia) cần được tư vấn càng sớm càng tốt bởi các chuyên gia về tư vấn di truyền để phân tích, đánh giá từng trường hợp cụ thể và trên cơ sở đó các cặp vợ chồng có thể lựa chọn các phương án thích hợp:

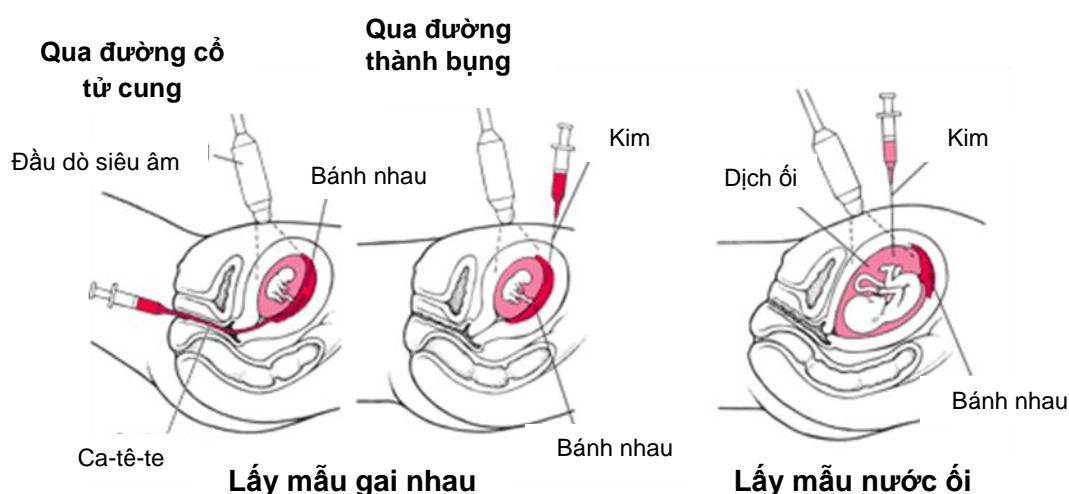
- Khả năng mắc bệnh của thai nhi nếu người vợ đang mang thai
- Các khả năng để chẩn đoán xác định bệnh của thai nhi, nơi sẽ thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán đó.
- Các biện pháp can thiệp bao gồm cả việc đình thai, nơi sẽ thực hiện các biện pháp can thiệp. Cần phải lưu ý đến các vấn đề văn hóa, tôn giáo của các cặp vợ chồng trong quá trình tư vấn.
- Nên hay không nên có con hoặc nên nhận con nuôi
- Xem xét lựa chọn phương án thụ tinh trong ống nghiệm và các biện pháp để xác định phôi hoặc thai có mắc bệnh hay không. ■





## ■ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH THALASSEMIA ĐƯỢC THỰC HIỆN NHƯ THẾ NÀO?

Việc chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia có thể thực hiện qua các phương pháp sau:



Hình 45: Lấy mẫu gai nhau và lấy mẫu nước ối để phân tích<sup>40</sup>

### PHÂN TÍCH NƯỚC ỚI

Việc phân tích được thực hiện ở quý 2 của thai kỳ, thường vào khoảng sau tuần thai thứ 15. Qua hướng dẫn của siêu âm, các chuyên gia sẽ dùng kim đưa vào trong buồng tử cung để lấy khoảng 10mL nước ối trong đó có chứa các tế bào bong ra từ thai nhi. Dịch ối sẽ được gửi đến phòng xét nghiệm để phân tích ADN nhằm xác định thai nhi có hay không mắc bệnh thalassemia qua phát hiện các gen đột biến.

### PHÂN TÍCH MẪU GAI NHAU

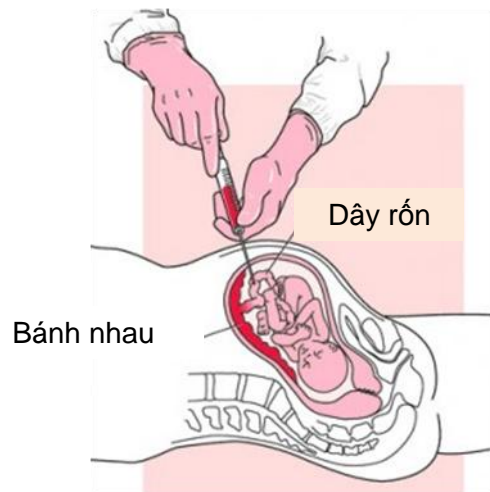
Việc chẩn đoán bệnh thalassemia ở thai nhi có thể thực hiện sớm hơn ở khoảng 11 đến 14 tuần thai bằng cách phân tích các tế bào ở mẫu mô gai nhau. Qua hướng dẫn của siêu âm, chuyên gia sẽ sử dụng một dụng cụ đặc biệt để lấy một mẫu gai nhau qua đường thành bụng hoặc qua đường âm đạo (tùy theo vị trí của bánh nhau). Mẫu gai nhau sẽ được gửi đến phòng xét nghiệm để phân tích ADN. Phương pháp này cho phép trả kết quả sớm hơn cho bệnh nhân và do đó giúp giảm thiểu áp lực tinh thần ở các cặp vợ chồng có nguy cơ cao.

### PHÂN TÍCH MÁU DÂY RÓN

Việc lấy máu dây rốn được thực hiện sau tuần thứ 18 của thai kỳ. Qua hướng dẫn của siêu âm, chuyên gia sẽ đưa kim qua thành bụng của sản phụ, vào tử cung rồi đưa vào dây rốn của thai nhi để lấy một lượng máu nhỏ. Mẫu máu này sẽ được đưa đến phòng

<sup>40</sup> [http://www.merckmanuals.com/home/womens\\_health\\_issues/genetic\\_disorders\\_detection/prenatal\\_diagnostic\\_testing.html](http://www.merckmanuals.com/home/womens_health_issues/genetic_disorders_detection/prenatal_diagnostic_testing.html)

xét nghiệm để phân tích ADN có trong các tế bào máu để phát hiện các gen đột biến trong bệnh thalassemia.



Hình 46: Lấy mẫu máu dây rốn <sup>41</sup>

**Cả ba phương pháp trên đều có nguy cơ gây sảy thai sau khi thực hiện thủ thuật do đó các sản phụ cần được tư vấn đầy đủ về khả năng gây sảy thai của thủ thuật trước khi họ quyết định tham gia.**

### **QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH**

Sau khi đã có kết quả sàng lọc và chẩn đoán xác định bố mẹ là những người mang gen bệnh thalassemia việc chẩn đoán trước sinh được thực hiện theo trình tự sau:

- 1.** Phân tích các đột biến gây bệnh thalassemia ( $\alpha$  hoặc  $\beta$  thalassemia) ở bố và mẹ
- 2.** Trên cơ sở đã xác định đột biến của bố và mẹ để định hướng phát hiện đột biến ở thai nhi qua mẫu nước ối hoặc gai nhau hoặc tế bào máu dây rốn.
- 3.** Căn cứ trên kết quả phân tích gen đột biến của thai nhi sẽ có một trong số 3 tình huống sau đây xảy ra:
  - Thai nhi mang các đột biến cho thấy sẽ biểu hiện thành bệnh thalassemia thể nặng.
  - Thai nhi sẽ là người lành mang gen bệnh thalassemia.
  - Thai nhi hoàn toàn không mang gen bệnh thalassemia

Sản phụ sẽ được tư vấn di truyền để lựa chọn quyết định phù hợp với từng hoàn cảnh.

<sup>41</sup> <http://emmedicalhub.hubpages.com/hub/Genetic-Testing-During-Pregnancy>

## XÁC ĐỊNH CÁC GEN ĐỘT BIẾN TRONG BỆNH THALASSEMIA

Trên gen globin  $\alpha$  và gen globin  $\beta$  có nhiều đột biến khác nhau có thể gây bệnh thalassemia. Như trong trường hợp  $\beta$  thalassemia, gen globin  $\beta$  có thể có trên 200 loại đột biến khác nhau.

Để thuận lợi cho việc chẩn đoán bệnh thalassemia, mỗi quốc gia cần có các nghiên cứu để xác định các loại đột biến thalassemia phổ biến để xây dựng quy trình kỹ thuật chẩn đoán phù hợp.

Tại Việt Nam nghiên cứu về tỉ lệ các đột biến  $\alpha$ -thalassemia và  $\beta$ -thalassemia của tác giả Nguyễn Khắc Hân Hoan<sup>42</sup> (Bệnh viện Từ Dũ) cho thấy:

- Tỉ lệ đột biến thalassemia của thai phụ khám thai tại bệnh viện Từ Dũ là 1,70%, bao gồm tỉ lệ  $\alpha$ -thalassemia là 1,11%,  $\beta$ -thalassemia là 0,52%,  $\alpha$ -thalassemia kèm  $\beta$ -thalassemia là 0,07%.
- **98,7% bệnh  $\alpha$ -thalassemia** do 4 loại alen đột biến gây ra: --<sup>SEA</sup>; , - $\alpha^{3.7}$ ; ,  $\alpha^{CS}$  và - $\alpha^{4.2}$ .
- **98,2% bệnh  $\beta$ -thalassemia** do 8 loại alen đột biến gây ra: codon 26 GAG >AAG, codon 17 AAG>TAG, codon 41/42 -TCTT, -28 A>G, codon 71/72 +A, codon 95 +A, IVS 2-654 C>T và IVS 1-1 G>T.

**Kỹ thuật phân tử** sử dụng trong xác định các đột biến gen thalassemia phụ thuộc vào gen đột biến là gen globin  $\alpha$  hay  $\beta$ .

- Các đột biến gen  $\alpha$  thalassemia thường được chẩn đoán dựa trên kỹ thuật gap-PCR
- Các đột biến gen  $\beta$  thalassemia thường được chẩn đoán dựa trên kỹ thuật ACRS/PCR-RFLP.

Việc sử dụng mẫu để phân tích ADN trong chẩn đoán trước sinh phụ thuộc vào từng trung tâm chẩn đoán trước sinh. Tại Đài loan, tỷ lệ mẫu nước ối trong chẩn đoán trước sinh bệnh thalassemia là 87,1%, mẫu gai nhau 9,6% và máu dây rốn 3,3%<sup>43</sup>. ■

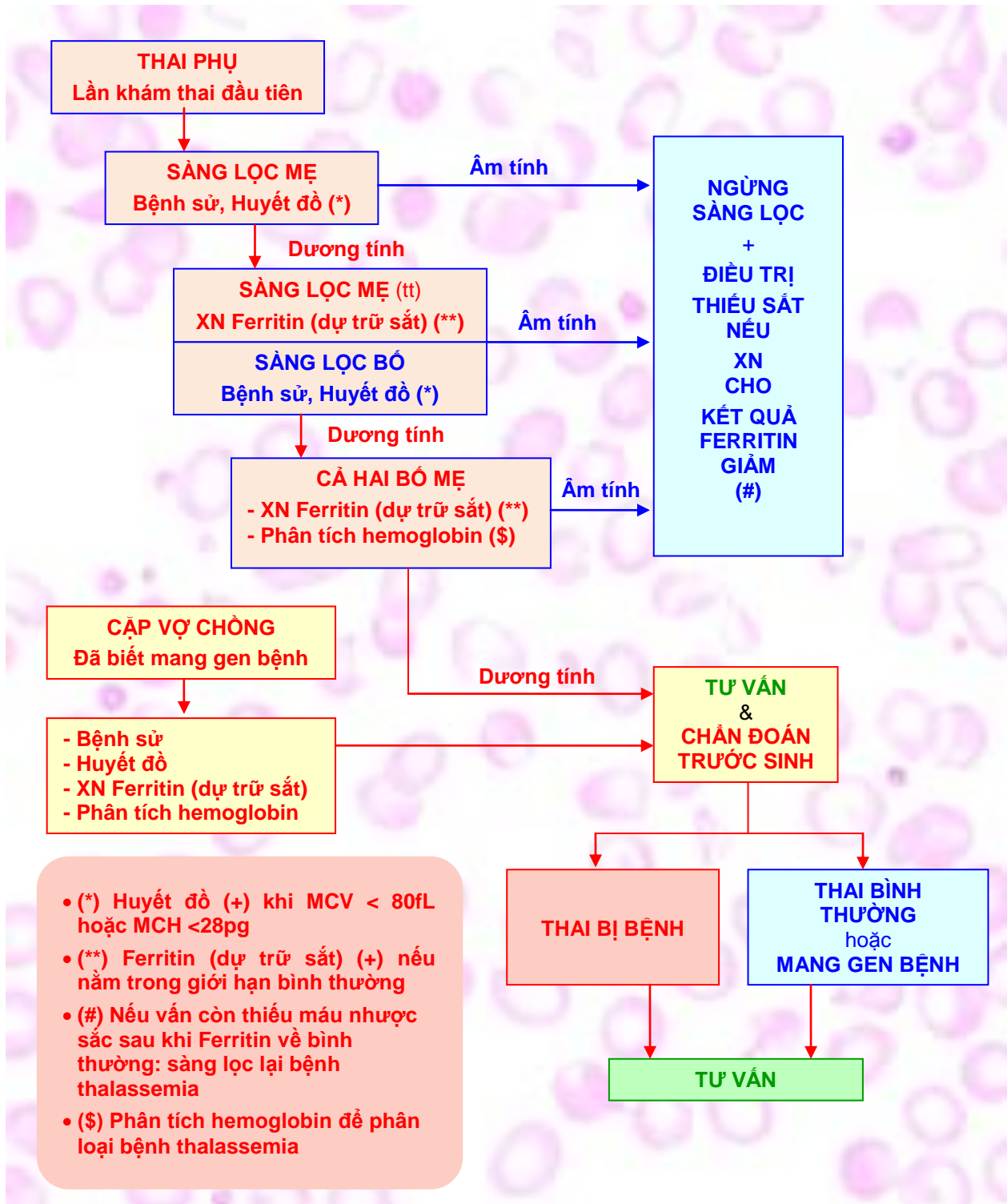


<sup>42</sup> Nguyễn Khắc Hân Hoan, 2011, Luận án Tiến sĩ Y học, Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia.

<sup>43</sup> Genetic Screening and Prenatal Diagnosis of Thalassemias and Hemoglobinopathies in Taiwan Today by Ching-Tien Peng, MD, MPH, Superintendent & Prof. of The Children's Hospital, China Medical University & Hospitals, Prof. of Biotechnology, Asia University, Taichung, Taiwan. [http://www.slideshare.net/Thalassaemia\\_Intl\\_Fed/genetic-screening-and-prenatal-diagnosis-of-thalassemias-in-taiwan?from\\_search=1](http://www.slideshare.net/Thalassaemia_Intl_Fed/genetic-screening-and-prenatal-diagnosis-of-thalassemias-in-taiwan?from_search=1)

## ■ SƠ ĐỒ SÀNG LỌC VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH THALASSEMIA

Sơ đồ dưới đây giới thiệu quy trình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh tại Bệnh Viện Từ Dũ, Tp HCM<sup>44</sup>



<sup>44</sup> Nguyễn Khắc Hân Hoan, 2011, Luận án Tiến sĩ Y học, Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia.

## ■ BỆNH THALASSEMIA ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ NHƯ THẾ NÀO?

### GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU

Bệnh beta thalassemia chỉ có thể được điều trị triệt để bằng cách ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT: hematopoietic stem cell transplantation) bao gồm việc ghép tủy xương (BMT: bone marrow transplantation). Phương pháp này đã thành công trong nhiều trường hợp với điều kiện bệnh nhân có thể trạng tốt và sự tương hợp trong hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (HLA: Human Leucocyte Antigen) với người cho tế bào. Để có được thể trạng tốt đòi hỏi bệnh nhân phải được sự quản lý đầy đủ về mặt lâm sàng trong nhiều năm trước khi điều trị. Tuy nhiên chỉ có một tỷ lệ tương đối nhỏ bệnh nhân (khoảng 20%) có được sự tương hợp đầy đủ với người cho trong gia đình để có thể áp dụng liệu pháp điều trị này hơn nữa việc điều trị bằng ghép tế bào gốc tạo máu hiện vẫn rất tốn kém do đó phương pháp này chưa thể là giải pháp điều trị cho tất cả các bệnh nhân mắc bệnh thalassemia.

### CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TRƯỚC KHI LÀM TỔ (PGD: Pre-implantation Genetic Diagnosis) ĐỂ DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ<sup>45</sup>

Việc điều trị bằng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu gặp rất nhiều khó khăn trong việc tìm kiếm người có thể cho tế bào tương hợp. Một giải pháp để giải quyết vấn đề này là cha mẹ của trẻ mắc bệnh thalassemia sinh thêm một đứa con tương hợp hoàn toàn với anh hoặc chị đã mắc bệnh.

Để có thể đảm bảo sinh được một đứa trẻ sẽ là người cho tế bào hoàn toàn tương hợp tại các trung tâm lớn đã ứng dụng một kỹ thuật đặc biệt gọi là "*Phương pháp chẩn đoán di truyền trước khi làm tổ - Tương hợp kháng nguyên bạch cầu*" (PGD-HLA). Trong kỹ thuật này, phôi trước khi được cấy vào trong tử cung của mẹ sẽ được chọn lọc trong phòng thí nghiệm để đảm bảo không những không mắc bệnh thalassemia như cách mà phương pháp chẩn đoán di truyền trước khi làm tổ thực hiện mà còn có sự tương hợp kháng nguyên bạch cầu giống như người anh hoặc chị mắc bệnh. Trong những trường hợp như vậy, máu cuống rốn của đứa trẻ này được lấy khi sinh và các tế bào tách ra từ máu cuống rốn sẽ được sử dụng để ghép cho bệnh nhân. Có thể nói một cách khác là bằng cách này các nhà khoa học đã "*lập trình*" để có được một người cho tế bào gốc hoàn hảo để cung cấp cho người anh hoặc chị mắc bệnh. Đây là một kỹ thuật phức tạp và đặt ra nhiều vấn đề về y đức.

Ở một mặt khác, phương pháp chẩn đoán di truyền trước khi làm tổ là một phương án hiệu quả để tránh phải có quyết định đình thai khi chẩn đoán trước sinh cho thấy thai nhi mắc phải một rối loạn hemoglobin nghiêm trọng nào đó. Việc đình thai hiện vẫn là một biện pháp không phải dễ dàng được chấp nhận tại một số quốc gia và một số cá nhân và gia đình do những rào cản về văn hóa và tôn giáo vì vậy sử dụng phương pháp chẩn đoán di truyền trước khi làm tổ để "*lập trình*" cho việc sinh ra trẻ hoàn toàn không mắc các rối loạn hemoglobin có thể trở thành một giải pháp thay thế, mặc dù phương pháp này tại một số quốc gia trên thế giới cũng vẫn vấp phải những trở ngại về đạo đức tương tự như biện pháp đình thai.

<sup>45</sup> <http://www.regionalfertilityprogram.ca/program-preimplantation-genetic-diagnosis.php>

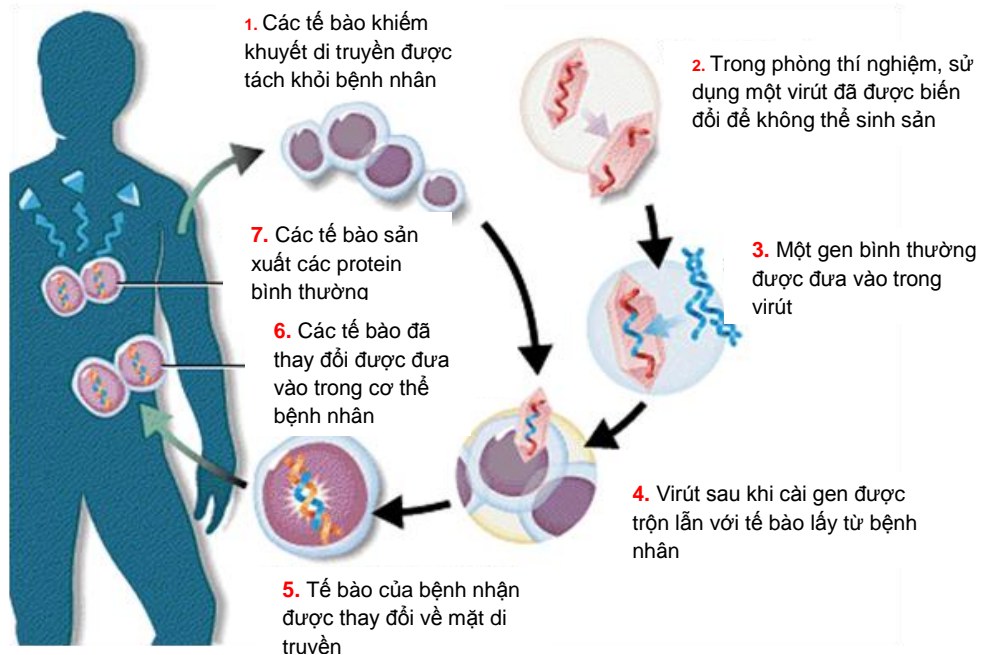




Hình 47: Kỹ thuật tách đồng thời hai thể cực trên hợp tử trong kỹ thuật chẩn đoán di truyền trước khi làm tổ<sup>46</sup>

## LIỆU PHÁP GEN

Một biện pháp điều trị khác cho bệnh thalassemia vẫn đang còn trong giai đoạn nghiên cứu là liệu pháp gen (gene therapy). Trong liệu pháp này các gene đột biến mất chức năng được sửa chữa bên ngoài cơ thể, và sau đó được đưa trở lại vào trong các mô tạo máu của bệnh nhân (tủy xương) và làm cho chúng có khả năng sản xuất các hồng cầu mới chứa các hemoglobin bình thường (HbA) và thực hiện chức năng một cách hoàn hảo. Đây là phương pháp đang được bệnh nhân, gia đình của bệnh nhân và cộng đồng y khoa trông đợi trong việc điều trị bệnh thalassemia. Nếu thành công bệnh nhân sẽ không còn phụ thuộc vào việc tìm kiếm người cho tương hợp trong phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu mà việc điều trị chỉ phụ thuộc vào chính các tế bào của bệnh nhân do đó không gặp phải giới hạn nào trong việc ghép tủy xương để điều trị.



Hình 48: Sơ đồ minh họa các bước cơ bản trong liệu pháp gen<sup>47</sup>

<sup>46</sup> <http://ec.europa.eu/dgs/jrc/index.cfm?id=5290>

<sup>47</sup> <http://sgugenetics.pbworks.com/w/page/38371765/Gene%20Therapy>



## ■ VIỆC ĐIỀU TRỊ BẰNG TRUYỀN MÁU CHO BỆNH NHÂN THALASSEMIA THỂ NẶNG ĐƯỢC THỰC HIỆN NHƯ THẾ NÀO<sup>48</sup>?

Việc truyền máu đều đặn có một vai trò rất lớn trong việc đảm bảo chất lượng sống và kéo dài tuổi thọ của các bệnh nhân mắc bệnh thalassemia thể nặng và đóng vai trò trọng tâm trong việc điều trị bệnh thalassemia.

Ở các bệnh nhân thalassemia thể nặng nếu không được chăm sóc y tế đầy đủ thì tình trạng thiếu máu nặng và quá sản của tủy xương sẽ dẫn đến tình trạng:

- Chậm phát triển
- Biến dạng mặt và các xương khác
- Xương dòn và dễ gãy
- Gan lách lớn
- Suy giảm các hoạt động thể chất

Việc truyền máu đều đặn suốt đời sẽ giúp dự phòng các biểu hiện trên của bệnh, ít nhất là cho đến khi có thể tìm ra các biện pháp điều trị hiệu quả hơn. Tuy nhiên việc truyền máu điều trị suốt đời cũng có những vấn đề cần quan tâm để tránh những tai biến.

### **KHI NÀO THÌ NÊN BẮT ĐẦU VIỆC TRUYỀN MÁU ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA?**

Mức độ nghiêm trọng của tình trạng thiếu máu thường được đánh giá dựa trên nồng độ của hemoglobin (Hb) trong máu. Nồng độ này được đo một cách dễ dàng tại các đơn vị xét nghiệm huyết học. Nồng độ Hb bình thường nằm trong khoảng 12 - 16g/dL ở nam và 11 - 14 g/dL ở nữ và trẻ em. Tình trạng thiếu máu trung bình ở cả nam và nữ xảy ra khi nồng độ Hb trong khoảng từ 8 - 11d/dL và tình trạng thiếu máu nặng xảy ra khi nồng độ Hb dưới 8g/dL. Bệnh nhân nên được bắt đầu truyền máu điều trị ngay khi hội đủ các điều kiện sau:

1. Được chẩn đoán chắc chắn mắc bệnh thalassemia bằng các xét nghiệm huyết học, điện di hemoglobin hoặc các xét nghiệm khác để xác định các loại Hb của bệnh nhân như điện di mao quản, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).
2. Phân tích di truyền để xác định bản chất của các đột biến trên gen alpha và beta cũng như sự có mặt của vị trí enzym cắt giới hạn Xmn1, một dấu chỉ điểm giúp dự báo mức độ nghiêm trọng của bệnh và xác định chế độ điều trị phù hợp nhất cho từng bệnh nhân.
3. Nồng độ Hb dưới 7g/dL kéo dài trên hai tuần hoặc trong hai lần xét nghiệm kế nhau.
4. Nồng độ Hb trên 7g/dL nhưng bệnh nhân có những biểu hiện biến dạng xương mặt, chậm phát triển, tăng cân chậm, gãy xương, tạo máu ngoài tủy.

<sup>48</sup> [http://www.thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/pdf/about-hb-disorders/About%20Thal\\_Chapt%203\\_Blood%20Transfusion.pdf](http://www.thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/pdf/about-hb-disorders/About%20Thal_Chapt%203_Blood%20Transfusion.pdf)

## VIỆC TRUYỀN MÁU ĐƯỢC ĐẢM BẢO AN TOÀN NHƯ THẾ NÀO?

Do việc truyền máu điều trị phải được thực hiện trọn đời nên phải đảm bảo có đủ nguồn cung cấp máu cho bệnh nhân.

Việc truyền máu luôn ẩn chứa nguy cơ lây nhiễm các tác nhân gây bệnh như vi khuẩn, virus, các loại ký sinh trùng từ người cho máu sang bệnh nhân do đó cần phải giảm thiểu tối đa nguy cơ này thông qua việc đảm bảo các nguyên tắc truyền máu.

Hồng cầu có tới 26 hệ nhóm máu, bao gồm tới trên 600 loại kháng nguyên khác nhau. Rất khó để có được sự tương hợp với tất cả các nhóm máu và kháng nguyên nói trên do đó cần phải đảm bảo có sự tương hợp ít nhất là đối với hệ nhóm máu ABO, yếu tố Rh và các hệ thống Kell (hay còn gọi là hệ thống Kell - Cellano) để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân khi truyền máu.

## THÀNH PHẦN NÀO CỦA MÁU ĐƯỢC TRUYỀN CHO BỆNH NHÂN?

Máu của người cho được gọi là máu toàn phần, trong đó ngoài hồng cầu còn có huyết tương, bạch cầu và tiểu cầu. Mỗi đơn vị máu được lấy từ mỗi người cho máu khoảng 250 đến 350 mL. Sau khi đã tách huyết tương, bạch cầu và các loại tế bào khác đã được tách ra để chỉ còn lại hồng cầu, mỗi đơn vị máu còn khoảng 150 mL được sử dụng để truyền cho bệnh nhân. Những thành phần khác như chất chống đông các dưỡng chất cũng có thể được cho thêm vào để truyền. Lượng dịch bổ sung phụ thuộc vào số đơn vị máu được sử dụng.



Do các bệnh nhân mắc bệnh thalassemia thể nặng **chỉ thiếu hồng cầu** nên việc truyền máu điều trị cho những bệnh nhân này chỉ nên truyền hồng cầu. Nếu bệnh nhân được truyền máu toàn phần sẽ có thể làm cho hệ tuần hoàn của bệnh nhân trở nên quá tải gây ra các biến chứng như suy tim, ứ dịch trong lồng ngực gây phù phổi. Việc loại bỏ bạch cầu và tiểu cầu ra khỏi thành phần máu truyền cho bệnh nhân cũng giúp làm giảm các phản ứng như sốt trong và sau khi được truyền máu. Mặc dù các biến chứng trên đều có thể được điều trị tuy nhiên cần nỗ lực để hạn chế tối đa các biến chứng có thể xảy ra cho bệnh nhân.

## CHẾ ĐỘ TRUYỀN MÁU ĐIỀU TRỊ CHO MỖI BỆNH NHÂN ĐƯỢC XÁC LẬP NHƯ THẾ NÀO?

Thể tích máu và khoảng cách giữa các lần truyền máu điều trị cho mỗi bệnh nhân cần được tính toán dựa trên các yếu tố sau:

1. Tuổi của bệnh nhân và các biểu hiện trên lâm sàng,
2. Các dung dịch được bổ sung để bảo tồn hồng cầu;
3. Hematocrit của hồng cầu người cho và
4. Nồng độ Hb của bệnh nhân.

Quyết định này sẽ do các bác sĩ chuyên khoa huyết học chỉ định.

Mục tiêu của việc truyền máu nhằm tới mục tiêu duy trì nồng độ hemoglobin của bệnh nhân ở trong khoảng 9 - 10,5g/dL trước khi truyền và không vượt quá 15g/dL sau khi truyền. Với chế độ truyền như vậy sẽ giúp bệnh nhân:

- Hạn chế tối thiểu sự tăng sinh của tủy xương
- Phát triển bình thường về thể chất và tinh thần
- Hạn chế cường lách
- Giảm thiểu tình trạng ứ đọng sắt trong các cơ quan

Khi tính toán khoảng cách giữa các lần truyền cũng cần lưu ý đến các yếu tố như công việc của bệnh nhân, việc học tập của bệnh nhân cũng như khoảng cách từ nơi ở đến cơ sở y tế gần nhất có thể thực hiện việc truyền máu. Thời gian cho mỗi lần truyền máu cũng cần được tính toán cho phù hợp với từng bệnh nhân và yêu cầu điều trị.

Để đánh giá hiệu quả của liệu trình truyền máu điều trị, nồng độ Hb được đo trước và sau mỗi lần truyền máu. Nếu không thể đo được như vậy nồng độ Hb nên được đo một lần một tuần hoặc 2 tuần một lần để theo dõi.

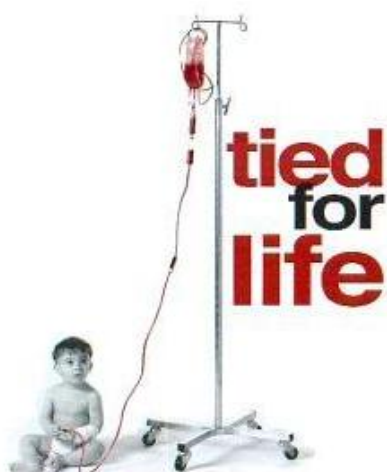
### **VIỆC TRUYỀN MÁU ĐIỀU TRỊ CÓ GÂY RA PHẢN ỨNG GÌ KHÔNG?**

Việc truyền máu có thể gây ra các phản ứng không mong muốn hoặc các biến chứng ở bệnh nhân. Các biến chứng này được gọi là phản ứng truyền máu. Các phản ứng này có thể chia làm hai loại:

1. Các phản ứng liên quan đến hệ thống miễn dịch của bệnh nhân như tan máu cấp, dị ứng v.v...
2. Các phản ứng không liên quan đến hệ thống miễn dịch của bệnh nhân như nghẽn mạch do bọt khí, quá tải hệ tuần hoàn, tăng calci hoặc kali máu, nhiễm khuẩn v.v....

Cả hai loại phản ứng này có thể xảy ra trong hoặc sau khi truyền máu. Phản ứng có thể xảy ra ngay chỉ sau khi truyền vài mililit máu hoặc xảy ra ngay sau khi truyền hoặc sau vài ngày hoặc vài tuần hoặc thậm chí lâu hơn.

Để có thể hạn chế tối đa biến chứng cho bệnh nhân khi truyền máu điều trị, nhân viên y tế cần tuân thủ tất cả các quy định của công tác truyền máu. ■

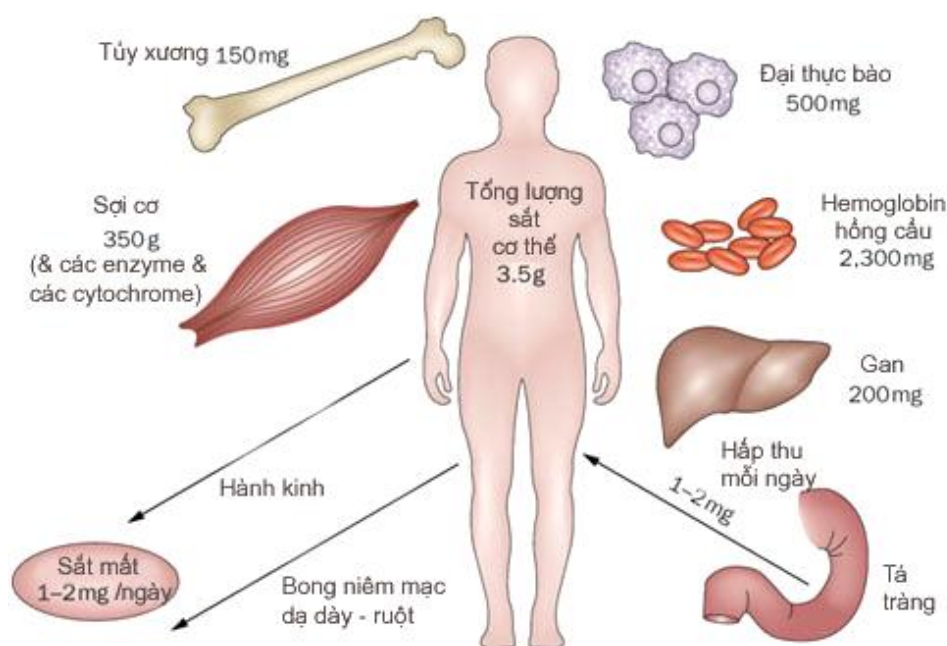


## ■ TÌNH TRẠNG QUÁ TẢI SẮT VÀ VIỆC ĐIỀU TRỊ THẢI SẮT Ở BỆNH NHÂN THALASSEMIA<sup>49</sup>?

Bệnh thalassemia gây ra tình trạng tích tụ sắt trong cơ thể. Lượng sắt này được đưa vào cơ thể bệnh nhân qua đường thức ăn và qua đường truyền máu. Nếu tình trạng dư thừa sắt này không được giải quyết sẽ gây ra những tổn thương ở các cơ quan đặc biệt là gan và tim. Do đó bệnh nhân thalassemia phải sử dụng các loại thuốc thải sắt (chelators) để giúp thải sắt ra khỏi cơ thể.

### SẮT CÓ MẶT Ở ĐÂU TRONG CƠ THỂ NGƯỜI BÌNH THƯỜNG?

Ở người trưởng thành bình thường sẽ có khoảng 3,5g sắt trong cơ thể, trong đó có khoảng 3g được sử dụng để tham gia vào cấu trúc của hemoglobin. Khi hồng cầu già và chết đi hemoglobin của nó sẽ được phân tách thành các globin và Hem (phần nhân chứa sắt). Sau đó các globin sẽ được phân tách thành các axit amin, sắt được tách ra từ thành phần Hem sẽ được các protein transferrin vận chuyển đến các cơ quan tạo máu để tái tạo Hem cho các hồng cầu mới. Các axit amin sẽ được sử dụng để tái tạo thành phần globin của hemoglobin.



Hình 49: Sự phân bố sắt trong cơ thể người trưởng thành bình thường<sup>50</sup>. Khoảng 3,5 g sắt được lưu trữ của cơ thể người. Hầu hết ở trong hemoglobin của hồng cầu (2.300 mg). Khoảng 10% sắt ở trong các sợi cơ (myoglobin) và các mô khác (trong các enzyme và cytochrome) (350 mg). Phần còn lại được lưu trữ trong gan (200 mg), các đại thực bào (500 mg), và tủy xương (150 mg).

<sup>49</sup> [http://www.thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/pdf/about-hb-disorders/About%20Thal\\_Chapt%204\\_Iron.pdf](http://www.thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/pdf/about-hb-disorders/About%20Thal_Chapt%204_Iron.pdf)

<sup>50</sup> [http://www.nature.com/nrgastro/journal/v7/n11/fig\\_tab/nrgastro.2010.151\\_F1.html](http://www.nature.com/nrgastro/journal/v7/n11/fig_tab/nrgastro.2010.151_F1.html)



Như vậy cơ thể tái sử dụng gần như hoàn toàn lượng sắt sẵn có trong cơ thể, mỗi ngày chỉ có một lượng rất nhỏ khoảng từ 1 - 2 mg sắt được đào thải ra khỏi cơ thể qua đường tiêu, phân, sự bong tróc các tế bào biểu mô da, đường tiêu hóa, đường mật và đường tiết niệu, và qua mất máu trong chu kỳ kinh nguyệt ở phụ nữ. Ở người bình thường, lượng sắt thay thế chỉ được bù đắp qua thức ăn được hấp thu từ đường tiêu hóa.

### **Ở NGƯỜI BỆNH THALASSEMIA, VÌ SAO SẮT BỊ Ứ ĐỘNG TRONG CƠ THỂ?**

Ở những bệnh nhân thalassemia thể trung gian và thể nặng không được truyền máu, cơ thể sẽ cố gắng bù đắp cho tình trạng thiếu máu nặng của bệnh nhân bằng cách tăng cường hấp thu sắt từ ruột (2 - 5 g/năm so với 0,0015g/năm ở người khỏe mạnh), để tăng cường tạo hồng cầu. Lượng sắt hấp thu phụ thuộc vào mức độ thiếu máu, thiếu máu càng nặng lượng sắt hấp thu càng nhiều, tủy xương càng tăng cường hoạt động để tạo thêm nhiều hồng cầu cho cơ thể. Ở bệnh nhân thalassemia, để có thể duy trì lượng hemoglobin ở mức khoảng 9g/dL (đo trước khi truyền) đòi hỏi phải được truyền máu một cách đều đặn nếu không cơ thể sẽ tăng cường hấp thu sắt từ ruột ở mức 1 - 5mg/ngày (hoặc 0,4 - 2g/năm).

Tuy nhiên lượng sắt quá tải trong cơ thể bệnh nhân thalassemia chủ yếu là do truyền máu. Lượng sắt mà cơ thể nhận từ đường này cao hơn rất nhiều so với việc hấp thu qua đường tiêu hóa, do đó họ cần phải sử dụng các loại thuốc thải sắt để thuốc này gắn với sắt và đưa sắt ra khỏi cơ thể.

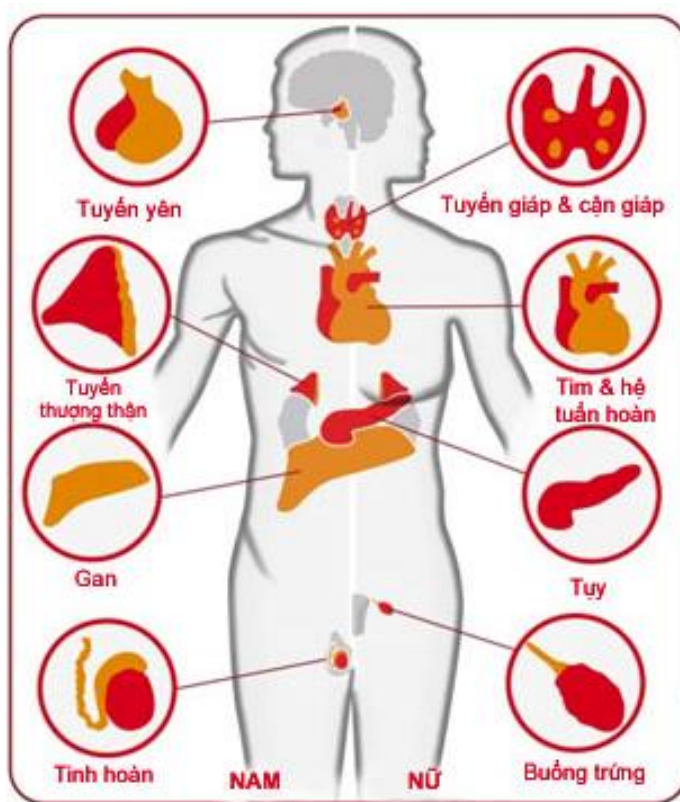
Mỗi mililit (mL) hồng cầu chứa khoảng 1,1mg sắt, trung bình mỗi đơn vị máu (chỉ gồm hồng cầu) khoảng 250mL sẽ chứa khoảng từ 200 đến 290 mg sắt. Lượng sắt được giải phóng từ quá trình phân hủy hồng cầu sẽ là nguyên nhân chính dẫn đến sự tích tụ sắt trong cơ thể của bệnh nhân khi được truyền máu trong thời gian dài. Ví dụ như nếu một bệnh nhân nhận 30 đơn vị máu mỗi năm sẽ ứ đọng khoảng 6 gram sắt trong một năm ( $200 \times 30 = 6.000 \text{ mg} = 6 \text{ g}$ ) hay vào khoảng 15 - 16 mg/ngày. Cơ thể không thể bài tiết một lượng lớn sắt dư thừa như vậy ra khỏi cơ thể do đó sắt sẽ ứ đọng lại trong các mô và các cơ quan của cơ thể gây ra các biến chứng nghiêm trọng cho các bệnh nhân mắc bệnh beta thalassemia thể nặng.

### **TÌNH TRẠNG Ứ ĐỘNG SẮT GÂY RA NHỮNG HẬU QUẢ GÌ Ở NGƯỜI BỆNH THALASSEMIA?**

Các biểu hiện lâm sàng của tình trạng quá tải sắt bắt đầu xuất hiện khi bệnh nhân được khoảng 10 tuổi. Ứ sắt ở gan có thể dẫn đến xơ gan trước khi trẻ được 10 tuổi nếu không được điều trị thải sắt và đặc biệt là nếu bệnh nhân bị kèm thêm viêm gan siêu vi B hoặc C. Bệnh tim, một trong những nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất ở người mắc thalassemia thể nặng cũng đã được báo cáo xảy ra sau khi truyền máu được 10 năm, tuy nhiên tình trạng suy tim thường chỉ xảy ra sau khi đã truyền máu được từ 15 năm trở lên.

Ứ đọng cũng là nguyên nhân quan trọng dẫn đến sự chậm dậy thì ở bệnh nhân thalassemia, ảnh hưởng đến khoảng 50% số bệnh nhân nam và nữ. Ngoài ra còn gây khó khăn cho việc thụ thai ở phụ nữ (khoảng 25% trường hợp) và cũng là một nguyên nhân gây ra bệnh đái tháo đường.

Về lâu dài, sự ứ đọng quá mức sắt còn làm tổn thương các cơ quan quan trọng khác như tuyến giáp và cận giáp do đó bệnh nhân cần được điều trị thải sắt để tránh những hậu quả làm giảm chất lượng sống và rút ngắn tuổi thọ của bệnh nhân.

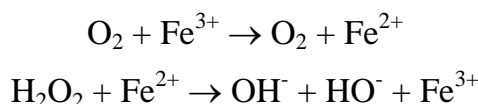


Hình 50: Các cơ quan có thể bị ảnh hưởng do quá tải sắt<sup>51</sup>

### **THUỐC THẢI SẮT DESFERRIOXAMIN (DFO) HAY DESFERAL TÁC DỤNG NHƯ THỂ NÀO?**

Do cơ thể không thể thải lượng sắt thừa ra khỏi cơ thể nên các loại thuốc thải sắt bằng cách gắn với sắt và giúp sắt được bài tiết ra khỏi cơ thể phải được sử dụng để giúp bệnh nhân tránh tình trạng ứ đọng sắt trong cơ thể.

Desferrioxamine (DFO) là loại thuốc thải sắt đầu tiên được sản xuất và đưa ra thị trường từ thập niên 1970 để hỗ trợ điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh thalassemia thể nặng. DFO tác dụng bằng cách: (1) gắn với sắt trong cơ thể để tạo thành ferrioxamine và sau đó chất này được thải ra khỏi cơ thể và (2) làm giảm độc tính của sắt bằng cách bất hoạt các gốc tự do ( $\text{OH}^\cdot$ ) được giải phóng qua các phản ứng hóa học dưới đây:



DFO sẽ lấy sắt của cơ thể từ hai nguồn: (1) sắt được giải phóng từ quá trình phá vỡ hồng cầu, lượng sắt được thải từ nguồn này chiếm khoảng 70% lượng sắt được thải bởi DFO và được thải qua nước tiểu; (2) sắt tích tụ ở gan, đây là nơi dự trữ sắt lớn thứ

<sup>51</sup> <http://thesecretoftheblood.blogspot.com/>



hai trong cơ thể. DFO gắn với sắt trong các tế bào gan sau đó được thải ra khỏi cơ thể qua phân. DFO không thể gắn với sắt khi sắt đã được gắn với protein transferrin.

Mỗi gram DFO sẽ giúp bài tiết 93mg sắt tuy nhiên hiệu quả này còn phụ thuộc vào đường sử dụng DFO, lượng sắt tích tụ trong cơ thể, nồng độ vitamin C trong cơ thể và việc tuân thủ liệu trình điều trị thải sắt của bệnh nhân.

Vitamin C giúp sắt chuyển từ dạng sắt ba ( $Fe^{3+}$ ) thành sắt hai ( $Fe^{2+}$ ), hiện tượng này rất quan trọng vì sắt hai được thải loại khỏi cơ thể bằng cách gắn với DFO dễ dàng hơn so với sắt ba. Do đó để làm tăng hiệu quả thải sắt bệnh nhân sẽ sử dụng DFO cùng với vitamin C. Liều vitamin C hằng ngày là 50mg cho trẻ dưới 10 tuổi và 100mg cho những trẻ lớn hơn. Liều vitamin C không nên quá 200mg/ngày. Nếu bệnh nhân có chế độ ăn giàu vitamin C (có nhiều trong cam, nước trái cây tươi) sẽ không cần phải bổ sung thêm vitamin C (mỗi trái cam lớn có thể cung cấp 75 mg vitamin C, 100mL nước trái cây tươi cung cấp khoảng 50 mg vitamin C).

Tuy nhiên việc uống vitamin C cần được sự tư vấn của bác sĩ điều trị vì sử dụng quá mức vitamin C có thể gây độc cho bệnh nhân đặc biệt là ở bệnh nhân không được điều trị DFO, do vitamin C làm huy động một lượng sắt quá mức ở dạng sắt hai và dưới dạng này sắt sẽ gây ra những tổn thương nặng nề hơn cho các mô.



Hình 51: Thuốc Desferrioxamine

### **KHI NÀO NÊN BẮT ĐẦU ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC THẢI SẮT?**

Các bệnh nhân bị thalassemia thể nặng chỉ nên bắt đầu điều trị bằng thuốc thải sắt DFO ngay khi bắt đầu truyền máu điều trị một cách đều đặn. DFO không giúp giải quyết các vấn đề gây ra do truyền máu không đủ như thiếu máu, biến dạng xương, gan lách lớn. DFO không nên chỉ định cho bệnh nhân khi không được truyền máu, truyền máu không đủ trừ khi bệnh nhân trên 10 tuổi hoặc có những bằng chứng của hiện tượng quá tải sắt trong cơ thể.

Nhìn chung việc điều trị bằng thuốc thải sắt nên được bắt đầu ngay khi đã thực hiện được từ 10 đến 20 lần truyền máu hoặc khi lượng ferritin trong máu cao trên 1000 $\mu$ g/L.

### **THUỐC THẢI SẮT ĐƯỢC ĐƯA VÀO CƠ THỂ BẰNG CÁCH NÀO?**

Vì các phân tử DFO có kích thước khá lớn, cơ thể chỉ hấp thu DFO rất ít qua đường ruột. Con đường tốt nhất để giải phóng DFO vào cơ thể là đường dưới da hoặc đường tĩnh mạch. Do DFO được loại thải nhanh chóng ra khỏi máu (thời gian bán hủy là 5 - 10 phút) cho nên thuốc cần được giải phóng chậm vào máu để có thể có được nồng độ hằng định kéo dài trong máu. Để làm được điều này DFO được đưa vào dưới da bằng các dụng cụ tiêm đặc biệt để có thể bơm thuốc từ từ trong vòng từ 8 đến 12 giờ, ít nhất là 6 ngày trong 1 tuần. Liều lượng chính xác cho mỗi bệnh nhân được các bác sĩ chuyên khoa tính toán dựa trên độ tuổi, tình trạng ứ đọng sắt và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Nói chung liều trung bình cho trẻ em không nên quá 20 - 40mg/kg trọng lượng cơ thể vì liều càng cao càng làm chậm sự tăng trưởng của cơ thể, cho người trưởng thành là khoảng từ 30 - 50mg/kg trọng lượng cơ thể.



*Hình 52: Các loại bơm thuốc để truyền dưới da*

Hiện nay đã có các loại bơm thuốc nhỏ, nhẹ và thuận tiện để đưa thuốc thải sắt DFO vào dưới da của bệnh nhân. Nhiều bệnh nhân thích sử dụng loại bơm này để đưa thuốc thải sắt vào cơ thể vào ban đêm để tránh làm ảnh hưởng đến các hoạt động thường nhật vào ban ngày.



*Hình 53: Một bệnh nhân đang được truyền thuốc thải sắt dưới da<sup>52</sup>*

Việc sử dụng điều đặn DFO có một vai trò hết sức quan trọng trong việc đảm bảo cho bệnh nhân thalassemia có sức khỏe tốt. Tuy nhiên việc điều trị bằng DFO khá khó khăn, gây đau cho bệnh nhân, tốn nhiều thời gian và khó sử dụng do đó nhân viên y tế và quan trọng nhất là chính các bệnh nhân cần phải tự tìm ra phương thức thuận lợi nhất có thể để điều trị DFO cho mình đặc biệt là đối với những bệnh nhân ở tuổi thiếu niên và thanh niên.

<sup>52</sup> <http://giadinh.net.vn/dan-so/gian-nan-benh-thieu-mau-di-truyen-20101213095922629.htm>

## **Còn có những con đường nào khác để đưa thuốc thải sắt DFO vào cơ thể không ?**

Ngoài đường dưới da như mô tả ở trên, DFO có thể đưa vào cơ thể bằng những con đường khác, mỗi cách đều có những thuận lợi và bất lợi riêng. Dưới đây là một số đường sử dụng DFO phổ biến:

### *Truyền tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ*



Hình 54: Một loại kim truyền tĩnh mạch (indwelling catheter)<sup>53</sup>

Đây là đường truyền giúp giải phóng một lượng sắt lớn nhanh chóng hơn các đường truyền khác, đặc biệt đối với những bệnh nhân có tình trạng ứ đọng sắt nghiêm trọng và có các biến chứng tim kết hợp. Tuy nhiên con đường này ẩn chứa nhiều nguy cơ như nhiễm trùng, hình thành cục máu đông gây tắc mạch rất nguy hiểm cho bệnh nhân do đó cách truyền này chỉ được sử dụng trong những trường hợp đặc biệt do các bác sĩ chuyên khoa chỉ định.

Do việc truyền được thực hiện liên tục hằng ngày nên cần các loại kim tiêm đặc biệt để đưa thuốc vào tĩnh mạch, loại kim này tương đối đắt và cần được giám sát cẩn thận khi sử dụng.

### *Truyền tĩnh mạch liên tục trong 8-12 giờ*

Truyền tĩnh mạch liên tục từ 8 đến 10 giờ là một biện pháp khác để thay thế cho việc truyền dưới da và được sử dụng trong những trường hợp nghiêm trọng hoặc những trường hợp đã có những biến chứng do truyền dưới da. Việc điều trị được thực hiện từ 8 - 12 giờ/ngày và kéo dài 5 ngày/tuần. Tuy nhiên cách truyền này không hiệu quả như trường hợp truyền tĩnh mạch trong 24 giờ đặc biệt đối với các trường hợp quá tải sắt nặng và kèm theo biến chứng ở tim.

Cần lưu ý là việc truyền DFO bằng con đường tĩnh mạch chỉ nên được thực hiện khi cần thiết vì về lâu dài ngoài những biến chứng như nhiễm trùng, hình thành các cục máu đông gây tắc mạch còn gây thương tổn tĩnh mạch qua đó làm ảnh hưởng đến việc truyền máu cho bệnh nhân.

<sup>53</sup> [http://cs.smith.edu/classwiki/index.php/Indwelling\\_Medical\\_Devices](http://cs.smith.edu/classwiki/index.php/Indwelling_Medical_Devices)

### Truyền tĩnh mạch DFO trong quá trình truyền máu

Tại một số trung tâm, DFO được truyền đồng thời với việc truyền máu. Tuy nhiên DFO không bao giờ được cho trực tiếp vào máu đang truyền vì DFO có thể gây ra các phản ứng khi truyền máu cho bệnh nhân.

Trong trường hợp này DFO được truyền tĩnh mạch bằng cách hòa tan trong dung dịch muối sinh lý (NaCl 9 ‰) và truyền cho bệnh nhân trong vòng 4 giờ. Thông thường thời gian cần thiết để truyền DFO lâu hơn thời gian truyền máu.

Một điểm quan trọng cần lưu ý là DFO chỉ được truyền cho bệnh nhân khi truyền máu, nghĩa là chỉ 1 lần trong từ 2 đến 4 tuần, và do đó hiệu quả cũng không cao. Tuy nhiên đây là lựa chọn duy nhất ở những nơi mà DFO được cung cấp hạn chế.

### Tiêm bắp DFO

Đường tiêm bắp DFO không đem lại hiệu quả như truyền tĩnh mạch hoặc truyền dưới da do đó chỉ được sử dụng trong một số trường hợp nhất định như ở các quốc gia mà các loại bơm tiêm đặc biệt để truyền trong thời gian dài không có sẵn, liều DFO cho bệnh nhân quá nhỏ do thuốc quá đắt. Mặc dù không có hiệu quả cao nhưng vẫn tốt cho bệnh nhân hơn là không có thuốc thải sắt nào được sử dụng.

Thuốc được hòa với nước cất và tiêm bắp 2 lần ngày.

### CÓ NÊN DÙNG DFO KHI MANG THAI KHÔNG?



Các nghiên cứu chưa khẳng định sự an toàn của việc dùng DFO trong khi mang thai. Hiện nay các bệnh nhân mang thai được khuyên tránh sử dụng DFO trong ba tháng đầu của thai kỳ. Các thai phụ nếu bị quá tải sắt và có những vấn đề nghiêm trọng của tim cần được điều trị với liều DFO thấp dưới sự theo dõi của bác sĩ chuyên khoa. Trong các giai đoạn sau của thai kỳ việc sử dụng DFO không gây ra bất kỳ tác dụng phụ nào lên quá trình mang thai và DFO có thể sử dụng trong giai đoạn cho con bú.

### KHI DÙNG THUỐC THẢI SẮT DFO CÓ THỂ XẢY RA CÁC BIẾN CHỨNG GÌ?

Nhiều biến chứng có thể xảy ra khi sử dụng DFO, đòi hỏi sự quan tâm của nhân viên y tế và của chính bệnh nhân để sớm phát hiện và có giải pháp can thiệp. Các biến chứng phổ biến gồm:

- Các phản ứng tại chỗ ở da như ngứa, sưng, đỏ, đau ở chỗ tiêm.
- Dị ứng với DFO, tuy nhiên hiếm gặp.
- Với liều cao DFO có thể gây ra những vấn đề về thính lực như giảm thính lực và thị lực như nhìn mờ, giảm khả năng cảm nhận màu sắc, đục thủy tinh thể v.v...
- Làm chậm phát triển và tổn thương xương khớp.
- Nhiễm khuẩn *Yesinia enterocolitica* do loại vi khuẩn này có điều kiện phát triển thuận lợi khi bệnh nhân được truyền DFO do đó cần được cảnh giác bệnh nhân bị nhiễm loại vi khuẩn này khi xuất hiện các dấu hiệu đau bụng, đau khớp, tiêu chảy, sốt hay đau họng để chẩn đoán và điều trị kịp thời.



Ngoài ra cũng có thể gặp một số biến chứng hiếm gặp như hạ huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc sốc. Ở liều cao DFO có thể gây suy giảm chức năng thận và những vấn đề nghiêm trọng về hô hấp.

## CÁC LOẠI THUỐC THẢI SẮT KHÁC

### DEFERIPRONE (1,2 DIMETHYL-3-HYDROXYPYRID-4-ONE, L1)

Deferiprone hay L1 là loại thuốc thải sắt dưới dạng viên, được dùng bằng đường uống và hiện chỉ được sử dụng trên các bệnh nhân không thể dùng DFO hoặc việc sử dụng DFO không có hiệu quả. Tuy nhiên ở một số nước đang phát triển, đặc biệt là Ấn Độ việc sử dụng Deferiprone khá phổ biến do giá rẻ hơn trong khi DFO quá đắt so với khả năng của bệnh nhân (Ấn Độ có thể tự sản xuất Deferiprone) và thuận tiện hơn khi sử dụng.

Do thuốc có kích thước nhỏ nên Deferiprone (L1) nhanh chóng được dạ dày hấp thu và nhanh chóng đạt được nồng độ cao trong máu trong vòng 45-60 phút sau khi uống. Trong máu ba phân tử L1 sẽ gắn với một nguyên tử sắt tạo thành một phức hợp và phức hợp này dễ dàng được đào thải qua nước tiểu chứ không phải qua phân. L1 được loại bỏ khỏi máu chậm hơn so với DFO cho nên sẽ cho hiệu quả điều trị kéo dài hơn ở hầu hết bệnh nhân và 90% sẽ thải khỏi máu trong vòng 5 đến 6 giờ sau khi uống.

Nghiên cứu cho thấy L1 có hiệu quả khoảng 65% so với DFO trong việc thải loại sắt khỏi cơ thể bệnh nhân, hiệu quả này thay đổi khá nhiều giữa các bệnh nhân này với bệnh nhân khác. Hiện này ngày càng nhiều quốc gia và bệnh nhân sử dụng L1 cho việc điều trị thải sắt cho bệnh nhân thalassemia thể nặng.

### Các phản ứng phụ của Deferiprone

Việc điều trị thải sắt bằng deferiprone (L1) cũng có một số phản ứng phụ trong đó quan trọng nhất là làm giảm số lượng bạch cầu trong đó đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính, vốn đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân nhiễm trùng. Ngoài ra còn có những phản ứng phụ khác như:

- Đau và viêm khớp gối, cổ tay, khuỷu, háng v.v... dẫn đến cứng khớp và gây khó khăn trong việc di chuyển.
- Các vấn đề về dạ dày ruột như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.
- Làm giảm lượng kẽm trong cơ thể.
- Gây độc cho gan.

### Sử dụng phối hợp với DFO để thải sắt

Một số trung tâm sử dụng phối hợp DFO với deferiprone để làm tăng hiệu quả điều trị do hai loại thuốc này thải sắt theo 2 cơ chế khác nhau và có thể bổ sung cho nhau, một loại chuyển sắt từ tế bào vào huyết tương (DFO) còn loại kia gắn với sắt trong huyết tương để đưa ra khỏi cơ thể. Biện pháp phối hợp này đem lại hiệu quả ở các trường



Hình 55: Thuốc Deferiprone

hợp bệnh nhân có tình trạng ứ đọng quá mức sắt trong cơ thể hoặc có tình trạng ứ đọng nhiều sắt ở tim.

### **DEFERASIROX**

Deferasirox là loại thuốc mới dùng để thải sắt được sử dụng bằng đường uống. Deferasirox được sử dụng để điều trị tình trạng ứ đọng sắt mạn tính trong các trường hợp:

- Bệnh nhân đã được truyền máu điều trị nhiều lần từ khi được 2 tuổi.
- Các bệnh nhân bị thiếu máu vì những nguyên nhân khác và những bệnh nhân thalassemia được truyền máu thường xuyên và khi việc điều trị thải sắt bằng DFO bị chống chỉ định hoặc không hiệu quả.



Hình 56: Thuốc Deferasirox

Thời điểm và liều lượng sử dụng cho từng bệnh nhân sẽ do các bác sĩ chuyên khoa chỉ định. Deferasirox cho phép bảo vệ cơ thể trong 24 giờ với một liều duy nhất bằng đường uống. Hiện nay việc sử dụng phối hợp Deferasirox với các loại thuốc thải sắt khác là chống chỉ định và trước khi sử dụng thuốc cần có sự kiểm tra chặt chẽ nồng độ ferritin huyết thanh, đánh giá chức năng gan và thận cũng như kiểm tra thị giác và thính lực.

Deferasirox có tác dụng thải sắt bằng do có khả năng gắn với sắt ba ( $Fe^{3+}$ ), mỗi với một nguyên tử của  $Fe^{3+}$  sẽ gắn với hai phân tử Deferasirox và phức hợp này sẽ được đào thải qua phân. Thuốc được chuyển hóa chậm trong gan, duy trì trong máu nhiều giờ (thời gian bán thải từ 9 - 11 giờ) do đó chỉ với 1 liều duy nhất mỗi ngày Deferasirox cho kết quả điều trị trong suốt 24 giờ. Một số nghiên cứu cho thấy Deferasirox có thể thải sắt từ tế bào gan và tế bào cơ tim.

Tuy nhiên cũng như mọi loại thuốc khác, Deferasirox cũng có những phản ứng phụ như tiêu chảy, rối loạn tiêu hóa trong tuần đầu dùng thuốc. Một số bệnh nhân bị sốt cách quãng, có cảm giác lạnh, ngứa da toàn thân hoặc khu trú ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân. Một số bệnh nhân có sự gia tăng creatinin, một số ít có sự gia tăng men gan. và một số bệnh nhân xuất hiện các rối loạn về thính giác và thị giác.

Thuốc này hiện **không được sử dụng phối hợp** với các thuốc thải sắt khác và **không được sử dụng trong khi mang thai.** ■







