



BỆNH VON WILLEBRAND Ở TRẺ EM: TỔNG QUAN Y VĂN VÀ BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG VỚI DDVAP

Phan Nguyễn Liên Anh, Nguyễn Minh Tuấn, Lâm Thị Mỹ, Cao Trần Thu Cúc, Lương Thị Xuân Khánh, Nguyễn Thị Minh Tâm, Trần Ngọc Kim Anh, Mã Phương Hạnh, Bùi Thị Thuý Hằng, Nguyễn Thuý Dương, Nguyễn Hoàng Phùng Hà, Trần Anh Huân, Hồ Sam Vinh, Kiều Thị Kim Hương, Ngô Thị Hồng Đào, Dương Thị Mỹ Lệ

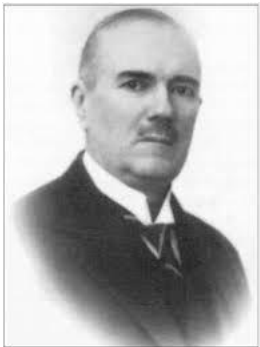
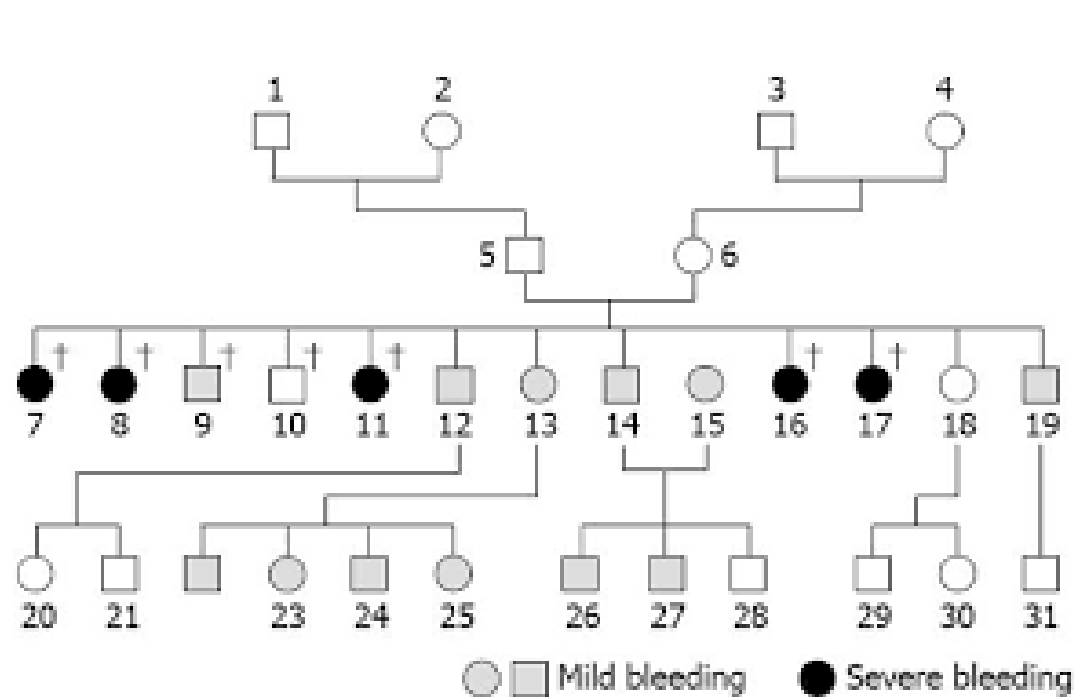
KHOA HUYẾT HỌC - BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

TP HỒ CHÍ MINH

MỞ ĐẦU

- ❑ VWD là rối loạn chảy máu di truyền thường gặp nhất lên đến **1%** dân số, tuy nhiên tỷ lệ hiện mắc thấp hơn nhiều (khoảng **0,1%** dân số) vì nhiều bệnh nhân không có triệu chứng do biểu hiện không hoàn toàn hoặc do thiếu yếu tố von Willebrand (vWF) nhẹ, chỉ phát hiện được khi thực hiện xét nghiệm sàng lọc.
 - ❑ Biểu hiện lâm sàng, thay đổi trên cận lâm sàng và kiểu di truyền rất đa dạng.
- Chúng tôi cập nhật và trình bày cách tiếp cận để chẩn đoán, dựa trên bằng chứng khoa học, tổng quan y văn và kinh nghiệm thực tế từ ca lâm sàng.

LỊCH SỬ BỆNH VON WILLEBRAND (VWD)



- ❑ Bác sỹ Erik von Willebrand mô tả (1926) ở bệnh nhân nữ 13 tuổi bị mất máu đến tử vong trong kỳ kinh nguyệt thứ tư.
- ❑ Bốn trong bảy anh chị em cũng bị ảnh hưởng.
- ❑ Một số điểm khác biệt giữa chứng so với bệnh Hemophilia:
 - Ảnh hưởng cả **hai giới**.
 - **Thời gian máu chảy** kéo dài.
 - Kiểu chảy máu chủ yếu là **niêm mạc** so với xuất huyết cơ hoặc khớp ở bệnh Hemophilia.

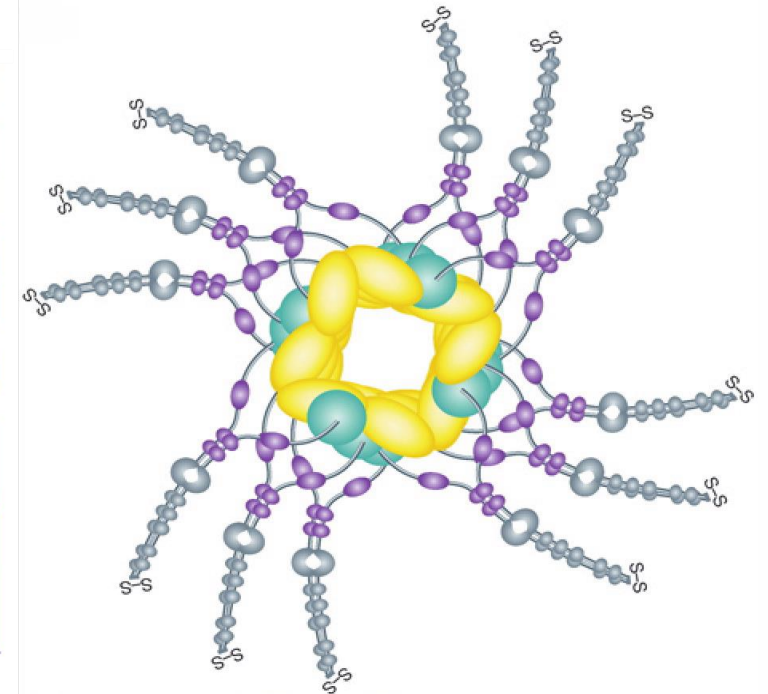
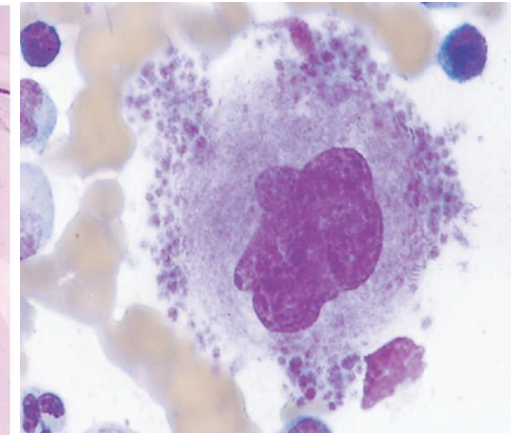
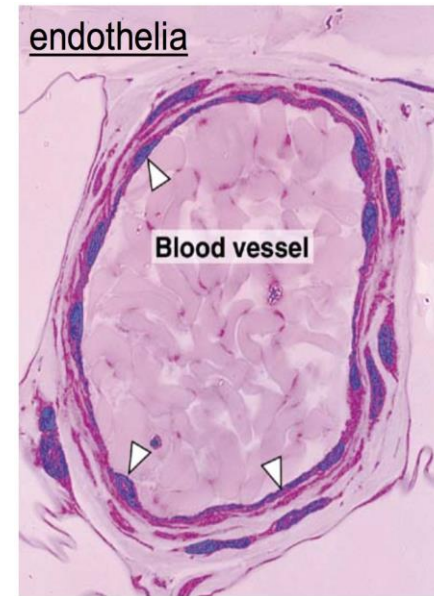
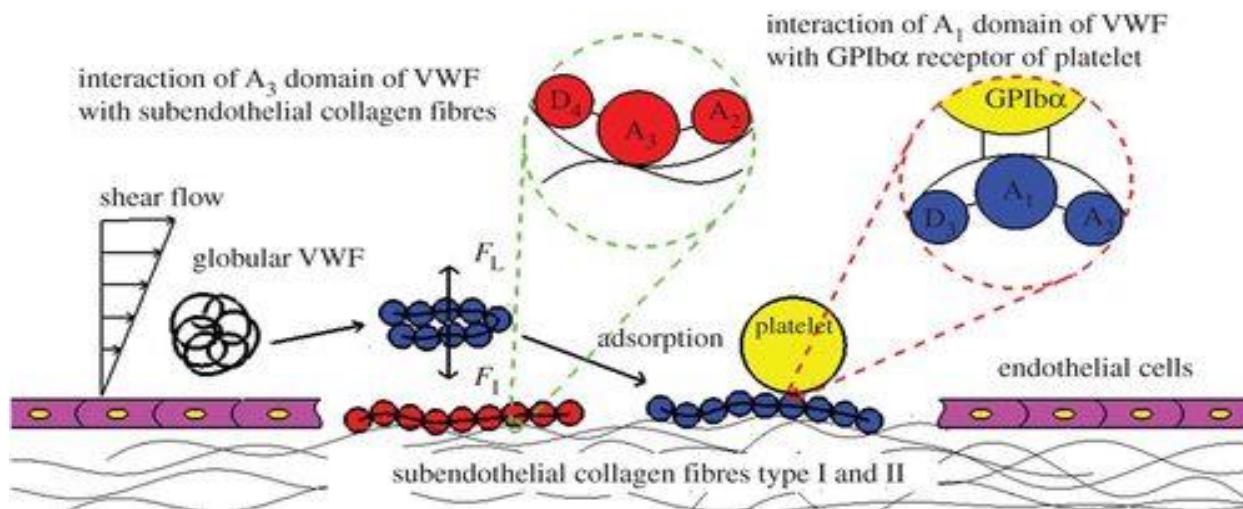
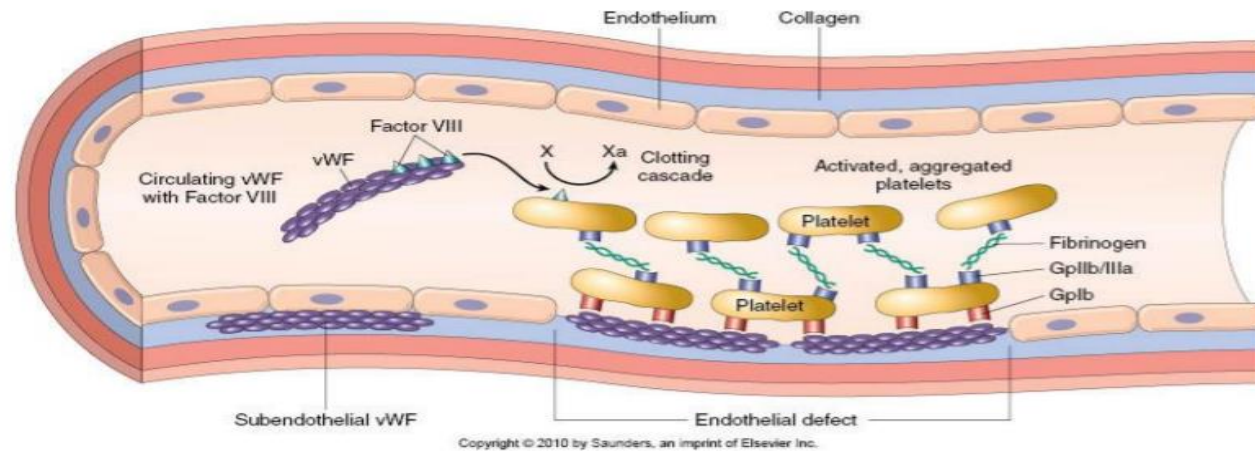
→ **“giả hemophilia di truyền”**.

Các đặc điểm lâm sàng mô tả từ năm 1926 vẫn đúng cho đến nay, tuy nhiên chẩn đoán và điều trị có nhiều phát triển đáng kể.

1926	1950's-1960's	1971	1985
First described in 1926 by a Finnish physician, Eric von Willebrand.	This condition was also usually associated with a reduced level of factor VIII (FVIII) .	FVIII deficiency could be replaced through the infusion of plasma or plasma fractions.	Significant advance was made by two groups of investigators who showed, for the first time using immunological assays, that FVIII and von Willebrand factor were distinct proteins.
			The distinct nature of VWF was definitely demonstrated by the characterization of the VWF gene by four independent groups of investigators.

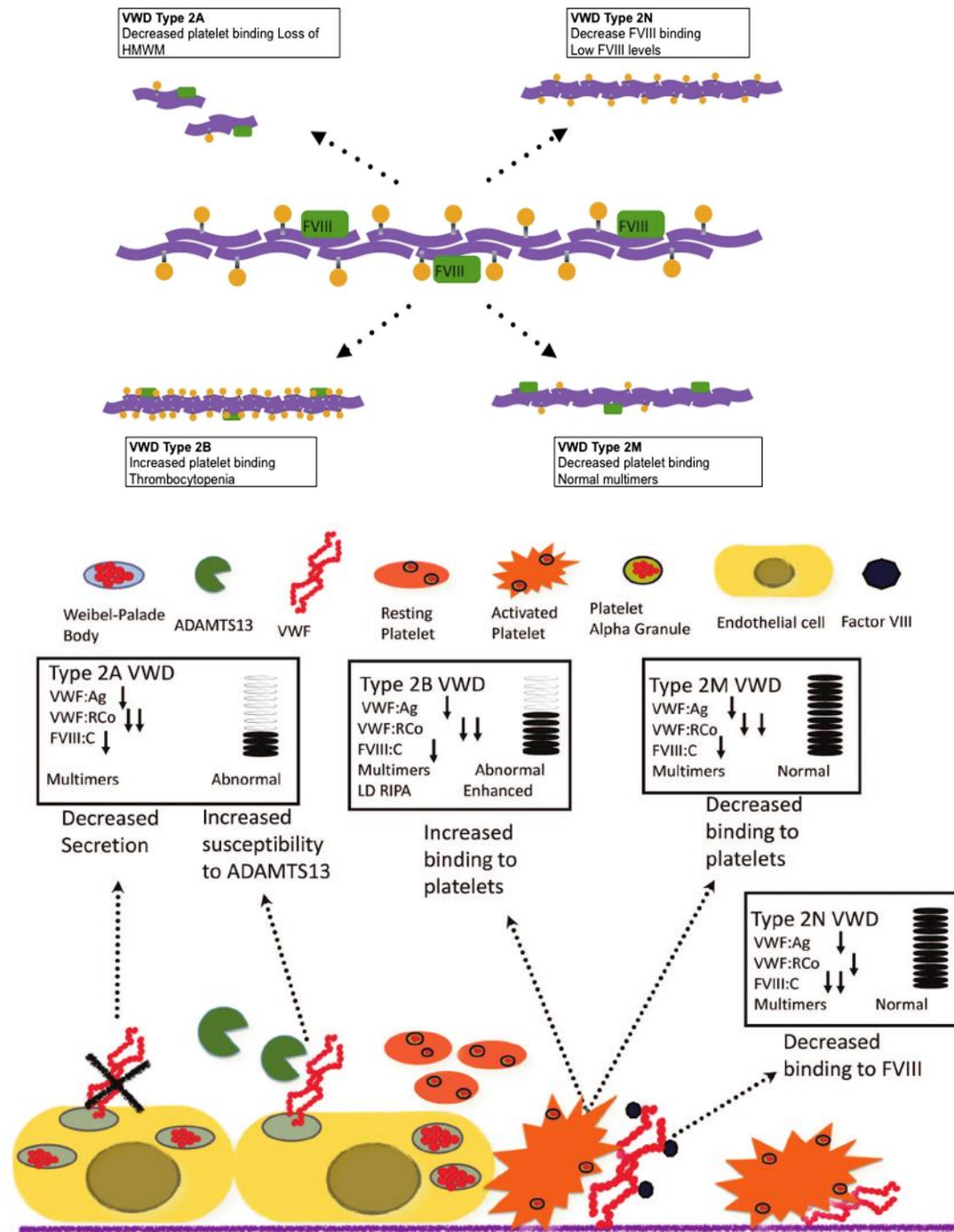
ĐỊNH NGHĨA VÀ CƠ CHẾ

Bệnh Von Willebrand là rối loạn chảy máu di truyền do giảm **số lượng** hoặc **chất lượng** yếu tố Von Willebrand (VWF)



PHÂN LOẠI

Loại	Kiểu di truyền	Miền đột biến	Kiểu khiếm khuyết vWF	Biểu hiện lâm sàng
I	AD	Nhiều đột biến dọc gen vWF	Giảm nồng độ vWF chức năng bình thường	Xuất huyết niêm nhẹ - trung bình
2A	AD	A1, A2	Tăng nhạy cảm khi phân tích bằng ADAMTS13	Xuất huyết niêm trung bình – nặng
		CK	Giảm hình thành dimer	
		D1, D2	Giảm hình thành multimer	
		A1, A2, D3	Giảm bài tiết vWF, giữ lại trong nội bào	
2B	AD	A1	Tăng khả năng gắn kết của vị trí Gp1ba trên vWF với receptor Gp1ba	Xuất huyết niêm trung bình – nặng
2M	AD	A1	Giảm khả năng gắn kết vị trí Gp1ba trên vWF với receptor Gp1ba	Xuất huyết niêm trung bình – nặng
		A3	Giảm khả năng gắn kết vWF với collagen	Xuất huyết niêm trung bình – nặng
2N	AR	D' – D3	Giảm khả năng gắn kết với FVIII	Xuất huyết trung bình – nặng giống hemophilia
3	AR	Nằm dọc gen vWF ngoại trừ D1-D2	Đột biến không tạo được protein gây giảm vWF hoàn toàn. Giảm hình thành dimer và giữ lại trong nội bào	Xuất huyết niêm nặng và xuất huyết giống hemophilia



CHẨN ĐOÁN

- ☐ Bệnh sử thường chảy máu niêm
- ☐ Cận lâm sàng phù hợp
- ☐ Tiền sử gia đình dễ bị chảy máu

Kiểu XH niêm	Bình thường (%)	VWD type 1 (%)	VWD type 2 (%)	VWD type 3 (%)
Chảy máu cam	4.6 -22.7	38.1 – 62.5	63	66 -77
Rong kinh	23 – 68.4	47 - 60	32	56 - 69
Chảy máu sau nhổ răng	4.7 – 41.9	28.6 – 51.5	39	53 - 70
Bầm da	11.8 – 41.9	49.2 – 50.4		
Chảy máu sau chấn thương nhẹ	0.2 – 33.3	36	40	50
Chảy máu sau PT	1.4 – 28.2	19.5 - 28	23	41
XHTH	0.6 – 27.7	14	8	20

CẬN LÂM SÀNG

XÉT NGHIỆM SÀNG LỌC:

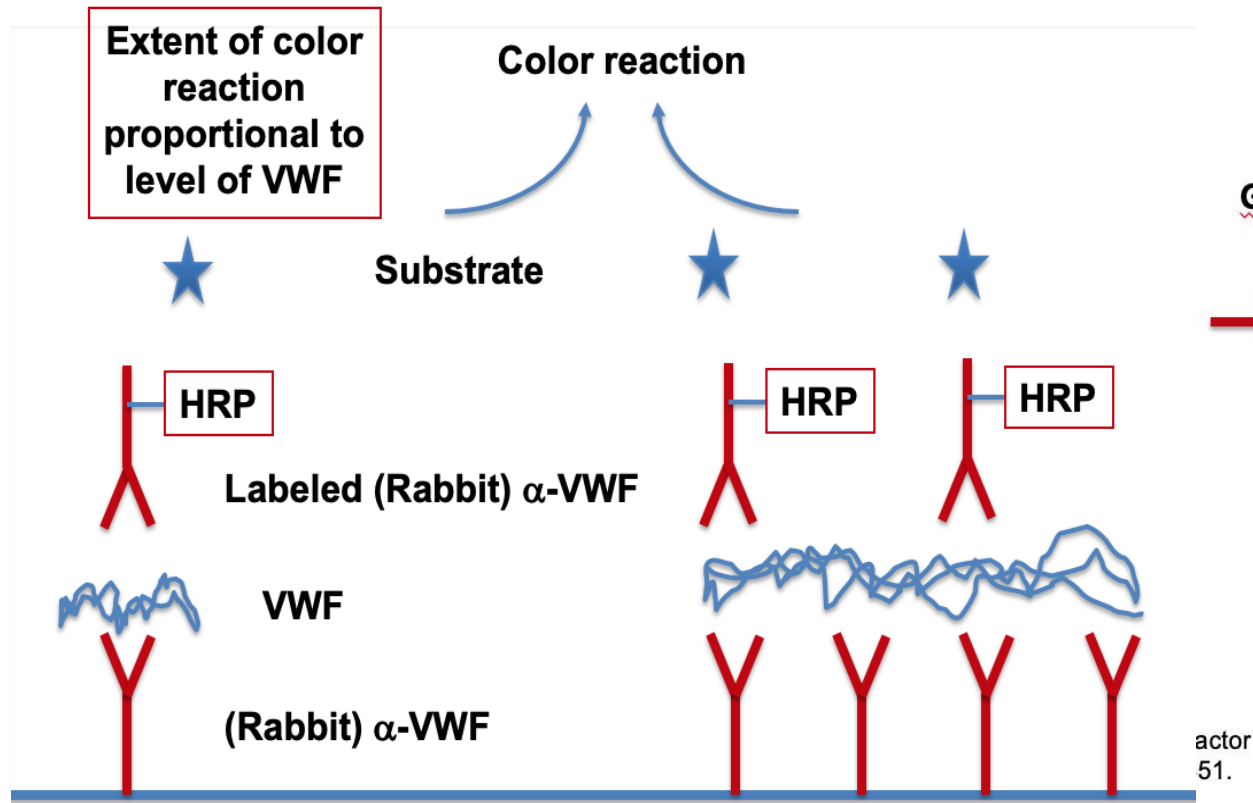
- ☐ Tổng phân tích tế bào máu
- ☐ Thời gian máu chảy (TS) hoặc phân tích chức năng TC (PFA100)
- ☐ Đông máu toàn bộ

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN:

- ☐ Đo lượng kháng nguyên VWF
- ☐ Định lượng nồng độ yếu tố VIII hoạt hoá
- ☐ Đo chức năng hoạt hoá VWF (vWF: RCo , vWF:Gp1bR , vWF: antibody , VWF:CB)

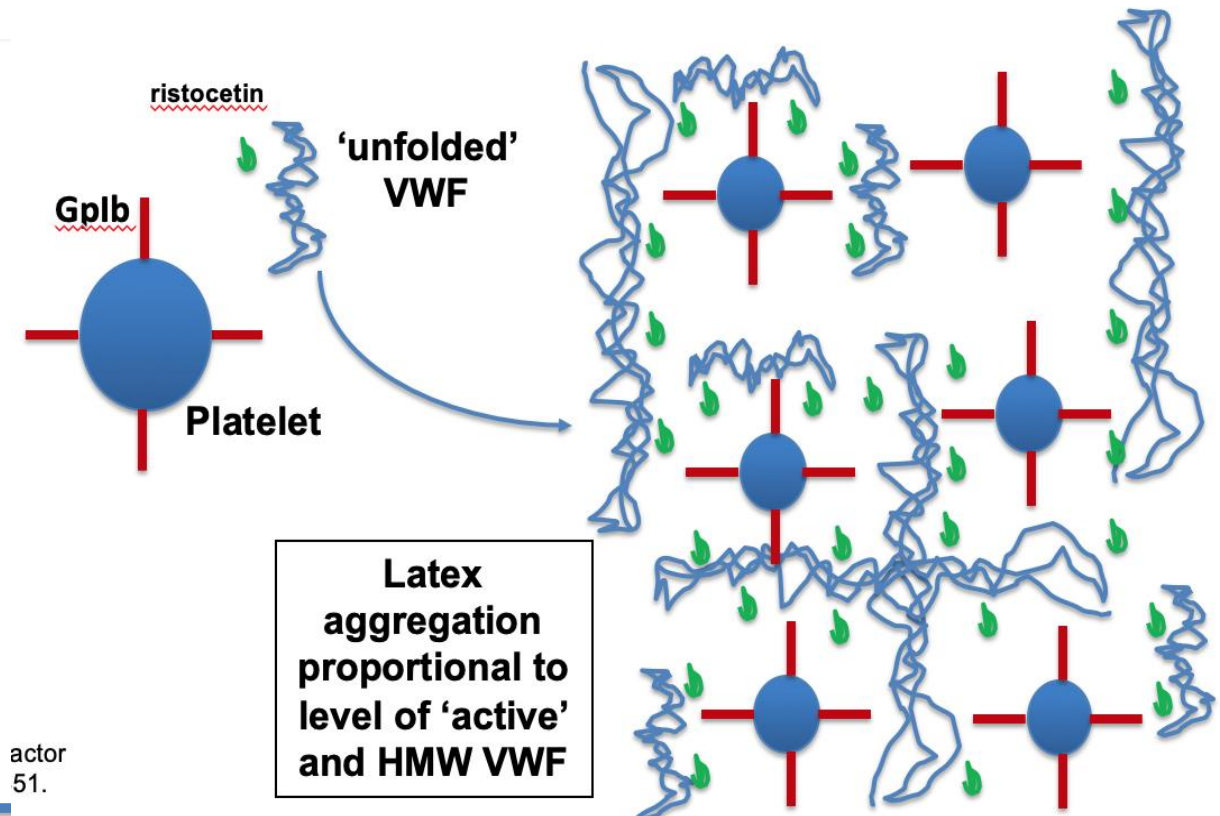
Xét nghiệm	Mục đích
Nồng độ yếu tố VIII hoạt hoá (FVIII:C)	Đo hoạt động chức năng của FVIII
Đo lượng kháng nguyên VWF (VWF:Ag)	Đo lượng VWF
Đo chức năng hoạt hoá VWF _ Đồng yếu tố Ristocetin (VWF: RCo, VWF: Gp1bR) _ Đo kháng thể đơn dòng gắn VWF (VWF: antibody) _ XN gắn collagen với VWF (VWF:CB)	Đo chức năng VWF
Phân tích multimer VWF	Xem mức độ monomer VWF hình thành multimer
Tập kết tiểu cầu do ristocetin (RIPA)	Đo độ nhạy VWF với ristocetin (Measures how sensitive VWF is to ristocetin (useful in diagnosing Type 2B VWD)

Định lượng VWF: Ag

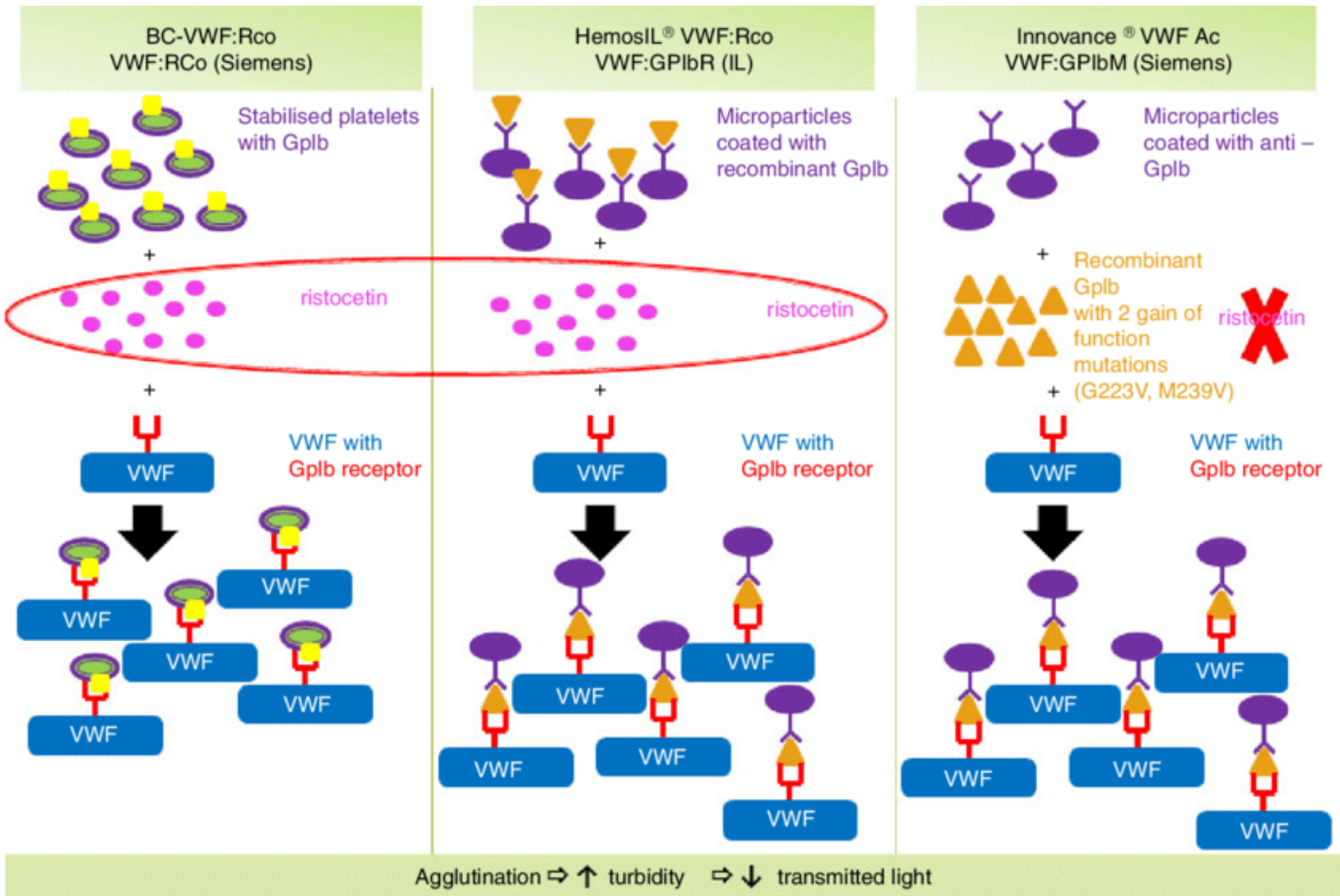


Favaloro EJ, Mohammed S, Patzke J. Laboratory Testing for von Willebrand Factor Antigen (VWF:Ag). *Methods Mol Biol.* 2017;1646:403-416.

VWF:RCo



Mohammed S, Favaloro EJ. Laboratory Testing for von Willebrand Factor Ristocetin Cofactor (VWF:RCO). *Methods Mol Biol.* 2017;1646:435-451.

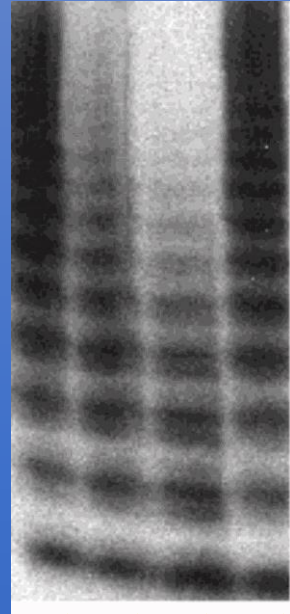


PHÂN TÍCH MULTIMER VWF

High Molecular Weight VWF

Intermediate Molecular Weight VWF

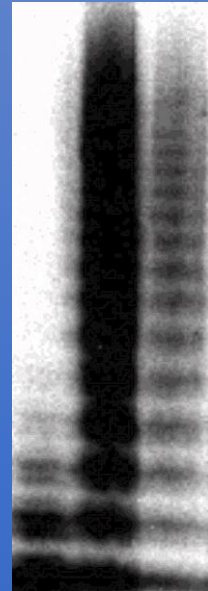
Low Molecular Weight VWF



Normal

Type 2B

Normal



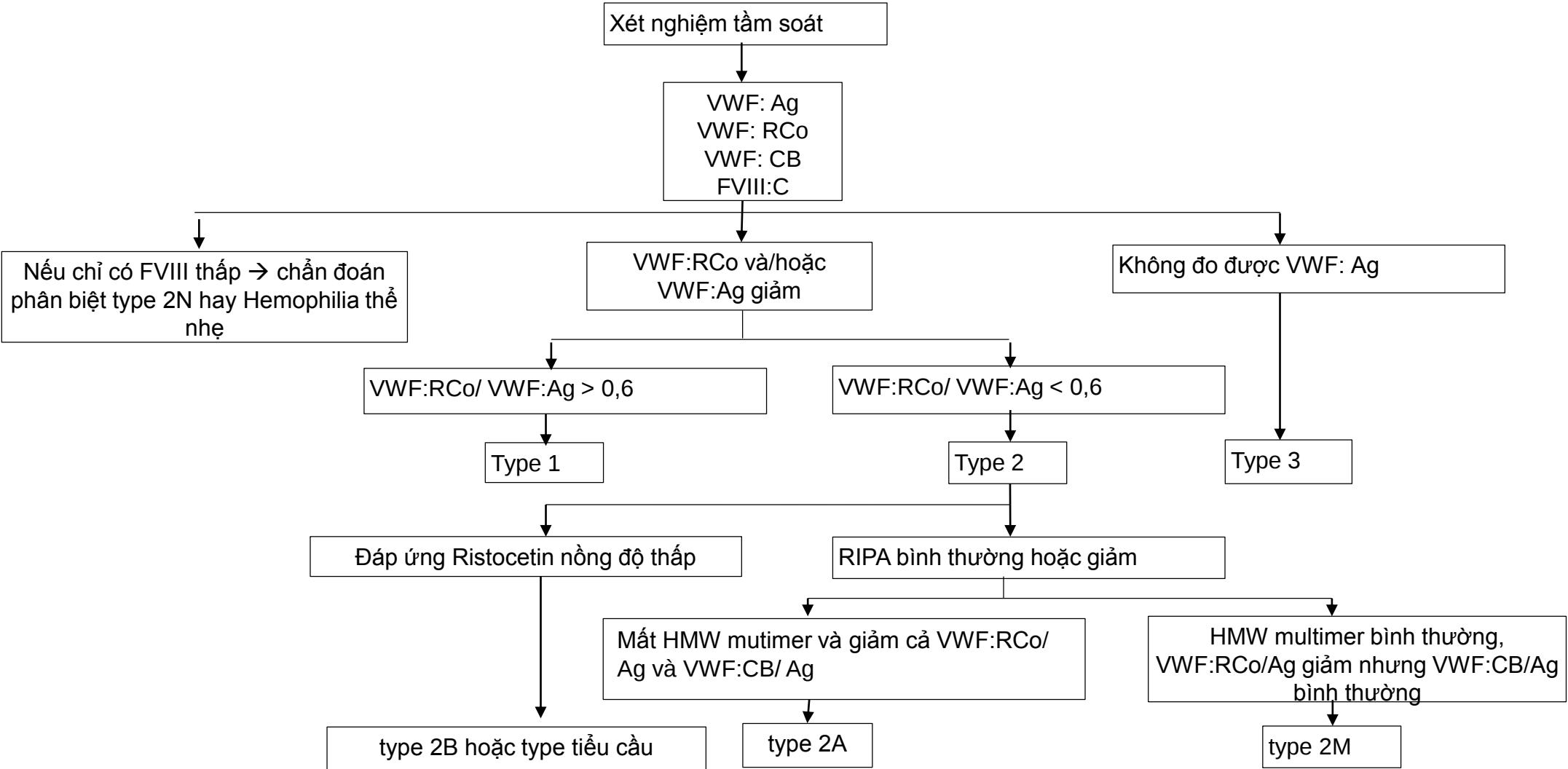
Type 2A

Normal

Mild Type 1

- Tất cả multimer hiện diện = bình thường, hoặc VWD 2N hoặc 2M hoặc bình thường
- Tất cả multimer hiện diện nhưng đậm độ thấp = VWD type 1
- Mất HMW VWF = có thể là VWD type 2A hay 2B
- Mất HMW và IMW VWF = có thể type 2A

LƯU ĐỒ TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN



ĐIỀU TRỊ

1. DESMOPRESSIN ACETATE (DDAVP) (Điều trị first line)

- ❑ Tăng phóng thích từ nội mô VWF và FVIII
- ❑ Dùng trong type 1 và type 2 (ngoại trừ 2B)

2. CHỐNG TIÊU SỢI HUYẾT (ANTIFIBRINOLYTIC)

- ❑ Dùng một mình hoặc kết hợp DDAVP
- ❑ Hiệu quả trong trường hợp chảy máu nhẹ hay phòng ngừa trước thủ thuật

3. SẢN PHẨM CÔ ĐẶC CHỨA VWF

- ❑ VWD các type
- ❑ Không đáp ứng với DDAVP
- ❑ Bệnh nhân không thể dùng DDAVP



- ❑ DDAVP tĩnh mạch, tiêm dưới da và xịt mũi đều được sử dụng.
- ❑ **Tác dụng phụ:** đỏ mắt, hạ huyết áp thoáng qua.
Tránh tác dụng phụ giữ nước quá mức bằng cách hạn chế dịch nạp còn 1 lít/ 24 giờ.
- ❑ Nên theo dõi natri máu nếu dùng ở trẻ dưới 2 tuổi
- ❑ Không dùng ở bệnh nhân xơ vữa động mạch
- ❑ Tính ứng dụng trên lâm sàng và khả năng đáp ứng thay đổi → nên thử DDAVP ở tất cả bệnh nhân **vWD type 1, 2A, 2M và 2N** nếu không có chống chỉ định

CHẨN ĐOÁN VWD Ở TRẺ SƠ SINH VÀ TRẺ NHỎ VÀ TRONG THAI KỲ

- ❑ Chẩn đoán ở nhóm sơ sinh và trẻ nhỏ gặp nhiều khó khăn do vWF có thể **tăng sinh lý sau sinh**
- ❑ Nghiên cứu ở trẻ sơ sinh đủ tháng cho thấy mức trung bình của vWF ngày tuổi đầu tiên là 153 IU/ml và giảm xuống 108 IU/ml vào ngày 180 sau sinh *
- **Không nên chẩn đoán vWD trước 6 tháng**
- ❑ Trẻ em dễ bị căng thẳng khi làm xét nghiệm máu → dễ bị tăng giả
- Nếu lâm sàng còn nghi ngờ thì nên **thực hiện lại khi trẻ lớn hơn**
- ❑ **VWF tăng nhanh** trong 3 tháng đầu của thai kỳ và tiếp tục tăng trong các tháng tiếp theo, đến cuối thai kỳ đạt ngưỡng gấp 2 đến 3 lần so với lúc không mang thai . Nồng độ vWF **giảm nhanh sau sinh** và về ngưỡng trước sinh trong vòng vài tuần

*Andrew M., Paes B. (1987), Development of the human coagulation system in the full-term infant, *Blood*, 70: 165– 172

** Sanchez-Luceros A., Meschengieser S.S. (2003), Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 14: 647–651.

CA LÂM SÀNG

BỆNH NHÂN 1

- ☐ Nữ, 13 tuổi ra huyết âm đạo lần đầu kéo dài 10 ngày, lượng nhiều.
- ☐ Tiền căn hay chảy máu cam từ nhỏ, dễ bị bầm da.
- ☐ Mẹ bị cường kinh, băng huyết sau sinh.
- ☐ Khám lâm sàng có da xanh, niêm hơi nhạt, niêm mạc mũi sung huyết bên trái.

BỆNH NHÂN 2

- ☐ Nữ, 14 tuổi đến khám vì mệt mỏi, chóng mặt, da xanh kéo dài.
- ☐ Tiền căn bắt đầu có kinh cách 2 năm, chu kỳ kinh mỗi 3 tuần, mỗi kỳ kéo dài 12 – 14 ngày, lượng nhiều phải thay băng mỗi 2 giờ, đã điều trị tại bệnh viện sản khoa với thuốc điều hoà nội tiết nhưng không đáp ứng điều trị. Không ghi nhận tiền căn chảy máu bất thường khác.
- ☐ Tiền căn gia đình bình thường, bố mẹ không có hôn nhân cận huyết
- ☐ Khám lâm sàng có da xanh, niêm nhạt, lưỡi mất gai, móng tay cùn, mất bóng, gan lách không to, không xuất huyết da niêm.

Siêu âm tử cung và phần phụ thấy thành tử cung dày nhẹ, không có bất thường trong lòng tử cung, vùng chậu và buồng trứng, que thử thai âm tính.

CẬN LÂM SÀNG

CLS (ngưỡng bình thường)	Ca thứ nhất	Ca thứ 2
WBC (4 -10.5/mcL)	9100	6500
Hb (12 -15 g/dl)	10.5	9.5
MCV (78 -95 fL)	79.8	56
MCH (26 -32 g)	28.9	17
PLT (150 – 400/mcL)	25000	38000
TS (1 -3 phút)	3	3
PT (10 -13 giây)	13	11
aPTT (28.6 – 35.8 giây)	48.7	
aPTT hỗn hợp	Bình thường	
Fibrinogen (1.62 – 4.01 g/dl)	2.82	2.41
FVIII (60 - 150 %)	32	68
PFA100 (CEPI) (84 – 160 giây)		248
PFA100 (CADP) (40.6 – 122 giây)		178
Nhóm máu	O	O
VWF: Ag (40.6 – 122%)	30.2	37.2
VWF: Activiy (40.3 – 125.9%)	28.5	29.3
VWF: Activity/ VWF: Ag	0.94	0.78
FVIII/ VWF: Ag	1.05	1.82

CHẨN ĐOÁN

Bệnh Von Willebrand type 1

ĐIỀU TRỊ

- ☐ DDVAP đường xịt mũi liều 1 nhát 10 mcg/lần/ngày khi bắt đầu chu kỳ kinh cho đến khi sạch kinh trong vòng 6 và 12 tháng.
- ☐ Bệnh nhân thứ hai còn được bổ sung thêm sắt đường uống.

KẾT QUẢ

- ☐ Kỳ kinh rút ngắn về bình thường, lượng kinh vừa
- ☐ Lượng hemoglobin trở về mức bình thường
- ☐ Chưa ghi nhận các tác dụng phụ như nôn ói, đau đầu, đỏ mặt. Bệnh nhân đầu tiên có tác dụng phụ ngạt mũi sau tháng đầu tiên sử dụng nhưng hết triệu chứng khi đổi bên xịt mũi

BÀN LUẬN

- ❑ **Nghiên cứu của Quiroga** trên 280 bệnh nhân chảy máu niêm di truyền ghi nhận khoảng 1/3 số ca chẩn đoán vWD mà không ghi nhận bất thường trên xét nghiệm tầm soát . Xét nghiệm aTPP và FVIII bình thường vẫn không loại được vWD.
- ❑ Chẩn đoán vWD cần kết hợp khảo sát cận lâm sàng, tiền sử xuất huyết của cá nhân và gia đình, tuy nhiên nhiều trường hợp không có đầy đủ các yếu tố trên.
- ❑ *Tương tự trường hợp thứ 2 trong báo cáo của chúng tôi không ghi nhận tiền căn chảy máu bất thường trong gia đình, aPTT và nồng độ FVIII bình thường, chỉ bất thường cả CEPI và CADP khi thực hiện phân PFA100 và sau đó tiếp tục thực hiện xét nghiệm chẩn đoán xác định vWD. Độ nhạy của PFA rất cao trong chẩn đoán vWD type 2 và 3 nhưng không cao trong chẩn đoán type 1, đặc biệt là khi vWF: activity từ 30 – 50 IU/ml*

BÀN LUẬN

- ❑ **Nghiên cứu MCMDM-1 VWD** thấy tỷ lệ trung bình vWF:RCo/ vWF:Ag ở 1166 người khỏe mạnh là 1 (từ 0,59 đến 1,62 ; 2,5th – 97,5th centile). So sánh xét nghiệm gắn kết collagen ở 232 người khỏe mạnh cho thấy ngưỡng dưới bình thường vWF:RCo/vWF:Ag > 0,76 và vWF:RCo/vWF:Ag > 0,6 → Vì vậy, bệnh nhân có tỷ số này < 0,6 cần xem xét chẩn đoán vWD type 2 và nên thực hiện tiếp các xét nghiệm chia nhóm sâu hơn nữa.
- ❑ *Cả hai trường hợp trong của chúng tôi đều có tỷ lệ vWF:activity/ vWF: Ag > 0,6 phù hợp các nghiên cứu khác.*
- ❑ Demopressin nên được dùng thử cho bệnh nhân vWD type 1, 2A, 2M và 2N vì hiệu quả cao kể cả trong dự phòng phẫu thuật nhỏ hoặc thủ thuật nha khoa, đặc biệt càng tăng hiệu quả khi phối hợp tranexamic acid.
- ❑ *Tương tự, hai trường hợp của chúng tôi với chẩn đoán vWD type 1 bước đầu cũng điều trị hiệu quả với DDVAP mà chưa ghi nhận tác dụng phụ đáng kể. Nhưng để đánh giá toàn diện liệu pháp DDVAP trên bệnh nhân vWD, chúng tôi cần thời gian theo dõi lâu hơn và cỡ mẫu lớn hơn nữa .*

KẾT LUẬN

- ❑ VWD là rối loạn chảy máu di truyền thường gặp, tuy nhiên thực tế dễ bị bỏ sót chẩn đoán nếu không khai thác kỹ tiền căn chảy máu của bệnh nhân và gia đình cũng như không thực hiện đầy đủ xét nghiệm tầm soát khi có triệu chứng nghi ngờ.
- ❑ 20% số ca vWD có aPTT và nồng độ FVIII trong giới hạn bình thường → cần tầm soát đầy đủ bộ vWD khi bệnh nhân có bất thường chảy máu niêm mạc tái phát hoặc kéo dài, đặc biệt là chảy máu mũi, rong kinh, chảy máu nướu mà không tìm được nguyên nhân khác.
- ❑ Phát hiện và điều trị kịp thời vWD giúp ngăn ngừa biến chứng ảnh hưởng chất lượng sống.
- ❑ Với vWD type 1 bước đầu đạt hiệu quả cao với điều trị DDVAP đường xịt mũi mà chưa ghi nhận tác dụng phụ đáng kể.

THANK YOU FOR YOUR LISTENING

