

BỆNH LÝ TÁN HUYẾT DỠ HỒNG CẦU HÌNH CẦU Ở TRẺ SƠ SINH

BS CKII: VÕ PHAN THẢO TRANG
Khoa Sơ sinh – BV Đại học Y dược

MỤC TIÊU

- Tổng quan bệnh lý HCHC
- Bệnh lý HCHC sơ sinh
- Sinh lý bệnh và lâm sàng
- Ca lâm sàng: 3
- Kết luận

Tổng quan bệnh lý HCHC

- Thiếu máu tán huyết đơn gen thường gặp
- Phết máu ngoại biên: hồng cầu hình cầu
- 75% di truyền trội trên NST thường
- Bắc Âu, Bắc Mỹ: 1/1000 - 1/2000, Trung Quốc: 1,27 – 1,49/100.000
- Chỉ 1/3 được chẩn đoán trước 1 tuổi

Sinh lý bệnh và lâm sàng

- LS: thay đổi, không TC, thiếu máu nhẹ → nặng, vàng da nhẹ → nặng, lách to
- Cơ chế: giảm kết dính màng tb HC → giảm S bề mặt → tăng số lượng TB HCHC
- HCHC: hiếm chẩn đoán được giai đoạn sơ sinh
- 2/3 trẻ sơ sinh HS1 có Hb bình thường lúc sinh, nhanh chóng giảm sau 1 tuần
- GD SS: vàng da, thiếu máu, lách to (hiếm gặp)

Sinh lý bệnh và lâm sàng

- Khiếm khuyết Gene: ANK1 (ankyrin1), SPTB (spectrin, beta, erythrocyte), SPTA1, SLC4A → HS
- Đột biến gen ANK1 > 50 % HS, gồm db sai nghĩa, lặp đoạn, lệch khung
- Có nhiều phenotype và genotype → khó chẩn đoán giai đoạn SS
- Tiền sử gia đình có thể gợi ý
- Sơ sinh:
 - ✓ Vàng da có thể là biểu hiện đầu tiên
 - ✓ Thiếu máu, HCL không tăng
 - ✓ Rất hiếm: lách to, HC hình cầu (phết máu) # 5% giai đoạn sơ sinh
 - ✓ MCHC tăng > 360 g/L

Ca lâm sàng 1

- Bé trai, non 36 tuần 6 ngày, sinh thường, CNLS: 2950 gr, không yếu tố nguy cơ NTSS sớm. Sau sinh khóc ngay và sinh hiệu ổn 18 giờ tuổi, bú kém, vàng da sớm → nhập K Sơ sinh
- PARA: 1010
- Tiền căn:
 - Bé đầu bị vàng da sớm lúc 2 ngày tuổi, 4-5 ngày thở nhanh và tử vong tại BV ND2 – theo dõi NTH
 - Mẹ không ghi nhận thiếu máu và bệnh lý huyết học
 - Ba bé có những đợt vàng da lúc 6 tuổi, tự hết, chưa rõ bệnh lý

Ca lâm sàng

Các vấn đề lúc nhập khoa:

- Vàng da sơ sinh sớm
- Nhiễm trùng sơ sinh
- Theo dõi bệnh lý chuyển hoá

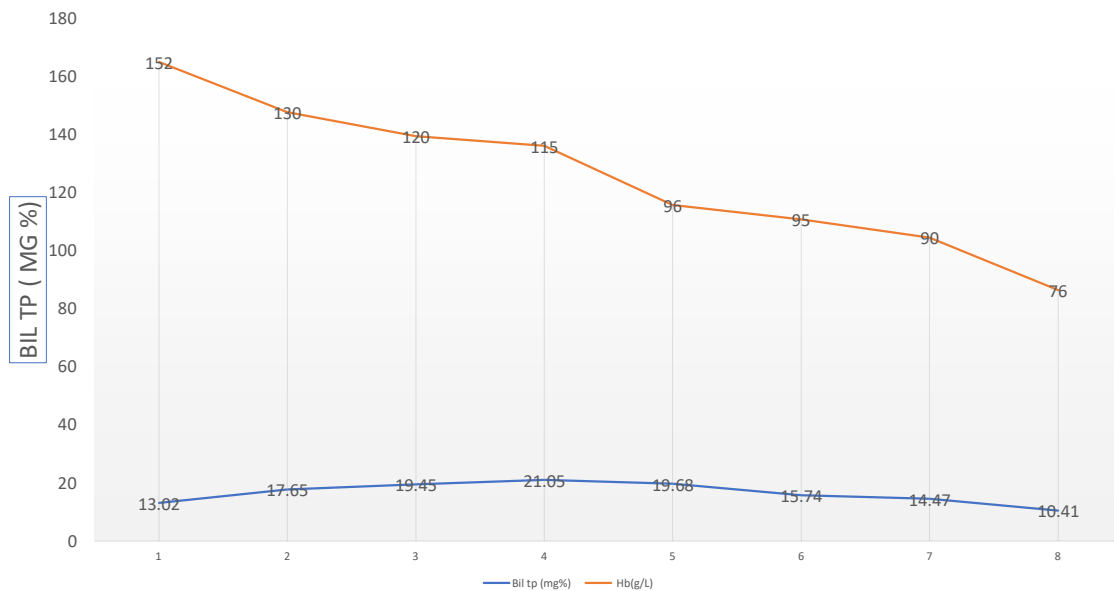
Các xét nghiệm ban đầu

Xét nghiệm	Kết quả (N1)	Bảng tham chiếu
Hb (g/L)	152	120 -175
RBC (10 T/L)	4,91	3,8 – 5,5
MCV (fL)	88,4	78 - 100
MCH (pg)	31	16,7 – 30,7
MCHC (g/L)	351	351
RDW (%)	19,2	12 – 20
NRBC (%)	3,7	0 - 2
Total bil (mg/dL)	13,02	
Bil tt (mg/dL)	0,83	

Các xét nghiệm ban đầu

- Nhóm máu: O+
- Coombs test: -
- Chức năng gan, thận: bt
- Bilan nhiễm trùng: bt
- Amoniac: 110,22 (bt: 16-53 mmol/L) → 55
- G6PD: bt
- Điện di Hb: bt
- Xét nghiệm 70 bệnh lý chuyển hoá -

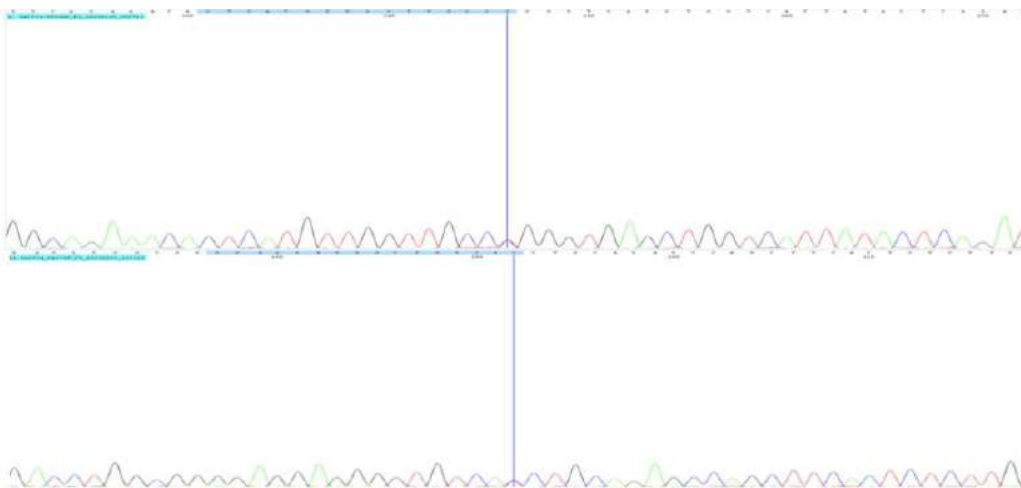
Thay đổi Hb và Bil



Các xét nghiệm ban đầu

Xét nghiệm	23/12	26/12	28/12
Hb (g/L)	152	115	96
RBC (10 ¹² /L)	4,91		
MCV (fL)	88,4	82,8	81,7
MCH (pg)	31	32,2	30,9
MCHC (g/L)	351	389	378
RDW (%)	19,2	16,3	17,2
NRBC (%)	3,7	0	0
Total bil (mg/dL)	13,02	21,05	19,68
Bil tt (mg/dL)	0,83	4,15	5,72

Xét nghiệm Sanger



KẾT QUẢ

STT	Gen	Nhiễm sắc thể	Vị trí	Biến thể	Kết quả
1	CPT2	1	53210126	NM_000098.3:c.452G>A (NP_000089.1:p.Arg151Gln)	Phát hiện 01 biến thể dị hợp
2	ANK1	8	41694591	NM_000037.4:c.3327+1G>A	Phát hiện 01 biến thể dị hợp

Xét nghiệm Gene ba và mẹ

- Ba: ANK1, dị hợp, c3327+1G> 1, đột biến vùng chuyển tiếp, chưa ý nghĩa
- Mẹ: không ghi nhận đột biến gene ANK1

Điều trị

- Chiếu đèn tích cực
- Thay máu nếu không đáp ứng điều trị chiếu đèn
- Truyền máu
- Điều trị hỗ trợ khác: Truyền dịch
- Theo dõi sau xuất viện: bé thiếu máu cần truyền máu định kỳ mỗi tháng trong 6 tháng đầu, sau đó dẫn cách/ 2 tháng

Diễn tiến thiếu máu (lúc sinh - 3tháng tuổi)

Xét nghiệm	28/12 (lúc sinh)	3 tháng tuổi	4 tháng tuổi
Hb (g/L)	96	65	70
RBC (10 T/L)		2,53	2,62
MCV (fL)	81,7	70	70,6
MCH (pg)	30,9	25,8	27
MCHC (g/L)	378	365	368
RDW (%)	17,2	19,3	
NRBC (%)	0	2,48	
Total bil (mg/dL)	19,68		
Bil tt (mg/dL)	5,72		

Ca lâm sàng 2

- Bé gái, đủ tháng, sinh thường, CNLS: 3300 gr, không yếu tố nguy cơ NTSS sớm. Sau sinh khóc ngay và sinh hiệu ổn
21 giờ tuổi, bú ít, ọc sữa, vàng da sớm → nhập K Sơ sinh
- PARA: 1001
- Tiền căn:
 - Chị gái vàng da sơ sinh điều trị chiếu đèn 2 ngày
 - Mẹ có những đợt vàng da, không rõ bệnh lý liên quan huyết học
 - Mẹ nhóm máu A+, Lupus đang điều trị

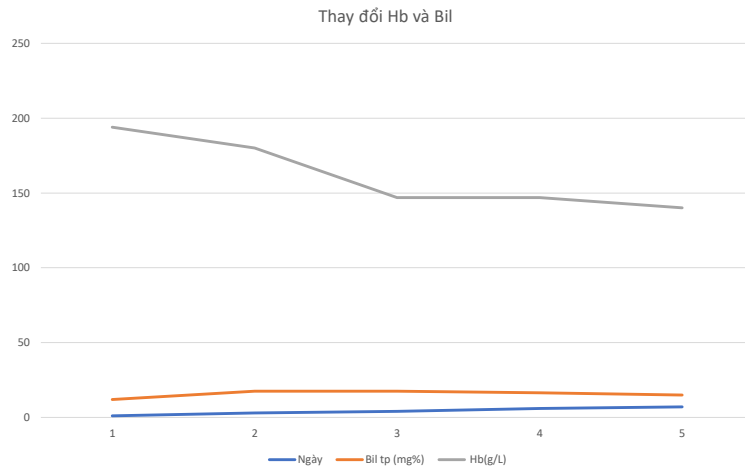
Các xét nghiệm ban đầu

Xét nghiệm	N1	N3	Bảng tham chiếu
Hb (g/L)	194	147	120 -175
RBC (10 T/L)	6.08	4,58	3,8 – 5,5
MCV (fL)	91	86	78 - 100
MCH (pg)	32	32	16,7 – 30,7
MCHC (g/L)	351	373	351
RDW (%)	19,3		12 – 20
NRBC (%)	3,23		0 - 2
Total bil (mg/dL)	12	17	
Bil tt (mg/dL)	0,8		

Các xét nghiệm ban đầu

- Coombs test: -
- Chức năng gan, thận: bt
- Bilan nhiễm trùng: bt
- G6PD: bt
- Điện di Hb: bt

Các xét nghiệm ban đầu



Xét nghiệm Gene

Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
<i>SPTB</i>	Trội	Dị hợp	chr14: 64786562	NM_001024858.4: c.3403G>T (NP_001020029.1: p.Glu1135Ter)	Đột biến ngưng dịch mã	1. Anemia, neonatal hemolytic, fatal or near-fatal 2. Elliptocytosis-3 3. Spherocytosis, type 2	Chưa được báo cáo trên Clinvar

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ:

Ca lâm sàng 3

- Bé trai, đủ tháng, sinh mổ 30/03/2023 vì KCH, CNLS: 3350 gr, không yếu tố nguy cơ NTSS sớm. SHH thoáng qua, da xanh 12 giờ tuổi, da tái rõ, không dấu xuất huyết
- PARA: 1011
- Tiền căn:
 - Con đầu: Phù thai 25 tuần CRNN
 - Con 2: thiếu máu bào thai, chấm dứt thai kỳ lúc 33 tuần vì thiếu máu nặng, được truyền máu 1 lần sau sinh → ổn
 - Mẹ không ghi nhận thiếu máu và bệnh lý huyết học, nhóm máu O+,

Các xét nghiệm ban đầu

Xét nghiệm	N1	N4	Bảng tham chiếu
Hb (g/L)	62	119	120 -175
RBC (10 ⁷ /L)	1,54	3,67	3,8 – 5,5
MCV (fL)	109	92	78 - 100
MCH (pg)	40	332	16,7 – 30,7
MCHC (g/L)	371	348	351
RDW (%)	17,4		12 – 20
NRBC (%)	1,11		0 - 2
Total bil (mg/dL)	12		
Bil tt (mg/dL)	0,8		
Bil gt			

Các xét nghiệm ban đầu

- Coombs test: -
- Chức năng gan, thận: bt
- Bilan nhiễm trùng: bt
- G6PD: bt
- Điện di Hb: bt
- Máu O+
- B12: 173 pmol / L (138 – 652 pmol/L)
- A Folic: > 20 ng/mL (4,6 – 34,8 ng/mL)

Các xét nghiệm ban đầu

Ngày	Hb (g/L)	Bil tp (mg%)
1	62	
2	106	6,22
4	119	

Xét nghiệm Gene

KẾT QUẢ

Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
ANK1	Trội (AD) Lặn (AR)	Dị hợp	chr8: 41696501	NM_000037.4: c.2822G>A (NP_000028.3: p.Arg941Gln)	Đột biến sai nghĩa	Spherocytosis, type 1 (AD, AR)	Chưa được báo cáo trên Clinvar

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ:

LS, CLS, phân tích di truyền 3 trẻ

Bệnh nhân	Ca 1	Ca 2	Ca 3
Giới	Nam	Gái	Nam
Tuổi thai	36 tuần 6 ngày	39 tuần 6 ngày	38 tuần 6 ngày
Thời điểm khởi phát	18 g tuổi	21 giờ tuổi	Ngay sau sinh
Tái, xanh			++
Vàng da	++	+	
Hb	152	194	62
MCV	88,4	91	109
MCH	31	32	40
MCHC	351 - 389	351 - 373	371
Phết máu ngoại biên	HC bình thường, Số lượng HCHC < 5%	Tăng BC, HC bình thường	Giảm số lượng HC
Gene	Đột biến dị hợp gen ANK1, c.3327+1G> A,	Đột biến trội của gen SPTB, c3403G>T,p.Glu1135Ter	Đột biến dị hợp của gen SPTB, c2822 G>T, p.arg

KẾT LUẬN

- HCHC sơ sinh bệnh cảnh từ nhẹ → nặng
- Báo cáo sơ sinh: chủ yếu báo cáo ca lâm sàng
- Lâm sàng Sơ sinh: vàng da không do miễn dịch, thiếu máu nhẹ → nặng
- MCHC tăng > 360 g/L là dấu hiệu gợi ý
- Phết máu ngoại biên có giá trị chẩn đoán, hiếm > 5% giai đoạn sơ sinh
- Tiền căn gia đình → gợi ý
- Xét nghiệm gene chẩn đoán sớm → định hướng điều trị, diễn tiến không thuận lợi và theo dõi lâu dài