

Bệnh von Willebrand: nhân ba trường hợp được chẩn đoán với những bối cảnh khác nhau và tổng quan y văn

Nguyễn Văn Tuy^{1,2*}, Châu Văn Hà², Nguyễn Thị Kim Hoa²,
Nguyễn Thị Mỹ Linh², Đặng Thị Tâm²

(1) Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Von Willebrand (VWD) là bệnh rối loạn chảy máu di truyền phổ biến nhất. Một thách thức lớn là bệnh không được chẩn đoán chính xác và kịp thời. Chúng tôi báo cáo 3 trường hợp VWD với các bối cảnh khác nhau. **Báo cáo trường hợp:** Trường hợp 1: nam, 2,5 tháng tuổi, có ông nội và cô ruột mắc bệnh rối loạn chảy máu. Vào viện với chấm, nốt, mảng bầm xuất huyết. Đã được chẩn đoán VWD type 1 và theo dõi tại nhà vào viện khi xuất huyết. Trường hợp 2: nam, 13 tuổi, chẩn đoán Hemophilia A từ 2 tuổi. Không đáp ứng với điều trị, lâm sàng xuất huyết da và niêm mạc. Chẩn đoán VWD type 1. Điều trị với truyền kết tủa lạnh và uống minirin, tần suất nhập viện giảm, đáp ứng tốt. Trường hợp 3: nữ, 9 tuổi, vào viện vì vết cắn. Sau 4 ngày, chấm nốt xuất huyết dưới da, xét nghiệm có APTT kéo dài, kháng nguyên VWF giảm. Chẩn đoán VWD mắc phải sau vết cắn. Sau 1 tháng theo dõi trẻ không xuất huyết, xét nghiệm trở về bình thường. **Kết luận:** Qua các trường hợp được mô tả ở trên giúp khái quát các bối cảnh chẩn đoán bệnh khác nhau. Gợi ý VWD khi có sự không phù hợp giữa lâm sàng và xét nghiệm đông cầm máu tổng quát. Chẩn đoán xác định VWD đòi hỏi xét nghiệm VWF.

Từ khóa: bệnh von Willebrand, rối loạn đông máu, yếu tố von Willebrand.

Abstract

Von Willebrand disease: a report of 3 cases diagnosed with different contexts and review of literature

Nguyen Van Tuy^{1,2*}, Chau Van Ha², Nguyen Thi Kim Hoa²,
Nguyen Thi My Linh², Dang Thi Tam²

(1) University of Medicine and Pharmacy, Hue University, Vietnam

(2) Hue Central Hospital, Vietnam

Background: Von Willebrand disease is the most common human inherited bleeding disorder. A major challenge for affected patients is achieving an accurate and timely diagnosis. We reported 3 cases of von Willebrand disease diagnosed with different contexts. **Case report:** Case 1: male, 2.5 months old, whose grandfather and aunt have a bleeding disorder. Hospitalized with purpura and ecchymosis. Was diagnosed with VWD type 1 and monitored at home when bleeding. Case 2: male, 13 years old, diagnosed with Hemophilia A from 2 years old. Unresponsive to treatment, bleeding of the skin and mucosa. Diagnosis of VWD type 1. Treating with cryoprecipitate and oral minirin, the frequency of hospitalization is reduced and well-response. Case 3: female, 9 years old, hospitalized because of a centipede bite. After 4 days, the skin was bleeding with purpura and ecchymosis, and the laboratory showed prolonged APTT and decreased VWF antigen. Diagnosis of acquired VWD after a centipede bite. After 1 month of follow-up, the child did not bleed, and the test returned to normal. **Conclusion:** The cases described above help to generalize the different diagnostic contexts. The suggestion of VWD is raised when there is a mismatch between clinical and general coagulation tests. A definitive diagnosis of VWD requires a VWF test.

Keywords: von Willebrand disease, Bleeding disorder, von Willebrand factor

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Von Willebrand (VWD) thường được báo cáo là “bệnh rối loạn chảy máu di truyền phổ biến nhất ở loài người”, bệnh chiếm tỷ lệ xấp xỉ 1% dân số nói chung [1 - 3]. Bệnh này được mô tả lần đầu tiên vào năm 1926 bởi Erik von Willebrand, ông đã nhận ra sự khác biệt giữa bệnh này và hemophilia

và đặt tên là “giả hemophilia di truyền” [4]. Yếu tố đông máu trong huyết tương gây ra bệnh này không được biết cho đến nhiều năm sau đó và được gọi là yếu tố von Willebrand (VWF). VWF có chức năng kết dính tiểu cầu vào thành mạch và ổn định yếu tố VIII [5]. Bệnh này đặc trưng với xuất huyết niêm mạc và xuất huyết sau phẫu thuật hoặc chấn thương. Chẩn

đoán dựa trên tiền sử chảy máu của cá nhân và gia đình và xét nghiệm bất thường của VWF, yếu tố VIII hoặc cả hai [6].

Bệnh có biểu hiện lâm sàng, bất thường xét nghiệm và kiểu di truyền rất đa dạng. Mặc dù có nhiều điểm giống với bệnh Hemophilia, nhưng có một số điểm khác biệt giúp định hướng VWD như sau:

- + 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.
- Sự thiếu hụt VWF dẫn đến rối loạn chảy máu có

mức độ nghiêm trọng khác nhau tùy theo mức độ thiếu hụt và các đặc tính cụ thể của phân tử [6]. VWD được phân thành 3 type chính: thiếu hụt số lượng một phần (type 1), thiếu hụt chất lượng (type 2) và thiếu hụt toàn bộ (type 3) [7]. Nhìn chung, mức độ nghiêm trọng của chảy máu tương quan với mức độ giảm VWF và FVIII. Chảy máu da (chảy máu cam đặc biệt khi còn nhỏ, dễ bầm tím) là biểu hiện điển hình, nổi bật của bệnh và có thể ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên, tỷ lệ chảy máu tự phát có thể thấp ngay cả ở những bệnh nhân thiếu VWF nặng [8].

Bảng 1. Các type trong VWD [9]

Type	Kiểu di truyền	Kiểu khiếm khuyết VWF	Biểu hiện lâm sàng
I	Trội	Giảm nồng độ VWF chức năng bình thường	Xuất huyết niêm nhẹ - trung bình
2A	Trội	Tăng nhạy cảm khi phân tích bằng ADAMTS13 Giảm hình thành dimer Giảm hình thành multimer Giảm bài tiết VWF, giữ lại trong nội bào	Xuất huyết niêm trung bình - nặng
2B	Trội	Tăng khả năng gắn kết của vị trí Gp1bα trên VWF với receptor Gp1bα	Xuất huyết niêm trung bình - nặng
2M	Trội	Giảm khả năng gắn kết vị trí Gp1bα trên VWF với receptor Gp1bα Giảm khả năng gắn kết VWF với collagen	Xuất huyết niêm trung bình - nặng Xuất huyết niêm trung bình - nặng
2N	Lặn	Giảm khả năng gắn kết với FVIII	Xuất huyết trung bình - nặng giống hemophilia
3	Lặn	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

Một thách thức lớn đối với những bệnh nhân mắc VWD là không được chẩn đoán chính xác và kịp thời. Đã có nhiều ghi nhận bệnh nhân bị chẩn đoán chậm trễ đến 15 năm kể từ khi bắt đầu có triệu chứng chảy máu đến khi được chẩn đoán VWD và vẫn còn nhầm lẫn về tầm quan trọng và cách phân loại các type của VWD [10].

Chúng tôi báo cáo ba trường hợp được chẩn đoán với bối cảnh khác nhau và đã được điều trị thành công tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế và cập nhật cách tiếp cận chẩn đoán, dựa trên bằng chứng khoa học, tổng quan y văn và kinh nghiệm thực tế từ lâm sàng.

2. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

2.1. Trường hợp 1

Bệnh nhân nam, 2,5 tháng tuổi, tiền sử sinh thường, đủ tháng, cân nặng lúc sinh 3,1 kg, quá trình

mang thai không có gì bất thường, sau sinh khỏe mạnh, không có biểu hiện chảy máu kéo dài sau cắt rốn. Tiền sử gia đình ghi nhận có ông nội và cô ruột mắc bệnh rối loạn chảy máu không rõ, bố và mẹ hoàn toàn bình thường. Cách vào viện 1 ngày người nhà phát hiện trẻ nổi ban xuất huyết dạng chấm, nốt, mảng bầm màu đỏ ở đùi, cẳng chân trái. Khám lâm sàng khi vào viện ghi nhận: trẻ tỉnh, linh hoạt, da môi hồng, ban xuất huyết dưới da dạng chấm, nốt, mảng bầm ở đùi trái, cẳng chân trái, sinh hiệu ổn, thở đều, phổi không rale, mạch rõ, tim đều, gan lách hạch không lớn. Xét nghiệm ban đầu ghi nhận số lượng tiểu cầu, độ tập trung tiểu cầu, co cục máu hoàn toàn bình thường. Trẻ có rối loạn đông máu nội sinh với biểu hiện APTT kéo dài đơn thuần (59 giây). Nhận thấy xét nghiệm và lâm sàng không phù hợp, trẻ đã được xét nghiệm thêm cho kết quả yếu tố VIII giảm (5%), hoạt độ VWF bình thường (57,5%),

kháng nguyên VWF giảm (14,2%)

Bệnh nhân được chẩn đoán VWD type 1. Được xử trí bằng theo dõi tại nhà, nhập viện khi có xuất huyết từ độ 3 trở lên. Hiện tại sau 19 tháng theo dõi, bệnh ổn định, trẻ chỉ có các đợt xuất huyết dạng bầm tím dưới da, chưa lần nào nhập viện vì xuất huyết nặng.

2.2. Trường hợp 2

Bệnh nhân nam, 13 tuổi, tiền sử được chẩn đoán Hemophilia A từ lúc 2 tuổi tại Bệnh viện tuyến dưới, gia đình không ai mắc bệnh rối loạn chảy máu, vào viện thường xuyên được điều trị với yếu tố VIII đông khô. Trẻ kém đáp ứng với điều trị bằng yếu tố VIII đông khô, đã được nâng liều theo hướng Hemophilia A có chất ức chế. Lần này bệnh nhân nhập viện tại Bệnh viện Trung ương Huế. Nhận thấy về lâm sàng trẻ chỉ chảy máu chân răng, xuất huyết dưới da dạng chấm nốt mảng, từng đợt xuất huyết tiêu hoá, chưa bao giờ xuất huyết khớp hay xuất huyết trong cơ. Xét nghiệm chức năng đông máu toàn bộ chỉ có rối loạn đông máu nội sinh với APTT kéo dài đơn thuần (68,2 giây). Xét nghiệm hoạt độ yếu tố VIIIc 21%, hoạt độ yếu tố IXc 30%, hoạt độ VWF bình thường (85,1%), kháng nguyên VWF giảm (24%).

Bệnh nhân được chẩn đoán VWD type 1. Trẻ được điều trị bằng truyền kết tủa lạnh, sau 2 ngày điều trị, biểu hiện xuất huyết cải thiện, không còn chảy máu chân răng hay xuất huyết tiêu hoá, không xuất hiện xuất huyết dưới da mới. Do gia đình không có điều kiện sử dụng Demopressin, trẻ được điều

trị với minirin uống hàng ngày. Sau điều trị, tần suất vào viện vì xuất huyết độ 3 trở lên giảm xuống còn 2 - 3 tháng 1 lần, những lần này trẻ được điều trị với truyền kết tủa lạnh, đáp ứng cầm máu tốt.

2.3. Trường hợp 3

Bệnh nhân nữ, 9 tuổi, tiền sử chưa bao giờ bị chảy máu bất thường, tiền sử gia đình không có ai bị rối loạn chảy máu. Đợt này bệnh nhân vào viện vì rất cần, khám ban đầu chỉ ghi nhận vết rất cần đỏ đau, không có biểu hiện xuất huyết hay thiếu máu, các cơ quan không ghi nhận bất thường. Xét nghiệm đông máu tổng quát ban đầu cho kết quả rối loạn đông máu nội ngoại sinh với tỷ prothrombin 66% và APTT 54,1 giây. Sau 4 ngày theo dõi và điều trị với truyền plasma kết hợp tiêm vitamin K, bệnh nhân xuất hiện nhiều chấm nốt xuất huyết dưới da toàn thân, không xuất huyết niêm mạc, không xuất huyết nội tạng, xét nghiệm đông máu tổng quát có tỷ prothrombin 59%, APTT 220,5 giây. Xét nghiệm đánh giá thêm cho kết quả hoạt độ yếu tố VIIIc 90%, hoạt độ yếu tố IXc 59%, hoạt độ VWF bình thường (70,1%), kháng nguyên VWF giảm (16,3%).

Chẩn đoán khả năng VWD mắc phải sau rất cần. Bệnh nhân được điều trị với truyền kết tủa lạnh, sau 2 ngày không ghi nhận xuất huyết mới, xét nghiệm chức năng đông máu tổng quát bình thường. Trẻ được cho ra viện và tiếp tục theo dõi.

Sau 1 tháng, đánh giá lại trẻ không có biểu hiện xuất huyết. Xét nghiệm đông cầm máu và VWF trở về bình thường.

Bảng 2. Tổng hợp dịch tễ, lâm sàng, điều trị và theo dõi

	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3
Tuổi chẩn đoán	2,5 tháng tuổi	13 tuổi	9 tuổi
Giới	Nam	Nam	Nữ
Nhóm máu	ORh+	ORh+	BRh+
Tiền sử gia đình	Ông nội và cô ruột mắc rối loạn chảy máu	Bình thường	Bình thường
Bối cảnh chẩn đoán	Lần đầu	Đã được chẩn đoán và điều trị Hemophilia A từ 2 tuổi	Lần đầu
Dạng xuất huyết	Chấm, nốt, mảng xuất huyết dưới da	Chấm nốt mảng xuất huyết dưới da Chảy máu chân răng Xuất huyết tiêu hoá	Chấm nốt xuất huyết dưới da
Chẩn đoán	VWD type 1	VWD type 1	VWD mắc phải
Điều trị	Theo dõi	Minirin hàng ngày Truyền kết tủa lạnh khi xuất huyết	Theo dõi
Theo dõi	Chưa biểu hiện xuất huyết phải vào viện lại sau 19 tháng	Giảm tần suất chảy máu và nhập viện so với trước. 2 - 3 tháng vào viện 1 lần	Sau 1 tháng các xét nghiệm về bình thường Sau đó không vào viện vì xuất huyết nữa

Bảng 3. Tổng hợp kết quả xét nghiệm đông cầm máu

	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3 (4 ngày sau rết cần)	Trường hợp 3 (sau 1 tháng)	Trường hợp 3 (4 ngày sau rết cần)	Trường hợp 3 (sau 1 tháng)
PT	15,7	12,6	17,4	14,2	(12 - 15)	Giây
Tỷ prothrombin	70%	92	59	84	> 70	%
APTT	59,0	68,2	220,5	34,7	(30 - 42)	Giây
Fibrinogen	1,72	1,55	1,79	2,18	(1,5 - 4,5)	g/L
Số lượng tiểu cầu	300	300	350	320	150 - 450	$\times 10^9/L$
Co cục máu	Hoàn toàn	Hoàn toàn	Hoàn toàn	Hoàn toàn	Hoàn toàn	
VIIIc	70,5	45,1	45,1			Giây
Hoạt độ VIIIc	5	21	90		60 - 150	%
IXc	50,3	32,2	55,4			giây
Hoạt độ IXc	90	30	59		60 - 150	%
Hoạt độ VWF	57,5	85,1	70,1	83,2	40,3 - 125,9	%
Kháng nguyên VWF	14,2	24	16,3	67,4	40,6 - 122	%

3. BÀN LUẬN

VWD là một rối loạn chảy máu di truyền, phổ biến. Bệnh được phân thành 3 type, bao gồm type 1 và 3 đặc trưng với thiếu hụt về số lượng VWF, và các type 2A, 2B, 2M và 2N đặc trưng với thiếu hụt về chất lượng VWF. Về lâm sàng, bệnh nhân VWD thường bị chảy máu niêm mạc, bao gồm chảy máu kinh nguyệt nhiều, chảy máu cam, dễ bầm tím, chảy máu kéo dài do chấn thương và xuất huyết tiêu hóa, cũng như chảy máu sau nhổ răng, sinh con và phẫu thuật, đôi khi có chảy máu cơ, khớp trong trường hợp nặng xương. Điều trị bao gồm điều trị hỗ trợ (axit tranexamic) và bổ sung VWF (desmopressin và VWF cô đặc). Việc chẩn đoán chính xác và kịp thời VWD vẫn đang là một thách thức đối với bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân [10]. Trên đây, chúng tôi đã báo cáo 3 trường hợp bệnh nhi được chẩn đoán và điều trị VWD trong các bối cảnh rất khác nhau để từ đó giúp có cái nhìn tổng quát về VWD.

Về đặc điểm nhân chủng học

Độ tuổi chẩn đoán bệnh có sự khác biệt lớn, trong khi trường hợp 1 được chẩn đoán lúc 2,5 tháng thì trường hợp 2 được chẩn đoán lúc 13 tuổi, trường hợp 3 được chẩn đoán lúc 9 tuổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 2 trẻ VWD là nam, nhóm máu ORh+, còn trẻ VWD mắc phải là nữ, nhóm máu BRh+.

Trong 3 trường hợp được ghi nhận, chỉ có 1 trường

hợp khai thác được có các thành viên trong gia đình cũng mắc rối loạn đông máu tương tự, 2 trường hợp còn lại không có tiền sử gia đình mắc bệnh.

Biểu hiện xuất huyết phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh; VWD type 3 thường được chẩn đoán từ lúc còn nhỏ, nhưng trong gia đình có thể không có tiền sử xuất huyết, trong khi đó VWD type 1 nhẹ có thể không được chẩn đoán cho đến trung niên, mặc dù vẫn có thể có tiền sử các đợt xuất huyết. Bệnh nhân VWD chủ yếu biểu hiện xuất huyết niêm mạc quá mức (bầm tím, chảy máu cam, rong kinh) và thường không chảy máu xương khớp ngoại trừ trong type 2N hoặc 3 khi có nồng độ yếu tố VIIIc < 10 IU/dL [11].

Nhóm máu đóng góp khoảng 25% vào sự thay đổi nồng độ VWF huyết tương. Những người không phải nhóm máu O có nồng độ VWF cao hơn những người nhóm máu O, trong đó nhóm máu AB có nồng độ VWF cao nhất. Người nhóm máu O thường gặp VWD type 1 và type 2. Nhóm máu ABO dường như là một yếu tố góp phần quan trọng trong việc giảm nồng độ VWF ở VWD type 1 trong các trường hợp có đột biến p.Tyr1584Cys [11].

Theo tác giả Anne Goodeve trong bài tổng quan được đăng tải năm 2017, một số bệnh nhân VWD có thể không ghi nhận bất kỳ thành viên nào trong gia đình có rối loạn chảy máu, điều này có thể là do bỏ sót trong nhận biết các thành viên trong gia

đình mắc bệnh, chết trước khi có triệu chứng của bệnh hoặc không được thực hiện xét nghiệm đông cầm máu xác định bệnh. Cũng theo tác giả này, tỷ lệ VWD type 1 mới khởi phát ghi nhận khoảng 4%. Do đó tiền sử gia đình âm tính không loại trừ chẩn đoán VWD [12].

Về đặc điểm lâm sàng

Trong khi trường hợp 1 và 3 là vào viện lần đầu, thì trường hợp 2 đã vào viện nhiều lần với bối cảnh xuất huyết tương tự từ 11 năm mà không được chẩn đoán VWD, chẩn đoán nhầm là Hemophilia A.

Cả 3 trường hợp đều có hình thái xuất huyết chấm, nốt, mảng xuất huyết dưới da, đây là hình thái đặc trưng của xuất huyết do bất thường số lượng hoặc chất lượng tiểu cầu. Về mức độ xuất huyết, trường hợp 1 và trường hợp 3 xuất huyết mức độ nhẹ - vừa, trong khi đó trường hợp 2 xuất huyết mức độ nặng với kèm theo chảy máu chân răng và xuất huyết tiêu hoá.

Theo tác giả Paula D. James, VWD nên được nghi ngờ ở những người bị chảy máu niêm mạc quá nhiều, bầm tím mà không do chấn thương, chảy máu mũi kéo dài, tái phát và chảy máu khoang miệng, bao gồm chảy

máu nướu răng sau khi đánh răng hoặc nhổ răng. Chảy máu kéo dài hoặc quá nhiều sau phẫu thuật hoặc chấn thương. Phụ nữ bị bệnh thường bị rong kinh và chảy máu kéo dài sau sinh [11].

Về biến đổi xét nghiệm

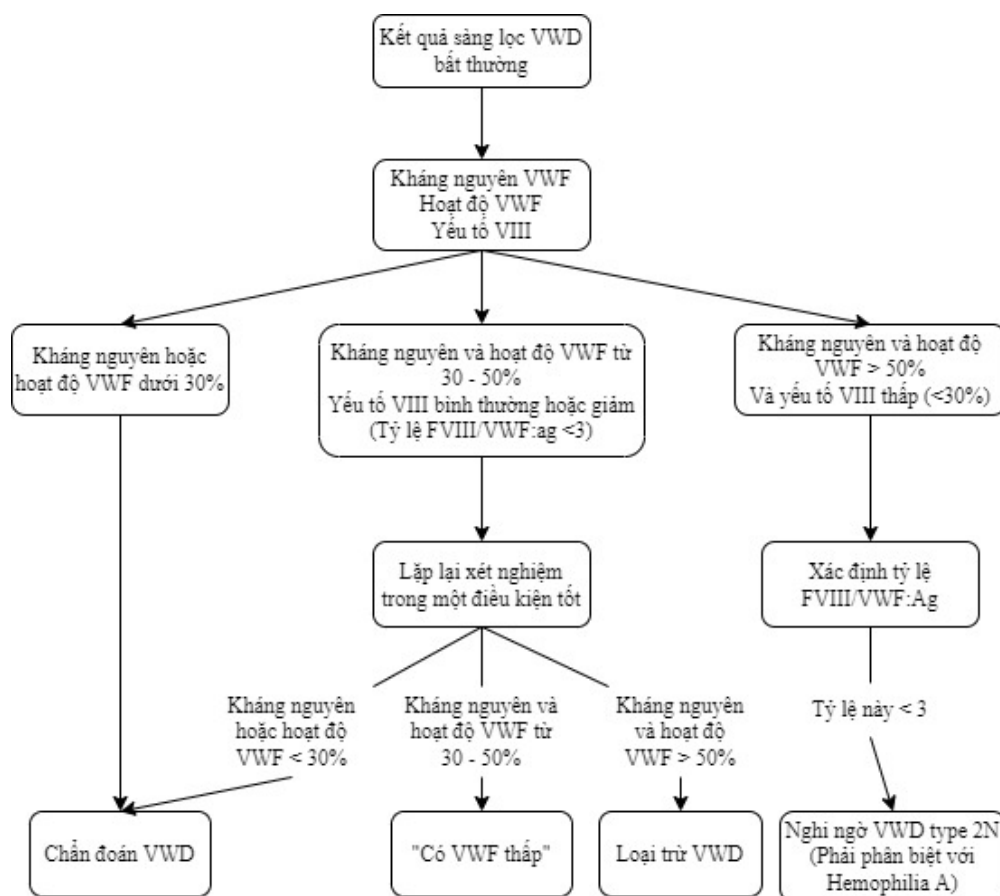
Xét nghiệm đông cầm máu tổng quát cho thấy cả 3 trường hợp đều có rối loạn đông máu nội sinh với APTT kéo dài. Trường hợp 3 có kèm theo rối loạn đông máu ngoại sinh. Theo ghi nhận từ y văn thì APTT có thể kéo dài trong type 1, type 2N và type 3 khi có giảm yếu tố VIII, tỷ prothrombin bình thường trong VWD [11].

2 trường hợp VWD type 1 là trường hợp 1 và trường hợp 2 có giảm yếu tố VIII ở mức độ nhẹ (5 - 30%), trường hợp VWD mắc phải không có giảm yếu tố VIII.

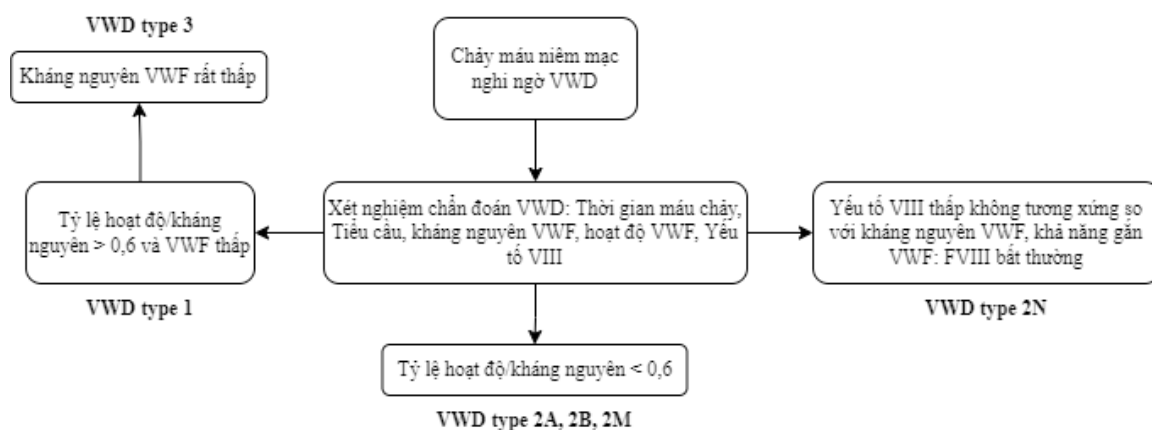
Khi xét nghiệm VWF, cả 3 trường hợp đều cho thấy giảm số lượng VWF với kháng nguyên VWF giảm (< 30%).

Về chẩn đoán

Hai trường hợp đầu tiên được chẩn đoán VWD type 1 dựa vào lưu đồ chẩn đoán VWD, trong khi đó trường hợp 3 được chẩn đoán VWD mắc phải dựa trên bối cảnh lâm sàng, biến đổi xét nghiệm và theo dõi diễn tiến tự nhiên.



Sơ đồ 1. Sơ đồ định hướng chẩn đoán VWD [7]



Sơ đồ 2. Sơ đồ định hướng type của VWD [13]

Theo một khảo sát trên 610 bệnh nhân VWD tại Slovakia cho thấy có tới 65% bệnh nhân VWD type 1 [13], đây là thể bệnh phổ biến nhất với các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm điển hình của bệnh. Còn theo tác giả Paula D. VWD type 1 chiếm đến 70% các trường hợp VWD [11].

VWD mắc phải có cơ chế bệnh sinh đa dạng, có thể do: 1) rối loạn tăng sinh tương bào hoặc tăng sinh lympho; 2) bệnh tự miễn; 3) tăng thủy phân VWF; 4) tăng tiểu cầu quá mức; 5) VWF bị loại khỏi tuần hoàn bởi sự gắn bất thường của tế bào u (ví dụ u Wilms hoặc một vài bệnh tăng sinh lympho); 6) giảm tổng hợp VWF (suy giáp); 7) sử dụng một vài thuốc (bao gồm valproic acid, ciprofloxacin, griseofulvin) [11].

Về điều trị

Trường hợp 1 được theo dõi diễn tiến xuất huyết và chỉ vào viện khi xuất huyết nặng, chưa cần điều trị gì đặc hiệu. Trường hợp 2 được điều trị với minirin hàng ngày và truyền kết tủa lạnh khi có xuất huyết từ mức độ nặng trở lên. Trường hợp 3 được theo dõi về lâm sàng và xét nghiệm.

Cả 3 trường hợp đều đáp ứng tốt với phương pháp điều trị đặt ra, trường hợp 1 không phải vào viện lần nào, trường hợp 2 giảm tần suất và mức độ

nặng của các lần xuất huyết cần nhập viện, trong khi đó trường hợp 3 đã hồi phục hoàn toàn.

Theo Viện Tim, Phổi, Máu Quốc gia Hoa Kỳ 2007, 3 chiến lược chính trong điều trị VWD bao gồm: chiến lược đầu tiên là tăng nồng độ VWF trong huyết tương bằng cách giải phóng các kho dự trữ VWF nội sinh thông qua kích thích tế bào nội mô bằng Desmopressin, cách tiếp cận thứ hai là thay thế VWF bằng cách sử dụng các sản phẩm cô đặc, có nguồn gốc từ huyết tương người, chiến lược thứ ba sử dụng các tác nhân thúc đẩy cầm máu và chữa lành vết thương nhưng không làm thay đổi đáng kể nồng độ huyết tương của VWF [14].

Hầu hết bệnh nhân VWD type 1 và một số type 2 đáp ứng với desmopressin tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da, với cơ chế tăng phóng thích VWF dự trữ lên 3 - 10 lần. Trên thị trường còn có chế phẩm xịt mũi. Desmopressin được lựa chọn để điều trị các đợt chảy máu cấp hoặc dự phòng chảy máu trong phẫu thuật. Ở những bệnh nhân không dung nạp hoặc kém đáp ứng với desmopressin thì cần sử dụng yếu tố đông máu cô đặc. Desmopressin nên được sử dụng cẩn thận, đặc biệt là ở trẻ dưới 2 tuổi, bởi vì khó hạn chế dịch uống vào ở lứa tuổi này [11].

Bảng 4. Chỉ định điều trị VWD theo thể bệnh [2]

Thể bệnh	Điều trị	Điều trị thay thế hoặc bổ sung
VWF thấp	Desmopressin tĩnh mạch (0,3 µg/kg), xịt mũi (tổng liều 300 µg, 150 µg mỗi lỗ mũi), hoặc tiêm dưới da (0,3 µg/kg)	Tranexamic acid (1 g, 3 - 4 lần/ngày)
Type 1	Desmopressin cùng liều như trên	Tranexamic acid cùng liều như trên
Type 2	Desmopressin cùng liều như trên hoặc yếu tố VIII kèm VWF hoặc VWF đậm đặc	Tranexamic acid cùng liều như trên
Type 3	Yếu tố VIII kèm VWF hoặc VWF đậm đặc	Tranexamic acid cùng liều như trên

VWF đậm đặc được lựa chọn điều trị bệnh nhân VWD type 3 và hầu hết bệnh nhân type 2. Huyết tương giàu yếu tố VIII và VWF có trên thị trường với các tỷ lệ khác nhau [2]. Hiện tại chế phẩm được sử dụng trên lâm sàng là kết tủa lạnh.

Chất ức chế tiêu sợi huyết, như là tranexamic acid và aminocaproic acid, đóng vai trò quan trọng trong việc bổ sung vào điều trị các trường hợp xuất huyết niêm mạc [2].

4. KẾT LUẬN

VWD là bệnh lý rối loạn chảy máu phổ biến

nhưng thường bị bỏ sót trên lâm sàng. Qua các trường hợp được mô tả ở trên giúp khái quát các bối cảnh chẩn đoán bệnh khác nhau. Dấu hiệu có thể giúp nhận biết sớm VWD là sự không phù hợp giữa lâm sàng và xét nghiệm đông cầm máu tổng quát. Trong khi lâm sàng gợi ý nguyên nhân xuất huyết do bất thường tiểu cầu thì xét nghiệm đông cầm máu cho thấy rối loạn đông máu nội sinh. Chẩn đoán xác định VWD đòi hỏi xét nghiệm đo hoạt độ VWF mà chỉ một số trung tâm thực hiện được nên khi gặp trường hợp nghi ngờ cần chuyển bệnh nhân đến trung tâm có thể thực hiện xét nghiệm này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987;69:454-9.
2. Leebeek F, Eikenboom J. Von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2067-80.
3. Echahdi H, El Hasbaoui B, El Khorassani M, et al. Von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2017;27:147.
4. Willebrand EAv. Hereditär pseudohemofili. *Fin Lakaresällsk Handl*. 1926;68:87-112.
5. Yee A, Kretz C. Von Willebrand factor: form for function. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:17-27.
6. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:683-94.
7. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008;14(2):171-232.
8. Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 deficiency) and von Willebrand's disease, with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. *J Clin Invest*. 1971;50:244-54.
9. Bharati KP, Prashanth UR. Von Willebrand disease: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011;73(1):7-16.
10. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2021;5(1):280-300.
11. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(5):365-76.
12. Goodeve A, James P. von Willebrand Disease. *GeneReviews® [Internet]* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.; 2017.
13. Kubisz P, Sokol J, Šimurda T, et al. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Slovakia. *Annals of Blood*. 2018;3:9-.
14. National Heart Lung and Blood Institute. The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. National Institutes of Health, 2007.