

ĐÁNH GIÁ TƯƠNG QUAN GIỮA FERRITIN HUYẾT THANH VÀ TÌNH TRẠNG Ứ SẮT Ở GAN, LÁCH VÀ TIM TRÊN BỆNH NHÂN β -THALASSEMIA THỂ NẶNG BẰNG KỸ THUẬT CỘNG HƯỞNG TỪ T2*

Evaluattion of the correlation between serum ferritin and iron overload of liver, spleen and heart in β -Thalassaemia major patients by mri t2* method

Nguyễn Hồ Thị Nga^{}, Lê Văn Phước^{*}*

SUMMARY

Objective: MRI T2* is an accurate non-invasive method for assessing organ iron overload. This study evaluated the correlation between serum ferritin and iron overload of liver, spleen and heart in β -thalassaemia major patients by MRI T2* method.

Materials-Methods: A cross-section, descriptive study was designed. We used MRI-T2* to evaluated the correlation between serum ferritin and iron overload of liver, spleen and heart in 24 thalassaemia major patients admitted in ChoRay hospital from 10/2013 to 1/2014.

Results: Moderate negative correlation between serum ferritin and liver, spleen MRI T2* relaxation time ($r = 0,57$ and $0,755$) and a weak negative correlation between serum ferritin and heart MRI T2* relaxation time ($r = 0,303$). Liver and heart MRI T2* readings were poorly correlated ($r = 0,28$).

Conclusion: MRI T2* is useful to evaluate the iron overload status in β thalassaemia patients.

Key words: Serum ferritin, MRI T2*, β -Thalassaemia major.

**Khoa Chẩn đoán hình ảnh,
Bệnh viện Chợ Rẫy*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh β -Thalassemia là một bệnh máu di truyền thường gặp nhất do sự khiếm khuyết gen tổng hợp chuỗi β -globin (20). Mặc dù việc truyền máu giúp tăng tỷ lệ sống còn ở những bệnh nhân Thalassemia nhưng cũng làm tăng tình trạng lắng đọng sắt dẫn đến suy chức năng các cơ quan đích như: gan, tim, tuyến nội tiết...(music). Đánh giá tình trạng ứ đọng sắt trong các cơ quan ở bệnh nhân β -Thalassemia là một vấn đề quan trọng (7). Ferritin huyết thanh được xem như là chất chỉ điểm tình trạng tích trữ sắt trong cơ thể nhưng không đặc hiệu vì nồng độ của nó có thể tăng lên trong những bệnh lý như: viêm gan, suy gan, bệnh lý nhiễm trùng...(4). Những giới hạn của ferritin huyết thanh và sinh thiết cho thấy sự cần thiết của một phương pháp không xâm lấn với độ tin cậy cao trong việc đánh giá nồng độ ứ đọng sắt ở các cơ quan. CHT-T2* là một phương pháp không xâm lấn đánh giá chính xác tình trạng quá tải sắt trong gan, tim, do đó nó có vai trò quan trọng định hướng cho liệu pháp điều trị thải sắt (11,15,16,18). Phương pháp này cho phép chẩn đoán sớm ứ đọng sắt trong gan, tim và giúp làm giảm tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân Thalassemia (1, 2, 12).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, cắt ngang.

2. Địa điểm và thời gian: Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Chợ Rẫy. Thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2013 đến tháng 1/2014.

3. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân β -Thalassemia thể nặng khảo sát CHT-T2* đánh giá ứ sắt cơ quan tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

4. Tiêu chuẩn nhận bệnh: Bệnh nhân Thalassemia thể nặng, có đo ferritin huyết thanh trong khoảng một tháng khi thực hiện CHT(14). Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân không nín thở tốt khi thực hiện các chuỗi xung, CHT nhiều nhiễu ảnh.

5. Thu thập, xử lý số liệu: Tất cả bệnh nhân được khảo sát bằng máy 1.5T (Siemens), sử dụng cuộn ăng-ten cơ thể. Đo T2 ở gan thì sử dụng một loạt chuỗi xung gradient echo trong một lần nín thở trên lát cắt ngang

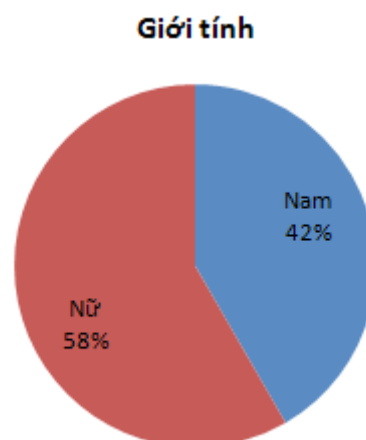
(10mm) đi qua vùng giữa gan. Đo T2 ở tim thì sử dụng chuỗi xung GRE ngang qua trục giữa thất. Giá trị T2* được tính với vùng ROI lớn ở mô đồng nhất trong gan phải tránh mạch máu lớn. Ở tim thì vùng ROI là toàn bề dày vách liên thất. Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 để xử lý số liệu.

III. KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

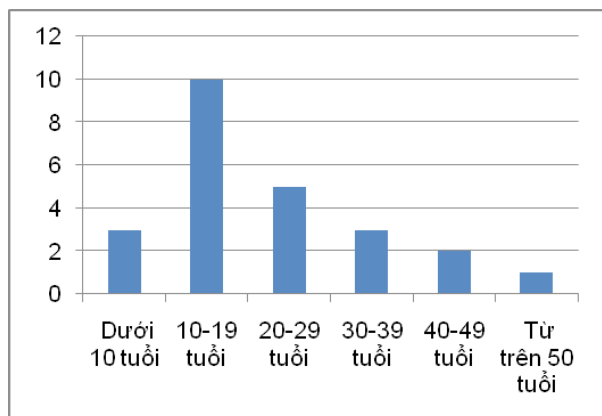
1. Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2013 đến tháng 1/2014 có 24 bệnh nhân β -Thalassemia thể nặng được đo ferritin máu và chụp CHT. Trong đó nữ chiếm 58,3% (14/24), tuổi trung bình trong mẫu nghiên cứu là 21 tuổi, nhỏ nhất là 8 tuổi, lớn nhất là 51 tuổi với các đặc điểm được trình bày trong biểu đồ 1, 2.

Giá trị trung bình của nồng độ sắt ở gan (LIC, liver iron concentration) trong nghiên cứu là $17,5 \pm 8,7$ mg/g; giá trị lớn nhất là 39,4mg/g; nhỏ nhất là 0,2mg/g. Tỷ lệ bệnh nhân Thalassemia thể nặng không có tình trạng ứ đọng sắt ở gan chiếm 8,3% và tỷ lệ ứ đọng sắt ở gan mức độ trung bình là 25%, mức độ nặng là 66,7%. Trong nghiên cứu của Hankins (9) cũng sử dụng CHT-T2* để định lượng sắt trong gan thì ghi nhận giá trị trung bình là $10,9 \pm 6,8$ mg/g nhỏ hơn trong nghiên cứu này, điều khác biệt này có thể là do mẫu nghiên cứu của Hankins (9) bao gồm cả bệnh nhân thalassemia và chủ yếu là nhóm bệnh nhân hồng cầu hình liềm.



Biểu đồ 1. Phân bố theo giới tính



Biểu đồ 2. Phân bố theo nhóm tuổi

Giá trị trung bình của nồng độ sắt trong cơ tim (MIC, myocardiac iron concentration) trong nghiên cứu là $0,6 \pm 2,7\text{mg/g}$ ($T2^* = 34,3 \pm 10,3\text{ms}$); giá trị nhỏ nhất là $0,36\text{mg/g}$ ($T2^* = 52,2\text{ms}$); giá trị lớn nhất là $2,92\text{mg/g}$ ($T2^* = 9,4\text{ms}$). Trong mẫu nghiên cứu ghi nhận hai trường hợp ứ đọng sắt ở tim, trong đó một trường hợp liên quan đến phẫu thuật cắt lách và cả hai bệnh nhân này đều có tình trạng ứ đọng sắt ở gan mức độ nặng.

Tỷ lệ bệnh nhân đã phẫu thuật cắt lách chiếm 16,6% (4/24). Giá trị trung bình của nồng độ sắt ở lách

(SIC, splenic iron concentration) trong nghiên cứu là $4 \pm 2,6\text{mg/g}$; giá trị lớn nhất là $9,2\text{mg/g}$; giá trị nhỏ nhất là $0,5\text{mg/g}$. Trong nghiên cứu, ghi nhận có 4 trường hợp đã cắt lách và các trường hợp còn lại đều có tình trạng lách to. Tỷ lệ nồng độ sắt ở lách bình thường chiếm 25% và chủ yếu là ứ đọng sắt ở mức độ nhẹ trong lách chiếm 60%.

Tóm lại, mẫu nghiên cứu có 91,7% bệnh nhân có tình trạng quá tải sắt ở gan, 8,4% ở tim, 75% ở lách. Điều này phản ánh đúng bệnh học bệnh lý Thalassemia, việc cần truyền máu thường xuyên làm dư thừa sắt trong máu sẽ gây lắng đọng trong các cơ quan nội tạng mà trước nhất và nhiều nhất là ở gan sẽ dẫn đến viêm gan, xơ gan; tiếp đến là lách và quan trọng nhất là khi quá tải ở tim sẽ dẫn đến suy tim. Do đó CHT rất cần thiết trong chẩn đoán chính xác và định hướng điều trị quá tải sắt (14).

Giá trị ferritin trong huyết thanh trung bình là $2980,7 \pm 2400\text{ng/ml}$; lớn nhất là $7838,8\text{ng/ml}$ và thấp nhất là $2,3\text{ng/ml}$. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ ferritin máu cao trên 1000ng/ml chiếm 83,3% (20/24). Nồng độ ferritin huyết thanh trung bình trong nghiên cứu khá tương đồng với giá trị trung bình $2718 \pm 1994\text{ng/ml}$ trong nghiên cứu của Hankins(9).

Bảng 1. Nồng độ sắt trong gan (LIC), lách (SIC), cơ tim (MIC)

	LIC	MIC	SIC
Giá trị trung bình	$17,5 \pm 8,7\text{mg/g}$	$0,6 \pm 2,7\text{mg/g}$	$4 \pm 2,6\text{mg/g}$
Giá trị nhỏ nhất	$0,2\text{mg/g}$	$0,36\text{mg/g}$	$0,5\text{mg/g}$
Giá trị lớn nhất	$39,4\text{mg/g}$	$2,92\text{mg/g}$	$9,2\text{mg/g}$
Bình thường	8,3%	91,7%	25%
Mức độ độ quá tải sắt:			
-Nhẹ	0% (2-7mg/g)	0% (1,16-1,65mg/g)	60% (2-7mg/g)
-Trung bình	25% (7-15mg/g)	4,2% (1,66-2,71mg/g)	15% (7-15mg/g)
-Nặng	66,7% (>15mg/g)	4,2% (>2,71mg/g)	0% (>15mg/g)

2. Mối tương quan giữa ferritin huyết thanh với LIC, MIC, SIC

Mối tương quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh với LIC ở mức độ trung bình $r = 0,57$ khá tương đồng

với kết quả của Azarkeivan(5) có $r = 0,535$. Tuy nhiên, một khía cạnh quan trọng trong nghiên cứu của chúng tôi là mối tương quan rất yếu giữa LIC với ferritin huyết thanh cao ($> 4000\text{ng/ml}$) cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Worwood(19), Azarkeivan(5).

Ngoài ra, trong nghiên cứu của Hankins(9) ở 47 bệnh nhân so sánh phương pháp T2* CHT định lượng LIC với phương pháp sinh thiết cũng nhận định mối tương quan trung bình $r = 0,41$ giữa ferritin huyết thanh và LIC, tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Từ đó cho thấy nồng độ ferritin huyết thanh không phản ánh thực sự độ tập trung sắt trong gan ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu và nồng độ ferritin huyết thanh không thể thay thế LIC trong đánh giá ứ đọng sắt ở gan (13,9).

Chúng tôi tìm thấy mối tương quan yếu giữa nồng độ ferritin huyết thanh với MIC có hệ số tương quan $r = 0,303$ tương tự với kết quả nghiên cứu của Azarkeivan(5). Điều đó cũng có nghĩa là ferritin huyết thanh không phản ánh đúng tình trạng ứ đọng sắt trong cơ tim. Vì vậy cho thấy vai trò quan trọng của CHT trong việc đánh giá quá tải sắt ở tim.

Ghi nhận mối tương quan trung bình giữa nồng độ ferritin huyết thanh với SIC ($r = 0,755$). Tương tự như tương quan giữa ferritin huyết thanh và LIC thì ta cũng không thể dựa vào ferritin huyết thanh để đánh giá nồng độ sắt lắng đọng trong lách.

3. Mối tương quan giữa MIC và LIC, SIC

Tương quan yếu giữa MIC và LIC với $r = 0,28$ rất phù hợp với nghiên cứu của Azarkeivan(5). Điều này có thể do cơ chế thu thập, tích trữ và đào thải sắt rất khác nhau giữa các cơ quan, trong thực tế, sắt lắng đọng và được đào thải ở gan nhanh chóng hơn ở tim. Và trong những tình trạng quá tải sắt kéo dài thì việc tích tụ sắt ở tim không phụ thuộc vào sự có hay không quá tải sắt ở gan. Do đó T2 ở gan không thể phản ánh tình trạng quá tải sắt ở tim và thật sự cần thiết đo lường T2 tim để đánh giá trị số MIC (17)...

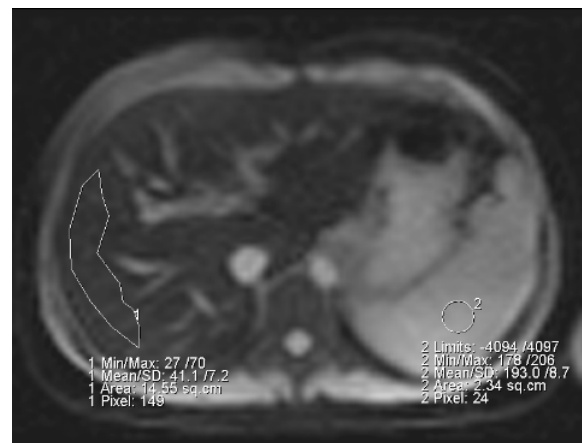
Đối với những bệnh nhân Thalassemia truyền máu thường xuyên thì tình trạng quá tải sắt trong cơ thể có thể tích tụ ảnh hưởng xấu đến gan, tim, cơ quan nội tiết và tình trạng suy tim do ngộ độc sắt là nguyên nhân chính dẫn đến tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong ở những bệnh nhân này (10). Một khi có triệu chứng suy tim thì tiên lượng tử vong càng cao ở nhóm bệnh nhân này trừ phi tăng cường liệu pháp thải sắt. Tuy nhiên sắt lắng

đọng trong cơ tim được lấy ra rất chậm dù tăng cường liệu pháp thải sắt (10) do đó khi một bệnh nhân có độ tập trung sắt trong tim cao mặc dù tổng lượng sắt trong cơ thể thấp thì vẫn cần áp dụng liệu pháp thải sắt (17).

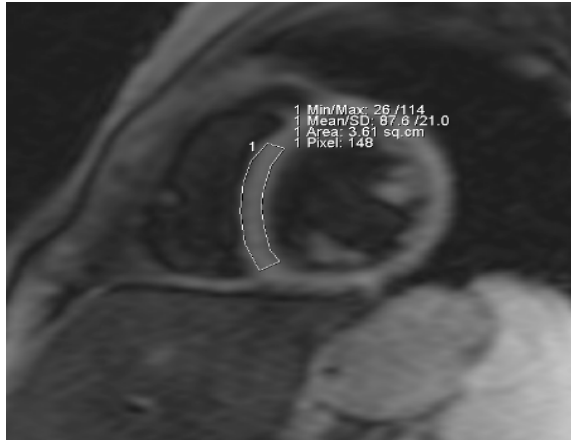
Như vậy, việc đánh giá tình trạng ứ đọng sắt trong tim trên những bệnh nhân Thalassemia thể nặng rất cần thiết trong quá trình theo dõi và điều trị lâm sàng và cần được thực hiện mỗi 6 tháng (17) và hiện nay, CHT là phương tiện không xâm lấn đánh giá chính xác và sớm nhất trong chẩn đoán lắng đọng sắt ở tim (20).

Trong nghiên cứu không ghi nhận mối tương quan giữa MIC và SIC ($r = 0,192$) nhưng trong nghiên cứu của Casey(devil) ghi nhận tình trạng phẫu thuật lách ở những bệnh nhân Thalassemia sẽ làm tăng nguy cơ lắng đọng sắt ở tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp lắng đọng sắt ở tim, có 1 trường hợp đã phẫu thuật cắt lách, số lượng ứ đọng sắt ở tim quá nhỏ này thật sự chưa phản ánh đúng bản chất quan hệ giữa MIC và SIC. Do đó cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để chứng minh mối tương quan này.

Hình minh họa cách đo và đánh giá CHT-T2* trên gan và tim



Hình 1. Cách ROI ở gan, lách trên T2*
(Nguồn từ khoa CĐHA, Bệnh viện Chợ Rẫy)



Hình 2. Cách ROI ở tim trên T2*

(Nguồn từ khoa CĐHA, Bệnh viện Chợ Rẫy)

IV. KẾT LUẬN

Nồng độ ferritin huyết thanh có giá trị tiên đoán

mức trung bình trong việc đánh giá nồng độ quá tải sắt ở gan, lách nhưng có giá trị tiên đoán thấp trong đánh giá tình trạng quá tải sắt ở cơ tim trên những bệnh nhân β -Thalassemia thể nặng. Mỗi tương quan yếu giữa T2* ở tim với T2* ở gan và tính chất quan trọng của bệnh học quá tải sắt trong cơ tim gây suy tim cho thấy sự cần thiết đánh giá trực tiếp nồng độ sắt ở cơ tim bằng CHT. Vì những lý do trên, nếu có thể, chúng tôi đề nghị chụp CHT-T2* thường quy ở những bệnh nhân Thalassemia để đánh giá tình trạng ứ đọng sắt ở gan, tim thay vì dựa vào ferritin huyết thanh. Nghiên cứu này vẫn còn hạn chế về mặt cỡ mẫu chưa đủ lớn để thấy mối tương quan giữa tình trạng phẫu thuật lách với quá tải sắt trong cơ tim. Về hướng phát triển xa hơn là xác định và định lượng nồng độ sắt trong nhu mô gan ở nhóm bệnh nhân xơ gan vì lắng đọng sắt làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô tế bào gan (3).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson LJ. Assessment of iron overload with T2* magnetic resonance imaging. *Progress in cardiovascular Diseases*, 2011, 54:287-294.
2. Anderson LJ et al. Cardiovascular T2* magnetic resonance for early diagnosis of myocardial iron overload. *European Heart Journal*, 2001, 22:2171-2179.
3. Andrew T2*: an ROC study. *The Internet Journal of Gastroenterology*, 2009, 8 (2): 1528-1532.
4. Argyropoulou MI, Astrakas L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with β -Thalassaemia major. *Pediatric Radiology*, 2007, 37:183-190.
5. Azarkeivan A et al. Relation between serum ferritin and liver and heart MRI T2* in β thalassaemia major patients. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 2012, 19: 727-380.
6. Casey J. Brewer et al. Spleen R2 and R2* in iron-overload patients with sickle cell disease and thalassemia major. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29 (2): 357-364.
7. Cohen AR et al. Thalassemia. *Hematology (American society of Hematology Education Program)*. Washington DC, American Society of Hematology, 2004: 14-34.
8. Hamed EA, El Melegy NT. Renal functions in pediatric patients with β - thalassemia major: relation to chelation therapy: original prospective study. *Italian Journal of Pediatrics*, 2010, 6:39.
9. Jane S Hankins, et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*, 2009, 113 : 4853-4857.
10. Jonh-Paul Carpenter, et al. On T2* magnetic resonance and cardia ciron. *Circulation*, 2011, 1519-1528.
11. Kirk P et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2010, 32:315-319.
12. Kirk P et al. Cardiac T2* magnetic resonance for the prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*, 2009, 120:1961-1968.
13. Leung AW et al. Magnetic resonance imaging

assessment of cardiac and liver iron load in transfusion dependent patients. *Pediatric blood and cancer*, 2009, 53: 1054-1059.

14. Ping Hou et al. A practical approach for a wide range of liver iron quantitation using a magnetic resonance imaging technique. *Radiology research and practice*, 2012, 2012: 2073-2082.

15. St pierre TG et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*, 2005, 105:855-861.

16. Tanner MA et al. Thalassaemia International Federation Heart T2* Investigators. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue

iron. *Haematologica*, 2006, 91:1388-1391.

17. Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging. *PMC*, 2010, 82: 1132-1135.

18. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Current Opinion Hematology*, 2007, 14:183-190.

19. Worwood M et al. Binding of serum ferritin to concavalin A: patients with homozygous β thalassaemia and transfusional iron overload. *British Journal of Haematology*, 1980, 46:409-416.

20. Yesilipek MA. Stem cell transplantation in hemoglobinopathies. *Hemoglobin*, 2007, 31: 251-256.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu đánh giá mối tương quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh với tình trạng ứ đọng sắt ở gan, lách và tim ở các bệnh nhân β -Thalassemai thể nặng bằng kỹ thuật CHT-T2*.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thiết kế dạng mô tả, cắt ngang. Sử dụng kỹ thuật CHT-T2 đánh giá tương quan giữa nồng độ ferritin huyết thanh với tình trạng ứ đọng sắt ở gan, lách và tim trên 24 bệnh nhân β -Thalassemai thể nặng nhập Bệnh viện Chợ Rẫy từ 10/2013 đến 1/2014.

Kết quả: Mối tương quan trung bình giữa nồng độ huyết thanh trong máu với tình trạng ứ đọng sắt trong gan, lách ($r = 0,57$ và $0,755$), mối tương quan yếu với tình trạng ứ đọng sắt trong cơ tim ($r = 0,303$). Tình trạng ứ đọng sắt trong gan và tim có mối tương quan yếu với nhau ($r = 0,28$).

Kết luận: CHT-T2* giúp đánh giá tốt tình trạng ứ sắt ở các bệnh nhân β -Thalassemai.

Cộng hưởng từ T2* (CHT-T2*) là một phương pháp không xâm lấn đánh giá chính xác tình trạng ứ đọng sắt ở các cơ quan.

Từ khóa: Ferritin huyết thanh, CHT-T2*, β -Thalassemai thể nặng.

Người liên hệ: Nguyễn Hồ Thị Nga

Email: bs_thinga@yahoo.com

- Ngày nhận bài: 10/11/2014

- Ngày chấp nhận đăng: 12/2014

NGƯỜI THẨM ĐỊNH: TS. Bùi Văn Giang