

## MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA FERRITIN HUYẾT THANH VỚI NỒNG ĐỘ SẮT GAN VÀ T2\* TIM TRÊN CỘNG HƯỞNG TỪ Ở BỆNH NHI THALASSEMIA

Nguyễn Thị Huyền<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Mai Hương<sup>1</sup>, Phan Tuấn Hưng<sup>1,2</sup>

1. Bệnh viện Nhi Trung ương, 2. Trường Đại học Y Hà Nội

### TÓM TẮT

*Thalassemia là bệnh lý di truyền gây thiếu máu tan máu. Truyền máu thường xuyên thường liên quan đến tình trạng quá tải sắt ở các cơ quan. Để điều trị tình trạng thừa sắt đòi hỏi phải đánh giá chính xác tình trạng ứ sắt của cơ quan. Mục tiêu: Đánh giá tình trạng quá tải sắt và mối tương quan giữa ferritin huyết thanh, nồng độ sắt trong gan (LIC- liver iron concentration) và T2\* tim dựa trên cộng hưởng từ (MRI) của bệnh nhân thalassemia tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2018-2020. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, từ 8/2018-8/2020, chúng tôi thu thập được 79 bệnh nhân nhi thalassemia truyền máu định kỳ tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tiến hành đánh giá đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và chụp MRI đánh giá tình trạng ứ sắt ở gan (LIC) và tim (T2\*). Kết quả nghiên cứu: Ferritin huyết thanh trung bình ( $3298.6 \pm 3055,2$  ng/ml) và LIC trung bình ( $12.90 \pm 5,6$  mg/g) đều ở mức trung bình nặng, T2\* tim trung bình là  $29 \pm 11,7$  ms. Ferritin huyết thanh có mối tương quan yếu với LIC và T2\* tim (tương ứng với  $r= 0,441$  và  $-0,32$ ), LIC và T2\* tim không có mối tương quan. Kết luận: Tình trạng quá tải sắt ở gan ở mức cao, nhưng không tương quan với tình trạng quá tải sắt ở tim. Ferritin có mối tương quan yếu với LIC và T2\* tim.*

*Từ khóa: Tình trạng quá tải sắt, MRI, thalassemia, nhi khoa.*

### ABSTRACT

#### RELATION BETWEEN SERUM FERRITIN LEVEL WITH LIVER IRON CONCENTRATION AND CARDIAC T2\* MRI IN PATIENTS THALASSEMIA

Thalassemia is an inherited anemia disorders in human. Transfusion-dependent thalassemia is a type of thalassemia characterized by severe anemia and a lifelong dependence on red blood cell transfusions that can lead to iron overload. Optimal iron overload assessment and monitoring is a key element in the development of improved strategies of iron chelation therapy. **Objective:** Evaluate clinical, paraclinical characterization of iron overload and correlation between serum ferritin, LIC and cardiac T2\* in thalassemia at National Children's Hospital from 2018 to 2020. **Methods:** Descriptive cross-sectional study. From 8/2018 to 8/2020, A total of 79 patients had both liver and myocardial iron load assessment by MRI. We evaluated the clinical and paraclinical on admission. **Result:** The mean serum ferritin value was  $3298.6 \pm 3055.2$  ng/ml, LIC was  $12.90 \pm 5.6$  mg/g and cardiac T2\* was  $29 \pm 11.7$  ms. The correlation between serum ferritin and LIC, cardiac T2\* was poor. LIC does not correlate with cardiac T2\*.

**Keywords:** Iron overload, MRI, thalassemia, children.

Nhận bài: 5-12-2020; Chấp nhận: 10-2-2021

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Huyền

Địa chỉ: yokotaru93@gmail.com

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một trong những bệnh huyết sắc tố phổ biến nhất trên thế giới. Mỗi năm có khoảng 68.000 trẻ em được sinh ra mắc thalassemia với các thể khác nhau và khoảng 23.000 trẻ em được sinh ra mắc  $\beta$ -thalassemia thể phụ thuộc truyền máu [1]. Hiện nay, điều trị thể phụ thuộc truyền máu chủ yếu vẫn là truyền máu và thải sắt. Truyền máu thường xuyên đưa một lượng sắt ngoại lai lớn vào cơ thể cùng với việc tăng hấp thu sắt ở ruột dẫn đến tình trạng tích tụ sắt ở các cơ quan như gan, tim, thận, não, da... Trong đó biến chứng tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân thalassemia [2]. Nếu được chẩn đoán sớm, điều trị thải sắt đầy đủ, tổn thương tim có thể hồi phục [3]. Hiện nay, chẩn đoán quá tải sắt chủ yếu dựa vào xét nghiệm ferritin, đánh giá quá tải sắt ở gan và tim bằng MRI [1].

Từ 2018 Bệnh viện Nhi Trung ương đã bắt đầu tiến hành cộng hưởng từ đánh giá tình trạng ứ sắt ở gan, tim ở bệnh nhân thalassemia. Vì vậy, nhằm cung cấp số liệu cho các bác sĩ lâm sàng trong việc điều trị nhiễm sắt một cách chính xác và kịp thời chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *“Đánh giá tình trạng quá tải sắt và mối tương quan giữa ferritin huyết thanh, LIC và T2\* tim dựa trên cộng hưởng từ ở bệnh nhi thalassemia tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2018-2020”*.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân  $\geq 4$  tuổi đã được chẩn đoán

thalassemia, truyền máu định kỳ tại Bệnh viện Nhi Trung ương có biểu hiện thiếu máu tan máu mạn tính.

- Loại trừ các bệnh nhân đang có tình trạng nhiễm trùng, bệnh ác tính kèm theo sẽ ảnh hưởng đến giá trị ferritin.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.
- Địa điểm nghiên cứu: Phòng khám chuyên khoa huyết học và khoa điều trị ban ngày - Trung tâm ung thư huyết học nhi khoa - Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Thời gian nghiên cứu: 8/2018 đến 8/2020.

- Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng lập trình SPSS n.20.0 với phép kiểm định, so sánh, tương quan tuyến tính có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 08/2018 đến 08/2020 chúng tôi thu thập được 79 bệnh nhân nhi thalassemia, truyền máu định kỳ tại Bệnh viện Nhi Trung ương và được xét nghiệm, chụp cộng hưởng từ đánh giá tình trạng ứ sắt ở gan (LIC) và tim (T2\*).

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Nghiên cứu được thực hiện trên 79 bệnh nhân nhi thalassemia (62% nam và 38% nữ; nam/nữ= 1,63/1) có tuổi trung bình  $8,9 \pm 3,2$  tuổi. Thể bệnh  $\beta$ -thal chiếm 54,4%,  $\beta$ -thal/HbE là 40,5% và  $\alpha$ -thal là 5,1%. Nồng độ Hb trung bình trước truyền máu là  $67,4 \pm 10,68$  g/l.

### 3.2. Tình trạng quá tải sắt

Bảng 1. Ferritin huyết thanh

Ferritin (ng/ml)	300-1000 (nhẹ)	1000-2500 (trung bình)	>2500 (nặng)	Tổng
Số BN	13	32	34	79
Tỷ lệ (%)	16,5	40,5	43,0	100

**Nhận xét:** Giá trị ferritin trung bình là  $3298,6 \pm 3055,2$ ng/ml. Nhóm bệnh nhân có ferritin >2500 ng/ml chiếm tỷ lệ cao nhất là 43,0%.

**Bảng 2. Cộng hưởng từ đánh giá ứ sắt ở gan (LIC)**

LIC (mg/g)	2-7 (nhẹ)	7-15 (trung bình)	>15 (nặng)	Tổng
Số BN	17	32	30	79
Tỷ lệ (%)	21,5	40,5	38,0	100%

*Nhận xét:* Giá trị LIC trung bình là  $12.90 \pm 5,6$  mg/g (3,01 - 23,8 mg/g). Nhiễm sắt mức độ trung bình và nặng ở gan chiếm tỷ lệ rất cao tới 78,5%.

**Bảng 3. Cộng hưởng từ đánh giá ứ sắt ở tim (T2\* tim)**

T2* tim (ms)	$\geq 20$ (bình thường)	15-20 (nhẹ)	10-15 (trung bình)	<10 (nặng)	Tổng
Số BN	63	11	4	1	79
Tỷ lệ (%)	79,7	13,9	5,1	1,3	100

*Nhận xét:* T2\* tim trung bình là  $29 \pm 11,7$  ms. Nhóm bệnh nhân có T2\* tim mức bình thường ( $\geq 20$ ms) chiếm tới 80%.

### 3.3. Mối tương quan giữa ferritin với LIC và T2\* tim

**Bảng 4. Mối tương quan giữa ferritin và LIC**

Ferritin (ng/ml) \ LIC (mg/g)	$\leq 1000$	1000-2500	>2500	Tổng
$\leq 7$	5	11	1	17
7-15	5	11	16	32
>15	3	10	17	30
Tổng	13	32	34	79

*Nhận xét:* Theo kiểm định Spearman, ferritin và LIC có tương quan với hệ số tương quan  $r = 0,441$ ,  $p < 0,001$ . Cụ thể, trong nhóm bệnh nhân có ferritin  $> 2500$  ng/ml, có tới 33 bệnh nhân (chiếm 97,1%) có LIC  $> 7$  mg/g.

**Bảng 5. Mối tương quan giữa ferritin và T2\* tim**

Ferritin (ng/ml) \ T2* tim (ms)	$\leq 1000$	1000-2500	>2500	Tổng
$\geq 20$	13	27	23	63
< 20	0	5	11	16
Tổng	13	32	34	79

*Nhận xét:* Theo kiểm định Spearman, ferritin và T2\* tim có tương quan nghịch với hệ số tương quan  $r = -0,32$ ,  $p < 0,004$ . Cụ thể, không có bệnh nhân nào trong nhóm ferritin  $< 1000$  ng/ml có T2\* tim  $< 20$  ms. Trong nhóm bệnh nhân có T2\* tim  $< 20$  ms thì tỷ lệ bệnh nhân có ferritin  $> 2500$  ng/ml chiếm tới 68,8% (11 bệnh nhân).

LIC và T2\* tim không tương quan với nhau, với  $r = -0,047$ ,  $p = 0,679$ .

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Thalassemia là bệnh huyết sắc tố với nhiều thể bệnh khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể bệnh  $\beta$ -thalassemia chiếm tỷ lệ cao nhất (54%), bên cạnh đó nhóm bệnh nhân được chẩn đoán  $\beta$ -thal/HbE cũng chiếm tỷ lệ cao (41%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của P.A. Wahidiyat năm 2018 tại Đại học Y khoa Indonesia với  $\beta$ -thal/HbE chiếm 49,6% [4] và phù hợp với các báo cáo rằng khu vực Đông Nam Á có tỷ lệ lưu hành HbE cao [2].

Bệnh nhi thalassemia thể nặng thường biểu hiện sớm với mức độ thiếu máu nặng. Vậy nên, Hb trước truyền máu trong nghiên cứu của chúng tôi ( $67,3 \pm 10,68$  g/l) thấp hơn so với nghiên cứu của A Eghbali [5] (trung bình 9,1 g/l) trên đối tượng bệnh nhân từ 5-50 tuổi. Ngoài ra, sự khác biệt này cũng có thể liên quan đến việc bệnh nhân không tuân thủ đến khám và truyền máu đúng hẹn mà thường đến chậm trễ khi huyết sắc tố xuống thấp. Bảng 1 cũng cho thấy thể bệnh  $\beta$ -thal,  $\beta$ -thal/HbE có Hb trước truyền và tuổi trung bình thấp hơn so với thể  $\alpha$ -thal.

### 4.2. Tình trạng quá tải sắt ở cơ quan

Có một số phương pháp để đánh giá tình trạng quá tải sắt thường dùng là ferritin, chụp cộng hưởng từ đo nồng độ sắt ở gan tim. Hiện nay, chụp MRI đánh giá tình trạng quá tải sắt ở gan (LIC) và tim (T2\*) được xem là phương pháp không xâm lấn và chính xác để đánh giá tình trạng quá tải sắt ở bệnh nhân thalassemia.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị ferritin trung bình là  $3298,6 \pm 3055$  ng/ml. Kết quả này cao hơn một số nghiên cứu khác: trong nghiên cứu của A Eghbali và CS, mức ferritin trung bình là 1927,1 ng/ml [5], Athanasios Christoforidis là  $1525 \pm 1047$  ng/ml hoặc nghiên cứu của Bibi Shahin Shamsian là  $2418 \pm 1945$  ng/ml [6]. Theo công bố năm 2008 của liên đoàn thalassemia thế giới (Thalassaemia International Federation- TIF) [2], viêm gan/ tổn thương gan có thể làm tăng ferritin huyết thanh, điều đó giúp giải thích kết quả ferritin trung bình cao hơn ở nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ mắc viêm gan B/C tới 68,4% so với 11,8% trong nghiên

cứ của Shamsian. Ngoài ra, TIF cũng đưa ra rằng bệnh nhân thalassemia thể nặng cần được duy trì Hb trước truyền từ 9,0-10,5 g/dl để giảm thiểu sự tích tụ do truyền máu. Vì vậy Hb trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác một phần giải thích mức ferritin cao.

Gan là cơ quan bị ảnh hưởng nhiều nhất của việc tăng lượng sắt trong cơ thể, sự tích tụ sắt trong nhu mô được chứng minh chỉ sau 2 năm điều trị truyền máu thường xuyên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị LIC trung bình là  $12,90 \pm 5,6$  ng/ml. Kết quả của chúng tôi gần tương đương với kết quả trong nghiên cứu của Bibi Shamsian và CS với LIC nằm trong khoảng 1,6-48,57 (trung bình  $13,6 \pm 3,88$ ) [6]. Nhóm LIC  $>7$ mg/g chiếm tỷ lệ rất cao (78,5%) đã cho thấy tình trạng ứ sắt ở gan của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức trung bình, nặng. Cần phải điều trị thải sắt kịp thời và đầy đủ cho những bệnh nhân này.

T2\* tim trung bình là  $29 \pm 11,7$  ms. T2\* tim  $>20$ ms chiếm tỷ lệ 80%. Kết quả này gần tương đồng với nghiên cứu của A Eghbali với kết quả T2\* tim trung bình là  $26,46 \pm 9,19$  ms (8,36 -45,8 ms) [5] và Chirnomas với 70% bệnh nhân có T2\* tim ở mức bình thường ( $> 20$ ms) [7]. Các kết quả chỉ ra rằng tình trạng quá tải sắt ở gan ở mức cao (phần lớn ở mức trung bình hoặc nặng), trong khi đó tình trạng quá tải sắt ở tim ở mức thấp hơn nhiều, phần lớn ở mức bình thường hoặc nhẹ. Sự khác biệt về lượng sắt trong gan và cơ tim cho thấy gan là cơ quan dễ bị nhiễm sắt hơn cơ tim.

### 4.3. Mối tương quan giữa ferritin với LIC và T2\*

Các kết quả về mối tương quan giữa ferritin huyết thanh với LIC và T2\* tim còn có sự khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi ferritin có tương quan với LIC ( $r= 0,441$ ,  $p<0,001$ ) tương đương với nghiên cứu của A Eghbal [5], A. Christoforidis ( $r= 0,49$ ) [8] và nghiên cứu của H. Farhangi [9]. Ferritin tương quan nghịch mức độ yếu với T2\* tim ( $r= -0,32$ ,  $p=0,004$ ), tương đương với kết quả của nghiên cứu của Shamsian ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ) [6], nhưng lại khác với nghiên cứu của Christoforidis [8] và A Eghbali [5] với kết quả là không có sự tương quan giữa ferritin và T2\* tim. Mối tương quan yếu giữa ferritin huyết thanh và sắt trong gan, cơ tim cho thấy rằng nếu

chỉ dựa vào ferritin sẽ có nguy cơ đánh giá thiếu tình trạng quá tải sắt gan, cơ tim và có thể chậm trễ trong việc ngăn ngừa các biến cố nghiêm trọng. Cụ thể, có 10,1% bệnh nhân của chúng tôi sẽ được coi là có nguy cơ thấp dựa trên ferritin (<1000ng/ml), nhưng lại có giá trị LIC >7mg/g.

Bệnh gan, bệnh lý ác tính và các phản ứng viêm có thể làm tăng lượng ferritin huyết thanh, vì vậy ferritin huyết thanh không đủ tin cậy để đánh giá tình trạng quá tải sắt. Sinh thiết gan là phương pháp tiêu chuẩn vàng để đo nồng độ sắt nhưng nó có tính chất xâm lấn và không thể tiên lượng được nồng độ sắt của tim. Vì vậy nên chụp MRI đánh giá ứ sắt ở gan và tim ngoài việc định lượng ferritin huyết thanh để đánh giá tốt hơn tình trạng quá tải sắt của bệnh nhân thalassemia.

LIC và T2\* không tương quan với nhau, với  $p > 0.05$ . Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Christoforidis [8], Shamsian ( $p = 0.65$ ) [6] và của Hamid Farhangi [9]. Cũng tương tự, trong nghiên cứu của Sarah Deeborah Chirnomas trên cả đối tượng trẻ em và người lớn cũng chỉ ra rằng giữa T2\* của cơ tim và LIC không có mối tương quan trong toàn bộ nhóm nghiên cứu ( $r = 0,10$ ,  $p = 0,43$ ) hay trong phân nhóm người lớn và trẻ em [7]. Do đó, không thể coi nồng độ sắt trong gan là tiêu chuẩn tham khảo để ước tính nồng độ sắt trong cơ thể như quan niệm trước đó. Cụ thể hơn, có 11,8% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có LIC  $\leq 7$ mg/g nhưng có tăng sắt ở tim trên MRI T2, vì vậy nên chụp MRI đánh giá ứ sắt ở cả gan và tim.

## 5. KẾT LUẬN

Bệnh nhân nhi thalassemia thể nặng tại Bệnh viện Nhi Trung ương 2018-2020 có ferritin huyết thanh trung bình và LIC trung bình đều ở mức trung bình/nặng, T2\* tim trung bình ở mức bình thường, nhẹ. Ferritin huyết thanh có mối tương quan yếu với LIC và T2\* tim (tương ứng với  $r = 0,441$  và  $-0,32$ ), LIC và T2\* tim không có mối tương quan với nhau.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Taher A., Vichinsky E., Musallam K., et al.** (2013), Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT)-INTRODUCTION, Thalassemia International Federation.
2. **Cappellini M.-D., Cohen A., Eleftheriou A., et al.** (2008), Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia, Thalassemia International Federation, Nicosia (CY).
3. **Murphy C.J. and Oudit G.Y.** (2010). Iron-Overload Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Cardiac Failure*, 16(11), 888-900.
4. **Wahidiyat P.A., Iskandar S.D., and Sekarsari D.** (2018). Evaluation of Iron Overload Between Age Groups Using Magnetic Resonance Imaging and Its Correlation with Iron Profile in Transfusion-dependent Thalassemia. *Acta Med Indones*, 50(3), 230-236.
5. **Eghbali A., Taherahmadi H., Shahbazi M., et al.** (2014). Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2-star MRI in patients with major  $\beta$ -thalassemia. *Iran J Ped Hematol Oncol*, 4(1), 17-21.
6. **Shamsian B.S., Abdar Esfahani S., Milani H., et al.** (2012). Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload: a comparison of MRI, echocardiography and serum ferritin level in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Clinical Imaging*, 36(5), 483-488.
7. **Chirnomas S.D., Geukes-Foppen M., Barry K., et al.** (2008). Practical implications of liver and heart iron load assessment by T2\*-MRI in children and adults with transfusion-dependent anemias. *Am J Hematol*, 83(10), 781-783.
8. **Christoforidis A., Haritandi A., Tsitouridis I., et al.** (2006). Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassemic patients. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28(5), 311-315.
9. **Farhangi H., Badiei Z., Moghaddam H.M., et al.** (2017). Assessment of Heart and Liver Iron Overload in Thalassemia Major Patients Using T2\* Magnetic Resonance Imaging. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 33(2), 228-234.