

Bệnh Thặng Dư Sắt Mô

Hemochromatosis

Giang Nguyễn Trinh, R.Ph., D.Ph.

Abstract

Hemochromatosis, the most common form of iron overload disease, is an inherited disorder that causes the body to absorb and store too much iron. The extra iron builds up in organs and damages them. Without treatment, the disease can cause these organs to fail.

Tóm tắt

Bệnh thặng dư sắt mô là một biến loạn di truyền làm cho cơ thể hấp thụ quá nhiều sắt hơn mức cần thiết. Nếu không được điều trị, lượng sắt tích tụ cao trong cơ thể có thể làm tổn hại những cơ quan thiết yếu và những khớp của cơ thể, đôi khi có thể gây tử vong.

Bệnh Thặng Dư Sắt Mô (TDSM)

Trong cơ thể sắt giúp sự thành lập và duy trì hồng cầu, giúp chuyên chở oxygen đi khắp cơ thể. Cơ thể cần cân bằng hóa số lượng sắt cần thiết bằng cách hấp thụ một số vừa đủ để cung ứng số lượng vừa tiêu thụ. Khi cơ thể trữ sắt nhiều hơn nhu cầu, sắt tích tụ trong tế bào, trong mô, trong các cơ quan như gan, tụy tạng, tim, da, và não bộ, có thể gây hư hại cho mô và nhiều cơ quan trong cơ thể.

Nguyên nhân gây thặng dư sắt (Iron Overload)

Có hai loại thặng dư sắt

Loại thặng dư sắt do di truyền qua gien (hereditary hemochromatosis) và thặng dư sắt phụ thuộc (secondary iron overload).

Thặng dư sắt di truyền liên quan đến *HFE*

C282Y/C282Y đồng hợp tử (C282Y homozygotes)

C 282Y/H63D hỗn hợp dị hợp tử (heterozygotes)

TDSM di truyền có liên hệ đến một tý vết trên gien *HFE*, một gien có nhiệm vụ điều hòa lượng sắt hấp thụ từ thực phẩm. Có hai loại đột biến trong *HFE*, mang tên C282Y và H63D. C282Y quan trọng hơn. Khi một người thừa hưởng C282Y của cả hai người bố lẫn mẹ, sẽ mang C282Y/C282Y, sắt sẽ được hấp thụ quá đáng và có thể gây nên biến chứng TDSM. Tài liệu cho biết trong nước Mỹ, 85% người bị TDSM có hai bản của gien đột biến C282Y thừa hưởng di truyền của một từ cha một từ mẹ. Gien đột biến H63D thường ít gây gia tăng sắt hấp thụ, nhưng đôi khi TDSM có thể xảy ra cho một người có một hỗn hợp C282Y từ một người (cha hay mẹ) và H63D từ người thứ hai (mẹ

hay cha). Nhưng nói chung, hầu hết những người này chỉ là người tải bệnh này suốt đời mà thôi.

Khuyết tật trong gien gây TDSM hiện diện từ khi mới sinh, nhưng triệu chứng ít khi phát hiện đến tận tuổi trưởng thành.

Thặng dư sắt phụ thuộc có thể do nhiều nguyên nhân

Thiếu sắt máu do với truyền hay không truyền máu

Bệnh gan kinh niên như gan viêm B và C, bệnh gan do uống rượu, bệnh gan mỡ không phải do uống rượu, rối loạn chuyển hóa porphyrin xuất hiện trễ trên da (porphyria cutanea tarda)

Sắt thặng dư do thức ăn

Hoặc những nguyên do khác như sắt thặng dư ở người giống Phi châu, sắt thặng dư ở trẻ sơ sinh, v.v...

Yếu tố mắc bệnh

TDSM di truyền là một bệnh di truyền về máu thông thường nhất ở Mỹ. Cứ cỡ 5 trong 1,000 người có thể mang hai gien đột biến C282Y này. Bệnh ít thấy ở người Mỹ gốc Phi-Châu, gốc Á-Châu, gốc Tây-Ban-Nha, và người Mỹ da đỏ. Mặc dù cả hai phái nam và nữ đều có thể mang gien đột biến, nhưng thống kê cho thấy đàn ông dễ bị ảnh hưởng về bệnh này hơn và bệnh thường thấy phát hiện sớm hơn. Đàn bà vì nhờ mất máu qua kinh nguyệt, qua sinh nở và thời kỳ có sữa nên thường phát hiện trễ hơn sau khi tắt kinh.

Triệu Chứng

Đặc trưng lâm sàng gồm đau khớp, yếu đuối, mệt mỏi, không có sinh lực, đau bụng, mất hứng làm tình, mất kinh ở đàn bà, và khó thở. Triệu chứng xảy ra sớm hơn ở đàn ông trong tuổi từ 30 đến 50, và đàn bà thì từ ngoài tuổi 50. Cũng có người do tình cờ mà chẩn định ra có bệnh dù chẳng có triệu chứng gì đáng kể.

Nếu bệnh không được khám phá ra sớm và trị liệu, sắt tích tụ trong mô và các cơ quan như gan, tim, tuyến tụy tạng có thể gây nên nhiều biến chứng trầm trọng như:

- * bệnh khớp xương, viêm khớp
- * bệnh gan như gan to, xơ gan, suy gan và ung thư gan
- * hư hại tụy tạng có thể gây nên bệnh tiểu đường
- * tim có thể có những bất thường như nhịp tim không điều hòa, suy tim
- * bất lực
- * tắt kinh nguyệt sớm
- * sắc tố của da tăng làm da trông xám hay có màu như màu đồng
- * suy yếu tuyến giáp
- * nhược tuyến yên, giảm chức năng tuyến yên
- * nhiễm trùng

Chẩn Định Bệnh

Bệnh TDSM thường ít khi được chẩn định và chữa trị sớm, vì những triệu chứng của bệnh này thường không chuyên biệt. Khi bệnh nhân đến khám bệnh và than phiền về bệnh như đau khớp, bệnh gan, bệnh tim hay tiểu đường thì bác sĩ chỉ nghĩ trước tiên là điều trị những bệnh này, và ít khi nghĩ là bệnh do lượng sắt tồn trữ quá đáng trong mô và cơ quan. Chỉ sau khi làm những thử nghiệm máu thông thường, nếu kết quả cho thấy thí dụ như có bất bình thường trong những thông số của chức năng gan, và sau khi những cơ chế của tồn trữ sắt không có tính cách di truyền như thiếu máu thalassemia hay thiếu máu hồng cầu liềm (sickle cell anemia) được loại bỏ thì thử nghiệm chuyên biệt tìm TDSM mới được cho làm. Hiện nay, những cơ quan, hiệp hội liên quan đến bệnh đường ruột, đau khớp, tiểu đường, tim mạch có nhắc nhở bác sĩ nên nghĩ đến việc cho thử nghiệm chuyên biệt tìm bệnh TDSM cho những người có bệnh đau khớp, bất lực, mệt mỏi quá sức, bệnh tim, enzym gan tăng, và tiểu đường.

Thường thì bệnh sử, khám tổng quát, và thử nghiệm máu thông dụng giúp cho việc loại ra những điều kiện có thể gây nên những triệu chứng bệnh nhân than phiền. Nhưng những thử nghiệm máu thông thường không cho biết được bệnh, mà bệnh nhân cần phải có ít nhất là hai thử nghiệm chuyên biệt về máu để định bệnh TDSM.

Serum transferrin saturation (TS). Transferrin bão hòa trong máu: đo lượng sắt kết dính với một protein (transferrin) có nhiệm vụ mang sắt trong máu. Nếu transferrin saturation > 45 % thì coi như quá cao.

Serum ferritin (SF). Ferritin trong máu do lượng sắt dự trữ trong toàn cơ thể.

Cách tính TS:

Bệnh nhân không được dùng những sản phẩm phụ trợ sắt trong 24 giờ. Sau khi nhịn đói ít nhất là 12 giờ, lấy máu để làm bốn thử nghiệm: Sắt trong huyết thanh (Serum Iron), Tổng số Khả Năng Sắt Kết Dính (TIBC), % bão hòa (% of Saturation), và Ferritin trong huyết thanh (Serum Ferritin).

Cách đo % bão hòa (ST): muốn có số phần trăm của độ bão hòa thì lấy sắt trong huyết thanh (SI) chia cho Tổng số khả năng sắt kết dính (TIBC) và nhân cho 100%.

$TIBC/Serum\ Iron \times 100\% = \text{transferrin bão hòa}$

Tầm an toàn cho Transferrin bão hòa (TS) hay % bão hòa là từ 12 đến 44%.

Tầm an toàn của Ferritin trong huyết thanh (SF) là từ 5 đến 150 ng/mL

Nếu hai thử nghiệm trên cho thấy % bão hòa (ST) > 40% và SF >150ng/mL (ferritin > 300 ng/mL ở đàn ông, và > 200 ng/mL ở đàn bà) thì coi như người bệnh này đang mắc bệnh TDSM di truyền và cần phải làm thêm một số thử nghiệm khác.

Thử nghiệm DNA

Trong tất cả mọi trường hợp, làm một thử nghiệm DNA cho gen đột biến *HFE* Cys282Y và His63G trên nhiễm thể số 6. Thử nghiệm này có thể làm từ một mẫu mô (tissue sample) hay mẫu máu.

Thử nghiệm chức năng gan

Tất cả bệnh nhân nghi ngờ bị bệnh TDSM đều cần cho thử ALT, AST, SGOT, GGPT. Nếu những thử nghiệm này có kết quả cao đáng kể, thì cần làm một sinh thiết gan để xác định độ hư hại của gan. Với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường và đã xác nhận là bị TDSM qua thử nghiệm DNA thì nên cho điều trị ngay mà không cần phải làm sinh thiết gan.

Tiêu chuẩn để làm sinh thiết gan

Sinh thiết gan cần phải làm khi:

Serum ferritin > 1000 ng/mL và người bệnh lớn hơn 30 tuổi

Thử nghiệm chức năng gan cao đáng kể

Kết quả của CT, MRI, hay siêu âm cho thấy to gan hay bất cứ bất bình thường nào của gan.

So sánh những phương pháp CT, cộng hưởng từ quang ảnh-MRI hay siêu âm thì MRI cho hình ảnh tốt nhất để xác định vị trí của sắt tích tụ trong gan và nó cung cấp một phỏng định toàn lượng sắt trong gan, so với sinh thiết gan chỉ cho thấy mẫu của một phần của gan. CT ít nhạy cảm hơn, và siêu âm thường không phản ánh được sự tồn trữ sắt trong gan.

Nếu sinh thiết gan cho thấy có triệu chứng bị xơ gan, người bệnh cần được theo dõi thường xuyên để tìm bệnh ung thư gan với CAT scan và alpha-fetoprotein (AFP) cứ mỗi sáu tháng.

Điều trị

Điều trị bệnh TDSM thường dưới sự theo dõi của bác sĩ trong ngành chuyên về gan, chuyên về đường ruột, hay huyết học. Ngoài ra bác sĩ trong ngành tim mạch, nội tuyến, hay chuyên về thấp khớp (rheumatologist) và ngay cả bác sĩ nội khoa cũng thuộc vào đội chuyên gia trị liệu.

Cách điều trị thì rất giản dị, không tốn kém và an toàn.

Phương pháp đồ bớt máu (phlebotomy) là cách lấy bớt máu ra khỏi cơ thể. Khi máu cơ thể giảm, thì cơ thể sẽ lấy sắt dự trữ trong cơ thể và chuyển hóa nó để bù vào lượng sắt thiếu hụt trong máu. Số lượng máu rút ra khỏi cơ thể nhiều ít tùy thuộc vào số lượng thặng dư sắt trong máu. Mức ferritin trong máu được đo lường thường xuyên. Bệnh nhân nếu được theo dõi kỹ lưỡng, điều trị hạn kỳ đều đặn, đôi khi trị liệu kéo dài cả năm, thì có thể sống bình thường. Mục đích cần đạt là giữ cho mức ferritin trong huyết thanh mãi mãi ở dưới 20 ng/mL. Nếu tình trạng không điều trị kéo dài bệnh nhân có thể bị xơ gan và suy gan.

Trước đây, số máu lấy ra từ người bị TDSM đều bị coi như máu xấu và được tiêu hủy. Nhưng bắt đầu từ năm 1999, FDA đã cho phép những ngân hàng máu được phép dùng máu này sau khi thông qua được tiêu chuẩn do FDA đặt ra.

Tiên Lượng

Tiên lượng cho những người bị bệnh TDSM tùy thuộc vào sự hư hỏng của cơ quan liên hệ. Một thí dụ điển hình là nếu bệnh phát giác sớm và trị liệu thực hiện ngay thì có thể ngăn ngừa được sự tiến triển của bệnh gan. Nếu phát hiện sau khi bệnh nhân đã bị xơ gan thì dù cho lượng máu trong cơ thể đã được duy trì ở mức bình thường, bệnh nhân vẫn có thể có nguy cơ bị ung thư gan.

Giang Nguyễn Trịnh, R.Ph., D.Ph.

Tham khảo

- 1- Niederau C, Erhardt A, Haussinger D: Haemochromatosis and the liver. *J Hepatol* 1999; 30 Suppl 1: 6-11
- 2- Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001 May;33(5):1321-8.
- 3- Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF: Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998 Dec 1; 129(11): 954-61
- 4- Burke W et al: Consensus Statement: Hereditary hemochromatosis. Gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA* 280:172, 1998
- 5- Cogswell ME et al: Iron overload, public health, and genetics: Evaluating the evidence for hemochromatosis screening. *Ann Intern Med* 129:971, 1998
- 6- Beutler E, Gelbart T, West C, et al. (1996) Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 22:187-94.
- 7- Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE: Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999 Jul; 212(1): 227-34
- 8- Howard JM, Ghent CN, Carey LS: Diagnostic efficacy of hepatic computed tomography in the detection of body iron overload. *Gastroenterology* 1983 Feb; 84(2): 209-15
- 9- Siegelman ES, Mitchell DG, Semelka RC: Abdominal iron deposition: metabolism, MR findings, and clinical importance. *Radiology* 1996 Apr; 199(1): 13-22
- 10- Gandon Y, Guyader D, Heautot JF: Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994 Nov; 193(2): 533-8
- 11- Howard JM, Ghent CN, Carey LS: Diagnostic efficacy of hepatic computed tomography in the detection of body iron overload. *Gastroenterology* 1983 Feb; 84(2): 209-15
- 12- Kawamoto S, Soyer PA, Fishman EK: Nonneoplastic liver disease: evaluation with CT and MR imaging. *Radiographics* 1998 Jul-Aug; 18(4): 827-48

John Steinbeck IV (1945-1991) và Bệnh Thặng Dư Sắt Mô

Nhà văn John Steinbeck IV (1945-1991) con trai của văn hào John Steinbeck (*The Grapes of Wrath*) thừa hưởng hai bệnh di truyền của bố để lại, đó là nghiện rượu và bệnh thặng dư sắt mô.

John Steinbeck IV bị sơ gan ngay từ khi mới 34 tuổi, nhưng bệnh thặng dư sắt mô chỉ được khám phá ra vào năm 1984, khi Steinbeck IV 39 tuổi.

Suốt cuộc đời, ông phải tranh đấu với nghiện ngập từ ma túy khi ông ở Việt Nam và rượu.

John Steinbeck IV viết hồi tưởng về Việt Nam trong *In Touch* và nhận một giải thưởng Emmy khi hợp tác với CBS viết về tài liệu *The World of Charlie Company*.

John Steinbeck IV chết năm 1991 vì bị bể đĩa (rupture disc), và không sống sót sau giải phẫu. Cuốn sách *The Other Side of Eden- Life with John Steinbeck* do vợ John, Nancy Steinbeck viết tiếp và xuất bản năm 2001.

Một trường hợp bệnh hemochromatosis

Viết về hemochromatosis phải kể đến một trường hợp đã gây chú ý cho giới chuyên gia trong ngành huyết học.

Trong báo John Hopkins Advanced Studies in Medicine số tháng Hai, 2003 có một bài trong phần Clinical Red Flags nói về một trường hợp bệnh thặng dư sắt mô –TDSM (hemochromatosis).

Đây là trường hợp một người đàn ông da trắng 30 tuổi, bị mệt mỏi, mất ham muốn tình dục và dục tính (loss of libido), đau nhức khớp đủ mọi nơi đã cả năm và lên 40 lbs. Sau khi bệnh nhân được chẩn định là bị bệnh thặng dư sắt mô và được chữa trị bằng phụ trợ testosterone và lấy bớt máu ra khỏi cơ thể (phlebotomy); bệnh TDSM thuyên giảm nhưng bệnh nhân vẫn bị đau khớp và lại nặng thêm 25 lbs nữa. Một số thử nghiệm máu tiếp tục tìm thêm bệnh đã cho biết bệnh nhân có mức hormone sinh trưởng rất thấp ở trong máu, đó là một biến chứng bất thường hiếm thấy của bệnh thặng dư sắt trong mô.

Bệnh nhân được cho trị liệu thêm với hormone tăng trưởng, sau nhiều tháng bệnh nhân đã sút cân nhiều, bớt mệt nhưng đau nhức khớp xương vẫn còn dai dẳng.

BS D.W. Schlott, tác giả bài viết cho biết mặc dù testosterone sẽ được dùng mãi mãi, ông không chắc là hormone tăng trưởng sẽ được dùng bao lâu cho bệnh nhân này, lí do vì có thể khi lấy bớt sắt trong cơ thể ra rồi thì sự rối loạn chức năng của tuyến yên sẽ giảm bớt. Tác giả kết luận trong trường hợp một bệnh nhân bị bệnh TDSM mệt mỏi quá độ, lên cân thì bác sĩ nên nghĩ đến bệnh nhân có thể bị thiếu hormone tăng trưởng khi trị liệu bằng cách loại bớt chất sắt mô ra khỏi cơ thể qua cách lấy bớt máu ra, không đạt được kết quả tốt.

1- Barton, J. D. (2000). *Hemochromatosis*. Cambridge: Cambridge University

2- Press.Schlott, D. W., & Berkenblit, G. (2003). Hemochromatosis and a seldom-considered complication. *Advanced Studies in Medicine*, 3 (2), 112–113.

Giang Nguyễn Trịnh, R.Ph., D.Ph.