

TẦN SUẤT BỆNH LÝ HEMOGLOBIN TRÊN CÁC BỆNH NHÂN ĐẾN KHÁM BỆNH TẠI BỆNH VIỆN AN GIANG

Phạm Ngọc Dũng¹ và Nguyễn Ngọc Rạng²

¹ Khoa Xét nghiệm ² Hội đồng KHCN Bệnh viện An giang

Tóm tắt:

Tỉ lệ mang gen bệnh thalassemia rất phổ biến ở Việt nam. Việc phát hiện sớm gen bệnh để tư vấn tiền hôn nhân là rất cần thiết. Mục đích của nghiên cứu: Xác định tỉ lệ người mang gen thalassemia tại An giang và xác định các chỉ số có ý nghĩa sàng lọc bệnh lý hemoglobin trong cộng đồng. **Phương pháp và đối tượng:** Mô tả cắt ngang 126 người từ 5-35 tuổi đến khám bệnh tại Bệnh viện An giang. Điện di hemoglobin để xác định các loại bệnh lý hemoglobin khác nhau. **Kết quả:** Tỉ lệ mang gen bệnh β thalassemia (28,6%), β thalassemia+Hb E (12%), α thalassemia (4%) và các bệnh lý hemoglobin khác (HbC,HbD) là 3%. Có 2 bệnh nhân mắc bệnh β thalassemia. Các chỉ số MCV, hemoglobin và Mentzer có độ nhạy tương đương nhau (71%, 75% và 72%) để sàng lọc bệnh, riêng chỉ số ALT có độ nhạy thấp nhưng độ đặc hiệu cao (91%). **Kết luận:** Tỉ lệ mang gen bệnh lý thalassemia khá phổ biến ở người dân tại tỉnh An giang. Các chỉ số MCV, hemoglobin và Mentzer có giá trị trong sàng lọc bệnh. Kết hợp với chỉ số ALT để tăng độ đặc hiệu của việc sàng lọc.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Bệnh Thalassemie và bệnh lý hemoglobin là bệnh thiếu máu di truyền rất hay gặp, đặc trưng bởi sự khiếm khuyết trong quá trình tổng hợp chuỗi globin ảnh hưởng đến sự trưởng thành về đời sống hồng cầu gây thiếu máu tán huyết mãn tính bắt đầu từ lúc nhỏ tuổi, thường gặp ở các nước vùng Địa trung hải [1,3,6,16]. Hội chứng thalassemia là rối loạn di truyền thường gặp nhất ở người, ước tính 1,5% số người trên toàn thế giới có mang gen β -thalassemia, trong đó các nước Đông Nam Á chiếm khoảng 50%, các nước Châu Âu và Châu Mỹ chỉ chiếm khoảng 10-15%. [21]

Tại Việt nam, các bệnh lý hemoglobin thường gặp là β thalassemia, hemoglobin E và α thalassemia [20], trong đó thể β thalassemia thường gặp nhất, tỉ lệ người mang gen bệnh thalassemia thay đổi từ 1,5%-25% [19]. Đa số chỉ mang gen bệnh thể ẩn (β -trait) và ít hoặc không có biểu hiện lâm sàng. Với thể nặng (đồng hợp tử), có các biểu hiện

như thiếu máu nặng, gan lách to, giảm khả năng học tập lao động và tuổi thọ ngắn [2, 4, 5, 7, 11, 13]

Phương pháp điều trị kinh điển là truyền máu định kỳ và thải sắt. Ghép tế bào gốc đồng loại là phương pháp điều trị mới nhưng rất tốn kém và hiệu quả chưa cao, vì vậy chương trình tầm soát bệnh thalassemia trong cộng đồng gồm xét nghiệm trước hôn nhân và tầm soát trước sinh là biện pháp làm giảm nguy cơ các ca bệnh nặng [8, 9, 10].

Mục đích của bài báo này nhằm xác định tỉ lệ bệnh thalassemia và bệnh lý hemoglobin trên các bệnh nhân đến khám bệnh tại Bệnh viện An Giang và xác định các chỉ số có ý nghĩa trong sàng lọc bệnh lý hemoglobin trong cộng đồng.

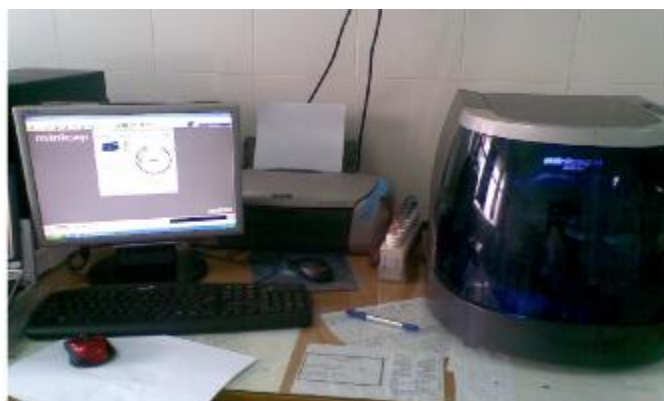
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu: Các nãoi tãõing từ 5 đến 35 tuổi vào khám bệnh tại BVĐKTT An Giang.

Cách tiến hành: Tất cả các mẫu máu gửi đến khoa Xét nghiệm để thử huyết học, trong khoảng thời gian từ tháng 7 đến tháng 9 năm 2010, được đo 25 chỉ số huyết học (trong đó có MCV), thực hiện trên máy đếm tế bào tự động Cell-dyn 3200 của Công ty Abbott Diagnostic – Mỹ.

Các mẫu máu có $MCV < 80\text{fl}$, được tiến hành định lượng và phân loại hemoglobin bằng phương pháp điện di vi lượng trong môi trường cao thế, trên máy MINICAP của Pháp (hình 1). Kết quả điện di hemoglobin được ghi trên giấy (hình 2)



Hình 1. Máy điện di hemoglobin MINICAP của Pháp

Figure 1

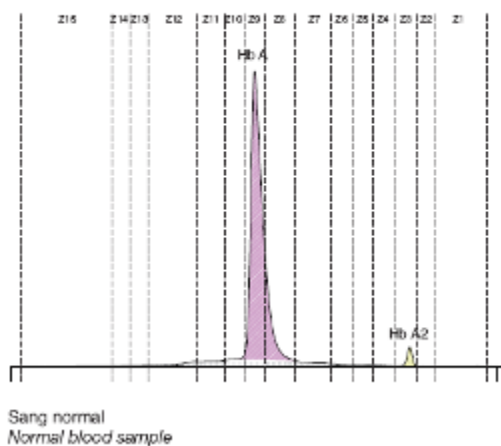
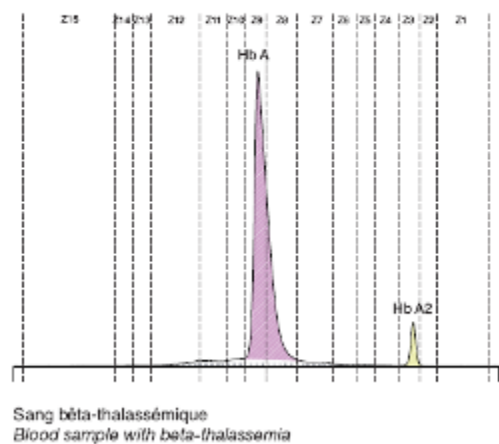


Figure 2



Hình 2. Kết quả điện di hemoglobin hemoglobin bình thường (figure 2) và bất thường (mắc thalassemia) (figure 2).

Ngoài ra các mẫu máu này đều được đo nồng độ ferritin. Định lượng ferritin bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang bằng máy Cobas – E 411 và Cobas 6000 của công ty Roche – Nhật Bản.

Men gan ALT được thực hiện bằng phương pháp enzyme đo trên máy Cobas 6000 của Roche.

Các thiết bị đo lường được định chuẩn hàng ngày theo tiêu chuẩn nội kiểm tra và theo định kỳ theo tiêu chuẩn ngoại kiểm tra tại Phòng Xét Nghiệm Bệnh Viện Đa Khoa Tỉnh An Giang theo tiêu chuẩn ISO 15189-2007, đảm bảo thực hiện đúng theo quy trình xét nghiệm và lưu trữ bệnh phẩm.

Các định nghĩa về bất thường hemoglobin:

- β -thalassemia khi $HbA_2 > 3.5\%$ và /hoặc $HbF > 0.5\%$.
- α -thalassemia khi $HbH > 1\%$ hoặc $Hb Bart > 1\%$.
- Các hemoglobin bất thường khác: $HbE > 1\%$; $HbC > 1\%$; $HbD > 1\%$

Xử lý số liệu:

Xử lý số liệu với phần mềm SPSS 13.0, các số liệu được trình bày bằng tỉ lệ % cho các biến định tính, hoặc trị trung bình và độ lệch chuẩn (hoặc trung vị) cho các biến số liên tục. Dùng phép kiểm χ^2 cho biến định tính, phép kiểm T student cho các biến số có phân phối chuẩn, hoặc Man-Whitney cho các biến không có phân phối

chuẩn. Dùng đường cong ROC tính diện tích dưới đường cong (AUC), độ nhạy và độ đặc hiệu.

KẾT QUẢ

Trong 2 tháng, có tất cả 126 mẫu máu có MCV < 80fl được điện di hemoglobin gồm 71 (56%) nam và 55 (44%) nữ, tuổi trung bình $14,8 \pm 11,2$ (5-44 tuổi). 124 người là dân tộc kinh, chỉ có 4 người Khmer và 2 người Hoa.

Các đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Các đặc điểm chung (Hb, lượng HC, MCV và nồng độ ferritin của mẫu nghiên cứu.

Các chỉ số chính	Trị trung bình và ĐLC	Trị số nhỏ và lớn nhất
Hemoglobin (g/l)	$11,25 \pm 1,68$	5-15
Hồng cầu (triệu/mm ³)	$05,07 \pm 4,9$	1,9-7,1
MCV	$72,3 \pm 7,0$	45-84
Chỉ số Mentzer	$14,4 \pm 3,8$	8-35
Ferritin	397 (trung vị:186)	1-2906
ALT	30 (trung vị: 19)	8-223

Bảng 2. Kết quả điện di hemoglobin và phân loại thể bệnh

Loại bệnh lý	Số ca (tỉ lệ %)
Bình thường	69 (54,8%)
β thalassemia	36 (28,6%)
β thalassemia+Hb E	16 (12,7%)
α thalassemia	5 (4,0%)
Hb C hoặc Hb D	3 (3%)

Có 2 trường hợp có Hb D và 1 trường hợp có Hb C nhưng đều kết hợp với β thalassemia.

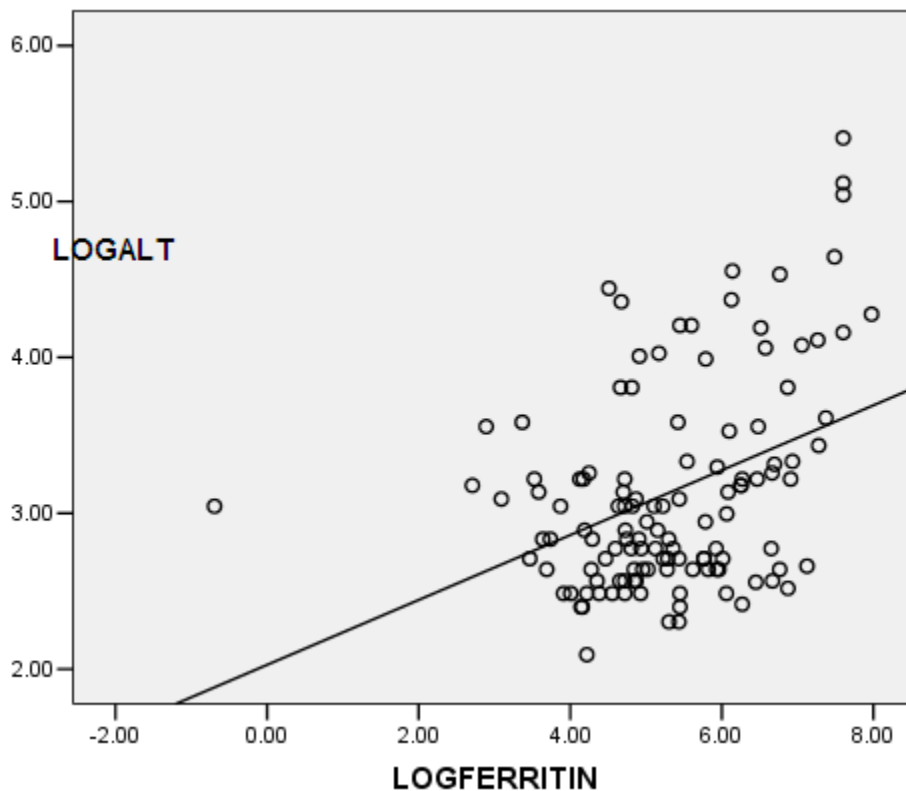
So sánh các chỉ số huyết học, men gan AST, nồng độ ferritin máu giữa nhóm người có và không có hemoglobin bất thường trong bảng 3.

Bảng 3. So sánh các chỉ số giữa 2 nhóm

	Nhóm bệnh lý (n=57)	Nhóm bình thường (n=69)	P
Hemoglobin (g/l)	10,68 ± 1,94	11,73 ± 1,26	0,001
Hồng cầu (triệu/mm ³)	5,06 ± 0,98	5,08 ± 0,71	0,901
MCV	71,0 ± 6,9	73,4 ± 6,9	0,055
Chỉ số Mentzer	14,3 ± 4,5	14,5 ± 3,0	0,870
Log(ferritin)	5,44 ± 1,09	5,20 ± 1,36	0,289
Log (ALT)	3,27 ± 0,72	3,02 ± 0,60	0,034

Nhóm bệnh lý có hemoglobin thấp và chỉ số men gan ALT cao hơn so với nhóm bình thường, các chỉ số khác (số lượng HC, MCV, Mentzer và ferritin) không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

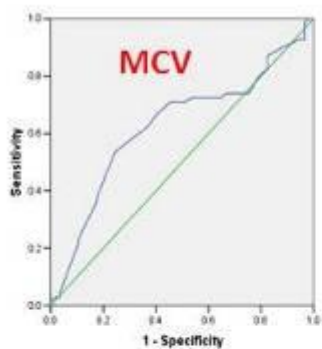
Có sự tương quan thuận giữa ferritin máu và men gan ALT (biểu đồ 1)



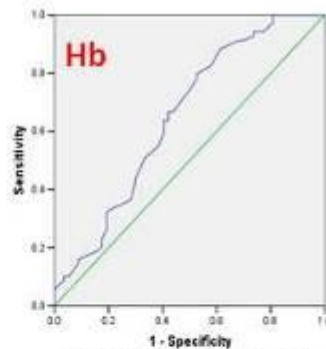
Biểu đồ 1. Tương quan giữa log(ferritin) và log(ALT) với $R=0,39$ ($p=0,000$)

Diện tích dưới đường cong ROC (AUC), Độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu của các chỉ số có giá trị sàng lọc:

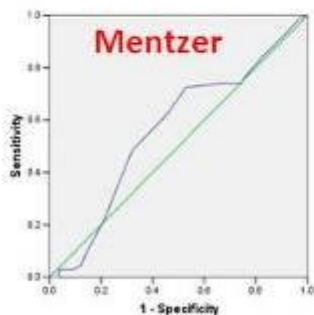
Cả 3 chỉ số MCV, Hb và Mentzer có giá trị sàng lọc cao với độ nhạy (Se) lần lượt là 71%, 75% và 72%. Riêng chỉ số ALT ít có giá trị trong sàng lọc (Se=30%), nhưng có độ đặc hiệu cao (Sp=90%) và có tương quan thuận với nồng độ ferritin máu.



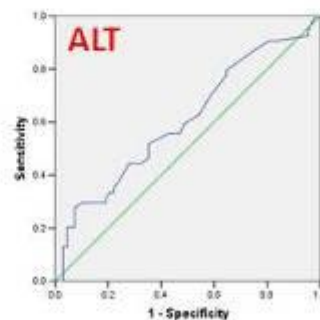
AUC: 62.7% với MCV: 72.5 fl
Se: 71%; Sp: 51%



AUC: 65% với Hb, 11 g/L
Se: 75%; Sp: 51%



AUC: 56% với Mentzer < 13.5
Se: 72%; Sp: 48%



AUC: 60% với ALT > 40
Se: 30%; Sp: 90%

BÀN LUẬN

Theo một nghiên cứu gần đây nhất tại Việt Nam, khảo sát 9122 người Kinh và các dân tộc thiểu số khác ước tính rằng: mỗi năm có 421 (trong đó 341 có phối hợp HbE) trẻ sơ sinh (TSS) người Kinh mắc β thalassemia thể đồng hợp tử, người Tày (131 TSS/năm), người Nùng (69 TSS/năm), người Dao (63 TSS/năm), người Ede (72 TSS/năm trong đó 71 là phối hợp với HbE), và các dân tộc khác: Mnong (4), Stiêng (4), Rac Lay (1). [22]. Số TSS mắc α thalassemia (HbH) mỗi năm lần lượt là: Kinh (743), Stiêng (56), Tày (167), Nùng (67). Số TSS mắc bệnh lý Hb Bart's: Kinh (342), Stiêng (4), Tày (45), Nùng (33). Khảo sát 4847 người Kinh, tỉ lệ mang Hb E dị hợp tử là 161/4847 (3,32%), và β thalassemia dị hợp tử là 79/4847 (1,63%).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ chọn các mẫu máu có MCV <80 fl, vì vậy tỉ lệ phát hiện các loại bệnh lý thalassemia khá cao khi so sánh tỉ lệ phát hiện bệnh lý thalassemia trong cộng đồng [20]. Có 52 người (41,3%) mang gen β thalassemia thể ẩn đơn thuần hoặc phối hợp với HbE, trong đó có 2 bệnh nhân mắc beta thalassemia đồng hợp tử. Có 5 (4,0%) người mang gen α thalassemia.

Trong quá trình thu thập mẫu chúng tôi không ghi nhận một trường hợp nào bác sĩ điều trị chẩn đoán có liên quan đến những bệnh lý này, các chẩn đoán thường gặp là Viêm họng, Viêm Phế quản, Sốt xuất huyết ..., chúng tôi thấy qua nghiên cứu tỉ lệ phát hiện người mang gen bệnh β thalassemia: 28,6%; β thalassemia+Hb E: 12% α thalassemia: 4% và các bệnh lý Hemoglobin khác (HbC,HbD) là 3% là một tỉ lệ khá cao cần phải quan tâm.

Một nghiên cứu mới đây ở Trung quốc [22], tác giả so sánh 8 chỉ số khác nhau để sàng lọc, phân biệt giữa thiếu máu thiếu sắt và mang gen bệnh thalassemia. Kết quả cho thấy chỉ số Green và King, Ricerca, England và Fraser có giá trị hơn chỉ số Mentzer. Theo Ehsani MA và CS [23] ở Iran, thì chỉ số Mentzer có giá trị nhất (Youden's index = 90.1) để sàng lọc bệnh lý thalassemia. Các chỉ số còn lại như số HC, phân phối kích thước của HC (RBC distribution width) ít có giá trị phân biệt. Theo kết quả chúng tôi thì MCV và hemoglobin máu là 2 chỉ số khá tốt để phân biệt 2 bệnh lý này, có lẽ vì trong mẫu nghiên cứu có nhiều bệnh nhân bị thiếu máu mãn và có 2 bệnh nhân có hemoglobin rất thấp vì mắc β thalassemia thể đồng hợp tử. Nếu so sánh với chỉ số Mentzer thì MCV có giá trị tương tự để sàng lọc bệnh, độ nhạy và độ đặc hiệu của MCV là 71% và 51%, khi so sánh với chỉ số Mentzer (độ nhạy: 72%, độ đặc hiệu 48%). Chỉ số hemoglobin (<11 g/dL) cũng có giá trị tương tự để sàng lọc bệnh. Chỉ số men gan (ALT) có độ nhạy thấp nhưng điều thú vị là chỉ số men gan (ALT) có giá trị đặc hiệu rất cao, mặc dù chúng tôi chưa loại trừ các bệnh nhân có thể mắc viêm gan siêu vi C, B mạn tính, nhưng vẫn có giá trị để sàng lọc, có lẽ các bệnh nhân mang gen thalassemia có men gan cao hơn so với người bình thường. Ngoài ra vì men gan ALT có tương quan thuận với ferritin trong huyết thanh ($R=0,39$; $p=0,000$) (biểu đồ 1). Chỉ số ferritin có giá trị tương tự như men gan ALT nhưng vì

giá tiền xét nghiệm cao (140 ngàn đồng/1 mẫu) nên không dùng chỉ số ferritin để sàng lọc bệnh.

Ngoài ra, ở các mẫu máu có MCV thấp, kết hợp với hemoglobin máu thấp rất cần thiết phải điện di hemoglobin để chẩn đoán phân biệt bệnh, đặc biệt trên bệnh nhân có triệu chứng nặng. Ví dụ: Cháu T. nhập viện với chẩn đoán là Nhiễm khuẩn huyết, nhờ điện di hemoglobin mới phát hiện bị α thalassemia thể nặng. Cháu H. 8 tuổi, được chẩn đoán viêm họng, với tiền sử thiếu máu, hay bị ngất khi ở lớp học, điện di hemoglobin phát hiện cháu bị β thalassemia.

Kết luận: Tỷ lệ mang gen bệnh lý thalassemia khá phổ biến ở người dân tại tỉnh An Giang, như vậy việc tầm soát và phát hiện bệnh lý thalassemia là rất cần thiết. Để tỷ lệ phát hiện bệnh cao và phân biệt với thiếu máu thiếu sắt nên dùng chỉ số MCV hoặc Mentzer, kết hợp với chỉ số hemoglobin máu thấp và men ALT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Bé (1998). *Bệnh huyết sắc tố*. Lâm sàng Huyết Học, Nhà xuất bản Y Học, thành phố Hồ Chí Minh tr 66-70, 75-82.
2. Trần Văn Bé, Vũ Thị Tý Hằng. *Bước đầu sử dụng chỉ số DF để sơ bộ chẩn đoán – thalassemia trait*, Tạp chí y học Việt Nam số 1- 2000, tập 243
3. Trần Văn Bé, Trần Văn Bình, Saovaros, Rimgrat Sriphanich, Suthat Fucharoen. Cơ chế phân tử của *-thalassemia ở miền Nam Việt Nam*. Hội thảo lần thứ 4 Huyết Học- Truyền máu 20-22/8/2001 tại TP Hồ Chí Minh.
4. Trần Minh Hiếu, Trần Văn Bé, Trần Văn Bình và cs (2002) *Cơ chế phân tử của Thalassemia ở Miền Nam Việt Nam*. Hội thảo lần thứ 4 HH-TM 20-22/8/2001 TP Hồ Chí Minh.
5. Huỳnh Thị Bích Huyền, Nguyễn Phước Bích Hạnh. *Định lượng Ferritin trong bệnh thalassemia*. Tạp chí Y Học TP.HCM số đặc biệt (2000) tr 16 – 19
6. Nguyễn Công Khanh (2003). *Tần suất bệnh Hemoglobin ở Việt Nam*. Tạp chí Y học Việt Nam 8. Tổng hội Y Dược Việt Nam, tr 11-16.
7. Đào Xuân Lâm (1995). *Tìm hiểu gen bệnh thalassemia ở người bình thường và cây phả hệ của các bệnh nhân bị bệnh thalassemia*. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ Y khoa.
8. Nguyễn Ngọc Minh (2007) *Thalassemia và các bệnh hemoglobin*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 179-191
9. Lâm Thị Mỹ (2007). *Tình hình thalassemia tại Bệnh viện Nhi Đồng 1*. Báo cáo tại hội nghị thalassemia Thành phố Hồ Chí Minh tháng 11 năm 2007.

10. Nguyễn Thị Hồng Nga (2001). *Tổng kết tình hình bệnh thalassemia trong 10 năm (1991-2001) tại Trung tâm Truyền máu- Huyết học tp Hồ Chí Minh*. Hội thảo lần thứ 4 HHTM 20 -22/8/2001 tại thành phố Hồ Chí Minh.
11. Nguyễn Thị Hồng Nga (2002). *Sử dụng công thức của Shine và Lal trong tầm soát Thalassemia thể ẩn*. Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa II.
13. Trần Anh Thu (2006 – 2008). Ứng dụng chỉ số Mentzer trong tầm soát thể ẩn ở người cho máu tình nguyện trên địa bàn tỉnh Kiên Giang.
14. Dương Bá Trục, Trần Thị Hồng Hà, Nguyễn Công Khanh, Tạ Thị Thu Hà (2006) . Nghiên cứu các kỹ thuật sàng lọc –thalassemia. Y học thực hành số 545/2006, tr 111-115.
15. Alan R. Cohen, Renzo Galanello, Dudley J Pennell, Melody J. Cunningham and Elliott Vichinsky, *Thalassemia*, Hematology 2004, pp 1-30. Bernard G. Froget, Howard A. Pearson. (1998) *Hemoglobin Synthesis and the thalassemias*. Blood principles practice of hematology, pg 1525 – 1590.
16. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, (eds). *Hemoglobin Williams hematology*, 1995 5th ed. Mc Graw-Hill, Inc, Newyork, pg10- 14; 356-362.
17. Bio-rad VariantTM (2004) Library of abnormal Hemoglobins version 3.0 *Abnormal Hemoglobin Candidates: An Aid to interpretation*.
18. David J. Weatherall. (2006) Disorder of globin synthesis: *The thalassemias* William hematology seven edition chapter 46; pg 633 – 666.
19. Svasti S, Hieu TM, Munkongdee T, Winichagoon P, Van Be T, Van Binh T, Fucharoen S. Molecular analysis of beta-thalassemia in South Vietnam. *Am J Hematol*. 2002 Oct;71(2):85-8.
20. O'Riordan S, Hien TT, Miles K, Allen A, Quyen NN, Hung NQ, Anh do Q, Tuyen LN, Khoa DB, Thai CQ, Triet DM, Phu NH, Dunstan S, Peto T, Clegg J, Farrar J, Weatherall D. Large scale screening for haemoglobin disorders in southern Vietnam: implications for avoidance and management. *Br J Haematol*. 2010 Aug;150(3):359-64. Epub 2010 May 20.
21. Antonino Giambona □, Cristina Passarello, Disma Renda, Aurelio Maggio
The significance of the hemoglobin A2 value in screening for Hemoglobinopathies. *Clinical Biochemistry* 42 (2009) 1786–1796
22. Shen C, Jiang YM, Shi H, Liu JH, Zhou WJ, Dai QK, Yang H. Evaluation of indices in differentiation between iron deficiency anemia and beta-thalassemia trait for Chinese children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Aug;32(6):e218-22.
23. Ehsani MA, Shahgholi E, Rahiminejad MS, Seighali F, Rashidi A. A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta-thalassemia minor: results in 284 patients. *Pak J Biol Sci*. 2009 Mar 1;12(5):473-5.