

NGHIÊN CỨU MỨC ĐỘ Ứ SẮT TRONG GAN TRONG BỆNH THALASSEMIA TRÊN CHỤP CỘNG HƯỞNG TỬ 1.5 TESTLA

PHẠM HỒNG ĐỨC, PHẠM MINH THÔNG - Bệnh viện Bạch Mai
TRẦN CÔNG HOAN - Bệnh viện Việt -Đức
HOÀNG THỊ HỒNG, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

TÓM TẮT

Đặt vấn đề và Mục tiêu: Cộng hưởng từ (CHT) là kỹ thuật không xâm lấn, có thể giải thích sự sụt giảm tín hiệu nhiễm sắt do tính chất siêu thuận từ của nó. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá mức độ ứ sắt trong gan trên CHT có đối chiếu với ferritin huyết thanh trên những bệnh nhân thalassemia. **Đối tượng và Phương pháp:** gồm 20 bệnh nhân thalassemia được chụp CHT (Avanto 1.5 Tesla của hãng Siemens) tại khoa CĐHA - Bạch mai từ 12/2011 - 08/2012. Thực hiện 5 chuỗi xung Gradient Echo (GRE) vùng giữa gan: T1-W (120/4/90°), Proton Density (120/4/20°), T2-W (120/9/20°), T2* (120/14/20°), T2** (120/21/20°). Mỗi chuỗi xung đo mật độ tín hiệu ở 5 vùng: 3 vùng của gan phải và 2 vùng cơ cạnh cột sống hai bên. Phân tích và đánh giá mối tương quan giữa hai biến về mức độ ứ sắt trên CHT gan với ferritin huyết thanh. **Kết quả:** 15/20 bệnh nhân có ứ sắt mức độ nặng, 4/20 có ứ sắt mức độ vừa, 1/20 có ứ sắt mức độ nhẹ. 14/14 bệnh nhân có ferritin trên 2500 ng/ml có ứ sắt mức độ nặng. Mối liên quan giữa Nồng độ sắt trong gan và ferritin có tương quan đồng biến khá chặt chẽ với $R = 0,587$ ($R^2 = 0,345$). **Kết luận:** Chụp CHT gan có thể xác định mức độ ứ sắt bằng cả định tính và định lượng (tính toán LIC). Phương pháp này giúp phát hiện được ứ sắt trong gan, ngay cả ở mức độ nhẹ, trên những bệnh nhân thalassemia.

Từ khóa: Cộng hưởng từ, thalassemia

SUMMARY

Study of iron overload level in thalassemia on liver MR imaging 1.5 Tesla

Background and Purpose: MRI is a noninvasive technique that can explain the drop signal of hemochromatosis due to the superparamagnetic characteristics of iron. Therefore we conducted this study aims to measurement of iron accumulation in MRI liver compared with serum ferritin in patients with thalassemia. **Subjects and Methods:** 20 thalassemia patients taken MRI (Avanto 1.5 Tesla Siemens) at the Department of Imaging, Bach mai Hospital from 12/2011 to 08/2012. Perform 5 pulse sequence gradient echo at the middle liver: T1-W (120/4/900), Proton density (120/4/200), T2-W (120/9/200), T2* (120 / 14/200), T2* (120/21/200). Each pulse sequence signal measurements in five regions: three the liver and two para-spinal muscles sides. Analyze and evaluate the relationship between the two variables on the level of hemochromatosis on MRI liver with serum ferritin. **Results:** 15/20 patients with hemochromatosis severity,

4/20 have hemochromatosis moderate, 1/20 with mild hemochromatosis. 14/14 patients with ferritin of 2500 ng/ml with hemochromatosis severity. The correlation coefficient quite closely between liver iron concentration and ferritin with $R = 0.587$ ($R^2 = 0.345$). **Conclusion:** MRI can determine the degree of liver hemochromatosis using both qualitative and quantitative (LIC calculations). This method detect level accumulation of iron in the liver, even mild, in thalassemic patients.

Keywords: Iron overload in thalassemia, liver magnetic resonance imaging.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sắt được tích hợp trong chu trình chuyển hóa hemoglobin. Sắt được hấp thu qua đường ruột một cách điều hòa. Một số lượng nhỏ sắt hàng ngày được loại bỏ qua đường mật. Ứ sắt xảy ra khi lượng sắt cung cấp tăng trong một thời gian dài do truyền máu hoặc do tăng hấp thu sắt qua đường tiêu hoá, đây là hai nguyên nhân chính gây ứ sắt ở bệnh Thalassemia. Sắt quá tải sẽ ứ và gây tổn thương nhiều mô trong cơ thể, chủ yếu được lưu trữ trong gan, nơi nó có thể gây độc tính trực tiếp [1].

Các tiêu chuẩn để chẩn đoán và định lượng sắt trong gan gồm 2 phương pháp sau: định lượng ferritin huyết thanh và độ tập chung sắt trong gan (Liver Iron Concentration: LIC) bằng sinh thiết.

Trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (CLVT), tỷ trọng gan tăng lên trong trường hợp quá tải sắt gan. Tuy nhiên nó không đủ nhạy, đặc biệt là trong trường hợp liên quan đến gan nhiễm mỡ [9]. Mặt khác, tỷ trọng gan lớn hơn 80 HU (Housfield Unit) không những có thể là do tình trạng quá tải sắt lớn mà còn là do điều trị lâu dài bằng amiodarone, do bệnh glycogenosis, do bệnh Wilson...[2] Vì vậy, CLVT không được chỉ định để chẩn đoán hoặc định lượng sắt trong gan.

Hiện nay, cộng hưởng từ (CHT) là kỹ thuật không xâm lấn, có thể bổ sung cho phương pháp sinh thiết định lượng sắt trong gan [4],[5],[7],[8]. Các tính chất siêu thuận từ của sắt được lưu trữ trong gan giải thích sự sụt giảm của thời gian thư giãn T2 của gan, dẫn đến giảm cường độ tín hiệu của nhu mô gan [2]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá mức độ ứ sắt trong gan trên CHT có đối chiếu với ferritin huyết thanh.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng gồm 20 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thalassemia điều trị tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương được chụp CHT tại khoa CĐHA - Bạch mai từ 12/2010 -08/2011, độ tuổi trung bình 19,4 +/- 11,4, tỷ lệ nam nữ gần như nhau: 1,13/1.

Phương tiện và kỹ thuật: Máy chụp CHT Avanto 1.5 Tesla của hãng Siemens.

Thực hiện 5 chuỗi xung Gradient Echo (GRE) qua vùng giữa gan (FOV: 30 - 45 cm, ma trận: 128x256, độ dày: 10mm): T1-W (120/4/90⁰), Proton Density (120/4/20⁰), T2-W (120/9/20⁰), T2* (120/14/20⁰), T2** (120/21/20⁰).

Mỗi chuỗi xung đo tín hiệu Region Of Interest (ROI) khoảng hơn 1 cm² ở 5 vùng: 3 vùng của gan phải (tránh đo vào mạch máu, vùng gan không đồng nhất, vùng nhiều ở ngoại vi cạnh túi cùng màng phổi), 2 vùng ở cơ cạnh cột sống phải và trái.

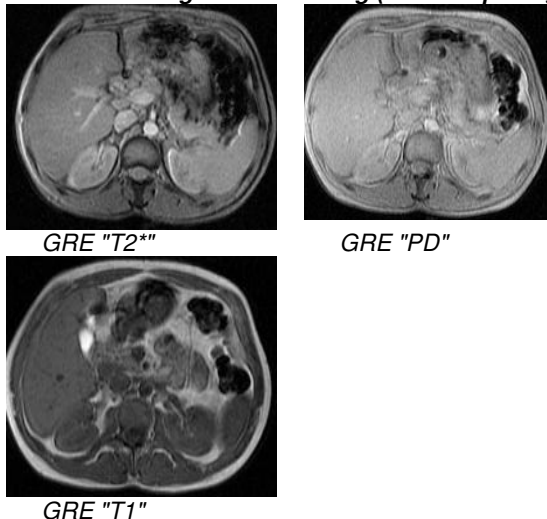
Tiến hành 2 bước: Bước 1: Định tính gan nhiễm sắt (bảng 1) dựa vào thay đổi tín hiệu trên 3 xung GRE T2, PD và T1. Bước 2: Định lượng LIC dựa thuật toán đã được thiết lập sẵn của Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh tại Đại học Rennes - Pháp (các chỉ số đo được ở 5 vùng trên 5 xung) [2].

Bảng 1: Tiêu chuẩn đánh giá ứ sắt gan [2]

LIC (μmol/g)	GRE "T2**"	GRE "PD"	GRE "T1"
Bình thường (<20)	Đồng	Đồng	Đồng
Tăng nhẹ (40 - 100)	Giảm	Đồng	Đồng
Tăng vừa (100 - 300)	Giảm	Giảm nhẹ	Giảm nhẹ
Tăng nặng (>300)	Giảm nặng	Giảm nặng	Giảm nặng

Hình ảnh MRI gan bình thường, không nhiễm sắt là tín hiệu nhu mô gan tăng hơn so với tín hiệu của cơ cạnh sống trên các chuỗi xung thăm khám (H.1)

Hình 1: MRI gan bình thường (LIC < 20 μmol/g)

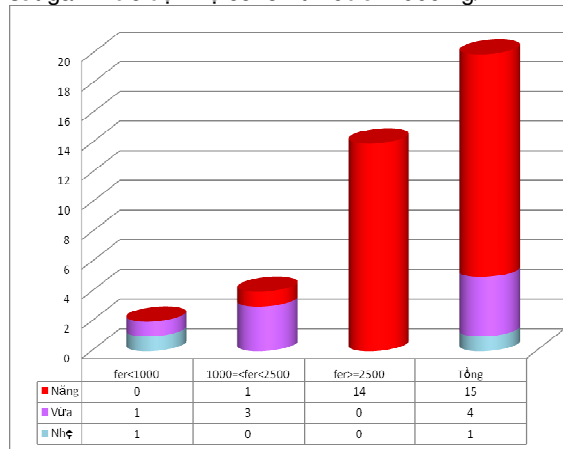


Phương pháp nghiên cứu mô tả, phân tích và đánh giá mối tương quan giữa hai biến về mức độ ứ sắt trên CHT gan với ferritin huyết thanh.

KẾT QUẢ

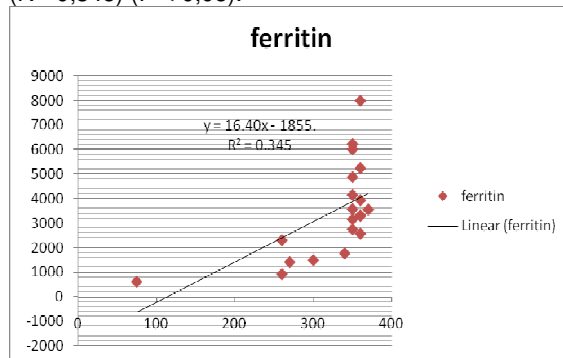
1. Mức độ ứ sắt trên CHT gan (biểu đồ 1): 15/20 bệnh nhân có ứ sắt nặng, trong đó 14/14 BN có ferritin trên 2500 ng/ml có ứ sắt mức độ nặng trên MRI gan. 4/20 BN có ứ sắt gan mức độ vừa, trong đó có 3 BN có ferritin từ 1000 ng/ml đến dưới 2500

ng/ml, 1 BN có ferritin dưới 1000 ng/ml. 1/20 BN ứ sắt gan mức độ nhẹ có ferritin dưới 1000 ng/ml.



Biểu đồ 1: Mức độ ứ sắt trên MRI gan và ferritin (n=20)

2. Mối liên quan giữa nồng độ ferritin với LIC trên CHT gan (biểu đồ 2): Nồng độ ferritin và LIC có tương quan đồng biến khá chặt chẽ với $R = 0,587$ ($R^2 = 0,345$) ($P < 0,05$).



Biểu đồ 2: Tương quan giữa nồng độ ferritin và LIC trên MRI gan (n=20)

BÀN LUẬN

1. Mức độ ứ sắt trên MRI gan

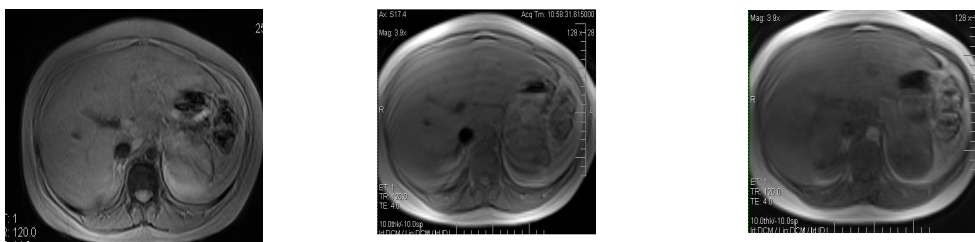
Nghiên cứu tình trạng ứ sắt của BN thalassemia không thể chỉ dựa trên các chỉ số sắt huyết thanh, mà điều quan trọng là phải đánh giá được mức độ ứ sắt tại cơ quan, tổ chức. Gan là kho dự trữ sắt lớn nhất cơ thể, chiếm 1/3 lượng sắt trong cơ thể. Vì vậy, khi cơ thể thừa sắt thì gan là nơi ứ sắt sớm và nhiều nhất [1]. Có nhiều phương pháp đo nồng độ sắt tại gan, trong đó chụp CHT gan là phương pháp được nhiều nghiên cứu thực hiện vì là thủ thuật không xâm lấn, an toàn, dễ triển khai hơn so với sinh thiết gan [4],[5],[7],[8].

Chụp CHT đánh giá ứ sắt tại gan cho 20 BN ở các mức độ ferritin khác nhau được thể hiện trên biểu đồ 1 cho thấy: Tất cả các BN đều đã có ứ sắt trên gan ở các mức độ khác nhau, trong đó BN có ferritin dưới 1000 ng/ml có thể ứ sắt nhẹ (H.2) cho đến vừa. BN có mức độ ferritin từ 1000 - 2500 ng/ml có thể ứ

sắt tại gan mức độ vừa (H.3) cho đến nặng. 14/14 BN có ferritin trên 2500ng/ml có ứ sắt mức độ nặng (H.4). Như vậy, có thể thấy ngay cả những BN có ferritin dưới ngưỡng điều trị cũng đã có biểu hiện ứ sắt trên gan trên CHT ở mức độ nhẹ. Từ đó cho thấy xác định ứ sắt ở gan trên CHT là một xét nghiệm rất có giá trị trong đánh giá sớm tình trạng ứ sắt. Đồng thời, đây cũng là một xét nghiệm rất tốt để đánh giá mức độ dự trữ sắt trong toàn cơ thể. Theo đó, tổng

dự trữ sắt trong cơ thể được tính bằng $10,6 \times \text{LIC}$ [1]. Cũng theo nhiều tác giả, mức độ ứ sắt trên gan có liên quan chặt chẽ đến các biểu hiện bệnh lý tim mạch, và cả tiến triển đến xơ gan của bệnh nhân, đặc biệt là các BN có ứ sắt nặng trên gan [3]. Mức độ ứ sắt trong gan cũng là một tiêu chí để lựa chọn điều trị thải sắt, lựa chọn liều lượng và thời gian thải sắt hợp lý cho bệnh nhân thalassemia [6].

Hình 2. CHT gan ứ sắt mức độ nhẹ: tín hiệu gan giảm ngang với cơ trên xung T2*, LIC =75 $\mu\text{mol/g}$. (BN Lê Thị Hồng A., 12 tuổi)

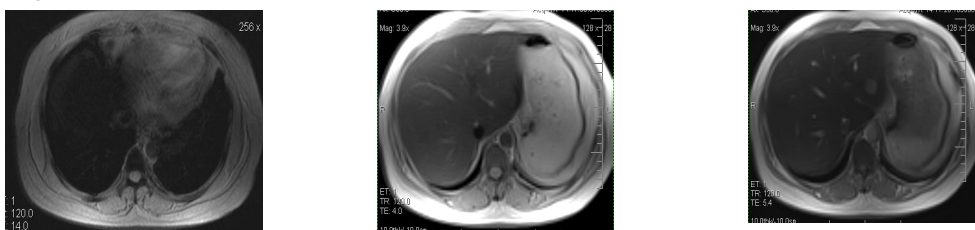


GRE "T2*"

GRE "PD"

GRE "T1"

Hình 3. CHT gan ứ sắt mức độ vừa: tín hiệu gan giảm nhẹ so với cơ trên cả 3 xung, LIC =260 $\mu\text{mol/g}$. (BN Lê Thị C., 39 tuổi)

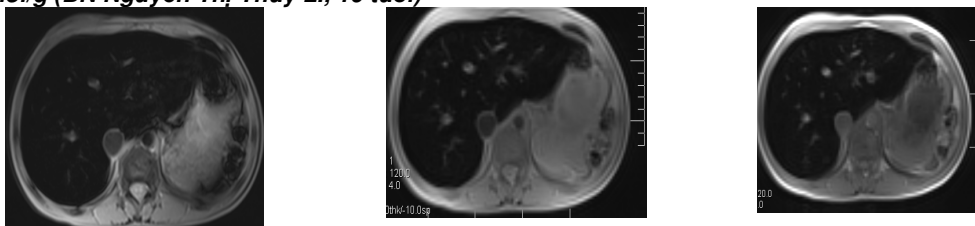


GRE "T2*"

GRE "PD"

GRE "T1"

Hình 4. CHT gan ứ sắt mức độ nặng: tín hiệu gan giảm nặng so với cơ trên cả 3 xung, LIC =360 $\mu\text{mol/g}$ (BN Nguyễn Thị Thùy L., 16 tuổi)



GRE "T2*"

GRE "PD"

GRE "T1"

2. Mối liên quan giữa nồng độ ferritin với LIC trên CHT gan

Trên biểu đồ 2 biểu thị mối tương quan giữa ferritin và LIC được đánh giá gián tiếp qua chụp MRI gan cho thấy: Nồng độ ferritin và LIC có tương quan đồng biến khá chặt chẽ với $R = 0,587$ ($R^2 = 0,345$) ($P < 0,05$). Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng chứng minh mối tương quan giữa ferritin với LIC qua sinh thiết gan hoặc với LIC trên CHT. Olivieri nghiên cứu trên BN thalassemia thể nặng thấy ferritin và LIC qua sinh thiết có mối tương quan đồng biến với $R = 0,73$ [6]. Taher khi nghiên cứu về LIC trên CHT của bệnh nhân thalassemia thể trung gian cũng nhận thấy mối

tương quan đồng biến giữa chỉ số này và ferritin huyết thanh với $R = 0,64$ [7]. Như vậy, chụp CHT giúp đánh giá được gián tiếp mức độ ứ sắt trong gan, có thể hạn chế được sử dụng phương pháp can thiệp sinh thiết gan.

KẾT LUẬN

Chụp CHT có thể định tính bằng hình ảnh thay đổi tín hiệu trên các xung đặc trưng và có thể định lượng bằng tính toán LIC. Với những trường hợp ứ sắt trong gan mức độ nhẹ trên CHT cũng dễ dàng phát hiện được, giúp cho các nhà lâm sàng huyết học đưa ra các dự phòng điều trị thải sắt trên những bệnh nhân thalassemia.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Angelucci, E., Brittenham, G.M., McLaren, C.E., et al. (2000), "Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major", *New England Journal of Medicine*, 343: 327-331.
2. Gandon Y. (2009), "Iron, liver and MRI". University of Rennes Web site. <http://www.radio.univrennes1.fr/Sources/EN/Hemo.html>.
3. Jean G, Terzoli S, Mauri R, Borghetti L, Di Palma A, Piga A, et al. (1984), "Cirrhosis associated with multiple transfusions in thalassaemia". *Arch Dis Child*, 59(1):67-70.
4. Marcony Queiroz-Andrade, Roberto Blasbalg, Cinthia D. Ortega, et al. (2009), " MR Imaging Findings of Iron Overload", *RadioGraphics*, 29, 1575-1589.
5. Mazza P, Giua R, De Marco S, Bonetti MG, Amurri B, Masi C, et al. (1995), " Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver", *Haematologica*, 80(5):398-404.
6. Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, et al. (1995), "Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major", *N Engl J Med*, 332:918-22.
7. Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. (2008), "Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia". *Haematologica*, 93(10):1584-6.
8. Timothy G. St. Pierre, Paul R. Clark, Wanida Chua-anusorn, et al. (2005), " Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance", *Blood*, vol. 105 no. 2 855-861.
9. Xiaozhou Ma, Nagaraj-Setty Holalkere, Avinash Kambadakone R, et al. (2009), "Imaging-based Quantification of Hepatic Fat: Methods and Clinical Applications", *RadioGraphics*, 29, 1253-1277.