THIẾU MÁU BẤT SẢN

Muthalagu Ramanathan, MD

TỔNG QUAN

MÔ TẢ

- Giảm ba dòng tế bào máu (pancytopenia) do tủy xương giảm sinh mà không có thâm nhiễm hay xơ hóa; được phân loại thành thể mắc phải (thường gặp hơn nhiều) và thể bẩm sinh
- Thiếu máu bất sản mắc phải: khởi phát âm thầm; do tác nhân ngoại sinh kích hoạt phản ứng tự miễn; thường đáp ứng với liệu pháp ức chế miễn dịch
- Các thể bẩm sinh: hiếm gặp, chủ yếu biểu hiện ở trẻ em (ngoại lệ là biểu hiện không điển hình của hội chứng Fanconi ở người lớn; tuổi 30 ở nam và tuổi 40 ở nữ)
- Sự xuất hiện các đột biến đặc hiệu ở các gen thuộc phức hợp telomere trong thiếu máu bất sản mắc phải đã làm mờ đi ranh giới giữa thể bẩm sinh và thể mắc phải.
- (Các) hệ cơ quan bị ảnh hưởng: huyết học/bạch huyết/miễn dịch
- Đồng nghĩa: thiếu máu giảm sản; toàn tủy suy kiệt (panmyelophthisis); thiếu máu dai dẳng; xuất huyết do mất bạch cầu (aleukia hemorrhagica); thiếu máu liệt độc

CẢNH BÁO

Can thiệp sớm đối với thiếu máu bất sản giúp cải thiện đáng kể khả năng điều trị thành công.
Các yếu tố tăng trưởng tạo máu cần được theo dõi sát ở bệnh nhân mới được chẩn đoán.

Lưu ý ở người cao tuổi

Người cao tuổi thường tiếp xúc với nhiều loại thuốc và do đó có thể dễ mắc thiếu máu bất sản mắc phải hơn.

Lưu ý ở trẻ em

- Các thể bẩm sinh của thiếu máu bất sản cần phác đồ điều trị khác với thể mắc phải.
- Thiếu máu bất sản mắc phải gặp ở trẻ em tiếp xúc với bức xạ ion hóa hoặc được điều trị bằng các thuốc hóa trị gây độc tế bào.

Lưu ý khi mang thai

- Mang thai là nguyên nhân có thật nhưng hiếm gặp của thiếu máu bất sản. Triệu chứng có thể hồi phục sau sinh hoặc sau khi chấm dứt thai kỳ.
- Các biến chứng trong thai kỳ có thể xảy ra do số lượng tiểu cầu thấp và thiếu máu bất sản liên quan đến đái huyết sắc tố kịch phát về đêm.

DỊCH TỄ HỌC

- Độ tuổi thường gặp: hai đỉnh tuổi, 15–25 tuổi (thường gặp hơn) và >60 tuổi
- Giới tính thường gặp: nam = nữ

Tỷ lệ mới mắc

- 2–3 ca mới mỗi triệu dân mỗi năm tại châu Âu và Bắc Mỹ
- Tỷ lệ mắc cao gấp 3 lần ở Thái Lan và Trung Quốc so với các nước phương Tây.

CĂN NGUYÊN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Không rõ nguyên nhân (~70% các trường hợp)
- Thuốc: phenylbutazone, chloramphenicol, sulfonamide, vàng, các thuốc gây độc tế bào, thuốc chống động kinh (felbamate, carbamazepine, valproic acid, phenytoin)
- Virus: HIV, virus Epstein-Barr (EBV), viêm gan sau nhiễm trùng không định týp (không phải A, B, hoặc C), parvovirus B19 (chủ yếu ở người suy giảm miễn dịch), mycobacterium không điển hình

- Phơi nhiễm chất độc (benzene, thuốc trừ sâu, arsen)
- Phơi nhiễm bức xạ
- Các rối loạn miễn dịch (lupus ban đỏ hệ thống, viêm cân mạc tăng bạch cầu ái toan, bệnh mảnh ghép chống chủ)
- Mang thai (hiếm gặp)
- Bẩm sinh (thiếu máu Fanconi, loạn sản sừng bẩm sinh, hội chứng Shwachman-Diamond, giảm tiểu cầu vô mẫu tiểu cầu bẩm sinh)
- Giả thuyết miễn dịch: hoạt hóa tế bào T kèm sản xuất cytokine dẫn đến phá hủy hoặc tổn thương tế bào gốc tạo máu. Điều này dẫn đến tủy xương giảm sinh mà không có xơ hóa tủy.
- Sự hoạt hóa tế bào T nhiều khả năng xảy ra do cả yếu tố di truyền và môi trường. Việc phơi nhiễm với các tác nhân khởi phát môi trường đặc hiệu, sự đa dạng ở vật chủ, các yếu tố nguy cơ di truyền và sự khác biệt cá thể trong đặc điểm đáp ứng miễn dịch có thể lý giải cho sự đa dạng trong biểu hiện lâm sàng và kiểu đáp ứng điều trị.
- Thiếu hụt telomerase dẫn đến telomere ngắn. Điều này gây suy giảm khả năng tái tạo, từ đó làm giảm số lượng tế bào tiền thân tủy xương và suy giảm về chất khả năng sửa chữa của mô tạo máu.
- Giảm số lượng tế bào diệt tự nhiên (NK) trong tủy xương
- Một đột biến soma của gen PIGA là cơ sở của bệnh dòng vô tính đái huyết sắc tố kịch phát về đêm: có bằng chứng trực tiếp cho thấy sự tăng sinh của dòng đột biến PIGA là kết quả của chọn lọc kiểu Darwin do tấn công tự miễn đặc hiệu với glycosylphosphatidylinositol (GPI) gây ra (1).

Di truyền học

- Đột biến telomerase được tìm thấy ở một số ít bệnh nhân có cả thể mắc phải và bẩm sinh. Các đột biến này khiến người mang gen dễ bị tổn thương hơn trước các tác nhân môi trường.
- Các đột biến ở gen TERC và TERT được tìm thấy trong các gia hệ người lớn bị thiếu máu bất sản mắc phải nhưng không có bất thường thực thể hay tiền sử gia đình điển hình của các thể suy tủy di truyền. Các gen này mã hóa cho thành phần RNA của telomerase.
- Tỷ lệ HLA-DR2 ở bệnh nhân thiếu máu bất sản cao gấp đôi so với dân số bình thường.

YẾU TỐ NGUY CƠ

- Điều trị bằng xạ trị liều cao hoặc hóa trị
- Phơi nhiễm với hóa chất độc hại
- Sử dụng một số loại thuốc nhất định
- Một số bệnh lý về máu, rối loạn tự miễn và nhiễm trùng nặng
- U tuyến ức (gây bất sản dòng hồng cầu)
- Mang thai, hiếm gặp

DỰ PHÒNG CHUNG

- Tránh các tác nhân công nghiệp có khả năng gây độc.
- Áp dụng các biện pháp an toàn khi làm việc với bức xạ.

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

- Tiền sử tiếp xúc dung môi và bức xạ; tiền sử gia đình, môi trường, du lịch và bệnh nhiễm trùng
- Bệnh nhân thường không có triệu chứng nhưng có thể bị nhiễm trùng thường xuyên, mệt mỏi, khó thở, đau đầu hoặc chảy máu/bầm tím.

KHÁM THỰC THỂ

- Xuất huyết niêm mạc, xuất huyết dạng chấm (petechiae)
- Xanh xao
- Sốt

- Xuất huyết, rong kinh, máu ẩn trong phân, phân đen (melena), chảy máu cam
- Khó thở
- Hồi hộp đánh trống ngực
- Yếu tiến triển
- Xuất huyết võng mạc dạng ngọn lửa
- Tiếng thổi tâm thu tống máu
- Sụt cân
- Các dấu hiệu của thiếu máu bất sản bẩm sinh
  - Tầm vóc thấp
  - Đầu nhỏ
  - Loạn dưỡng móng
  - Bất thường ngón cái
  - Bạch sản niêm mạc miệng
  - Tăng sắc tố (đốm màu cà phê sữa) hoặc giảm sắc tố da

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Bao gồm các nguyên nhân khác gây suy tủy xương và giảm ba dòng tế bào máu

- Hội chứng loạn sản tủy thể giảm sản (MDS)
- Tủy bị thay thế
  - Bạch cầu cấp dòng lympho
  - Lymphoma
  - Bạch cầu tế bào tóc (tăng reticulin và thâm nhiễm tế bào tóc)
  - Bạch cầu lympho hạt lớn
  - Xơ hóa
- Tạo máu kiểu nguyên hồng cầu khổng lồ (megaloblastic)
  - Thiếu folate
  - Thiếu vitamin B12
- Đái huyết sắc tố kịch phát về đêm, thiếu máu tan máu (nước tiểu sẫm màu), giảm ba dòng tế bào máu và huyết khối tĩnh mạch (điển hình là tĩnh mạch gan)
- Lupus ban đỏ hệ thống
- Nhịn đói kéo dài hoặc chán ăn tâm thần (tủy xương có dạng nhầy, mất tế bào mỡ và tăng chất nền)
- Giảm sinh hồng cầu thoáng qua ở trẻ em
- Mất bạch cầu hạt do thuốc, có thể hồi phục khi ngưng thuốc
- Nhiễm trùng nặng
  - HIV kèm loạn sản tủy
  - Hội chứng thực bào máu do virus

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & GIẢI THÍCH

Kháng thể kháng nhân (ANA) và kháng DNA

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, hình ảnh học)

- Công thức máu (CBC): giảm ba dòng tế bào máu, thiếu máu (thường đẳng bào), giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
- Giảm số lượng hồng cầu lưới tuyệt đối
- Huyết thanh chẩn đoán virus: viêm gan A, B, C; EBV; cytomegalovirus (CMV); HIV
- Nồng độ vitamin B12 và folate
- Tăng sắt huyết thanh thứ phát do truyền máu
- Khả năng gắn sắt toàn phần (TIBC) bình thường
- Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) cao >104

- Giảm tế bào CD34+ trong máu và tủy xương
- Tổng phân tích nước tiểu: có máu trong nước tiểu
- Xét nghiệm chức năng gan bất thường (viêm gan)
- Tăng hemoglobin bào thai (thiếu máu Fanconi)
- Tăng đứt gãy nhiễm sắc thể trong điều kiện đặc biệt (thiếu máu Fanconi)
- Xác định gen bất thường bằng phương pháp phân tử (thiếu máu Fanconi)
- Xét nghiệm kháng nguyên bạch cầu người (HLA) trên bệnh nhân và người thân trực hệ
- Chụp CT vùng tuyến ức nếu nghi ngờ bất sản hồng cầu liên quan u tuyến ức
- Chụp X-quang xương quay và ngón cái (nếu nghi ngờ thiếu máu bẩm sinh)
- Siêu âm thận (để loại trừ thiếu máu bẩm sinh hoặc bệnh lý huyết học ác tính)
- X-quang ngực để loại trừ nhiễm trùng như nhiễm mycobacterium

Thủ thuật chẩn đoán/Khác

Chọc hút và sinh thiết tủy xương

Giải thích xét nghiệm

- Hồng cầu đẳng sắc
- Tủy xương
  - Giảm mật độ tế bào (<10%): không xơ hóa, không thấy tế bào ác tính hay loạn sản
  - Giảm mẫu tiểu cầu (megakaryocyte)
  - Giảm tiền thân dòng tủy
  - Giảm tiền thân dòng hồng cầu
  - Khoang mỡ và mô đệm tủy nổi bật, tương bào đa dòng

ĐIỀU TRỊ

Có hai lựa chọn điều trị chính: liệu pháp ức chế miễn dịch kết hợp liệu pháp yếu tố tăng trưởng, và ghép tế bào gốc tạo máu. Quyết định điều trị dựa trên tuổi bệnh nhân, mức độ nặng của bệnh và khả năng có người hiến tặng là anh chị em ruột phù hợp HLA để ghép.

BIỆN PHÁP CHUNG

- Các biện pháp hỗ trợ: truyền hồng cầu và tiểu cầu. Chỉ sử dụng máu đã chiếu xạ, giảm bạch cầu hoặc CMV âm tính, đặc biệt nếu bệnh nhân là ứng viên ghép tế bào gốc tạo máu.
- Kháng sinh, kháng nấm, kháng virus khi cần thiết, đặc biệt khi số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) <100 tế bào/µL
- Liệu pháp oxy cho thiếu máu nặng
- Vệ sinh răng miệng tốt
- Kiểm soát rong kinh bằng norethisterone hoặc thuốc tránh thai đường uống.
- Hỗ trợ truyền máu (truyền hồng cầu thận trọng cho thiếu máu nặng; truyền tiểu cầu cho giảm tiểu cầu nặng)
  - Truyền máu khi:
    - Hb <7 g/dL, hoặc Hb <8 g/dL kèm triệu chứng ± suy tim sung huyết (CHF)
    - Số lượng tiểu cầu $<10 \times 10^9$/L, hoặc $<20 \times 10^9$/L kèm sốt/chảy máu

THUỐC

Điều trị hàng đầu

- Corticosteroid (methylprednisolone) thường được dùng kèm các phác đồ ức chế miễn dịch.
- Liệu pháp ức chế miễn dịch
  - Phối hợp globulin kháng tế bào tuyến ức (ATG) và cyclosporine. ATG tiêu diệt tế bào lympho, còn cyclosporine ức chế chức năng tế bào T.
- ATG

  - Huyết thanh ngựa chứa kháng thể đa dòng chống lại tế bào T ở người
  - Điều trị lựa chọn hàng đầu cho bệnh nhân >40 tuổi và cho bệnh nhân trẻ hơn không có người hiến phù hợp. Cân nhắc ở bệnh nhân 30–40 tuổi.
  - Có thể dùng đơn độc nhưng đáp ứng tốt hơn khi phối hợp với cyclosporine
- Cyclosporine sau liệu trình ATG ban đầu, tối thiểu 6 tháng
  - Theo dõi qua nồng độ thuốc trong máu. Giá trị bình thường của xét nghiệm thay đổi tùy phương pháp.
  - Lưu ý: tái phát có thể xảy ra sau đáp ứng ban đầu với liệu pháp ức chế miễn dịch nếu ngừng cyclosporine quá sớm. Việc dùng lại cyclosporine có thể giúp đáp ứng ở tới 25% bệnh nhân.
- Eltrombopag từ ngày 1 đến tháng thứ 6, phối hợp với ức chế miễn dịch bằng ATG + cyclosporine
- Yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF)
  - Có thể dùng phối hợp với ATG và cyclosporine
  - Cho thấy hồi phục bạch cầu trung tính nhanh hơn, nhưng không cải thiện tỷ lệ sống còn
  - Điều trị tốn kém và còn gây tranh cãi trong hai thử nghiệm ngẫu nhiên.
- Ghép tế bào gốc: ghép tế bào gốc đồng loại từ anh chị em ruột phù hợp cho bệnh nhân <20 tuổi có ANC <500, hoặc 20–40 tuổi có ANC <200

Điều trị hàng hai

- ATG thỏ + cyclosporine
- Campath
- Androgen như danazol có thể dùng ở một số bệnh nhân có thiếu máu là biểu hiện nổi bật.
- Ghép tế bào gốc từ người hiến không cùng huyết thống phù hợp
- Eltrombopag đơn trị liệu trong thiếu máu bất sản tái phát kháng trị
- Cytoxan 50 mg/kg/ngày trong 4 ngày có thể dùng cho bệnh kháng trị.

PHẪU THUẬT/CÁC THỦ THUẬT KHÁC

- Ghép tế bào gốc tạo máu là điều trị hàng đầu được khuyến cáo cho bệnh nhân có người hiến phù hợp HLA và thiếu máu bất sản nặng khi <20 tuổi có ANC <500, hoặc 20–40 tuổi có ANC <200. Cân nhắc ở bệnh nhân 40–50 tuổi có thể trạng chung tốt.
- Bệnh nhân >40 tuổi có tỷ lệ bệnh mảnh ghép chống chủ và thải ghép cao hơn. Những người có đột biến tiên lượng xấu như đột biến ASXL1 hoặc DNMT3A thường có kết quả kém hơn khi điều trị ức chế miễn dịch, và các bác sĩ có thể ưu tiên đề xuất ghép tế bào gốc cho nhóm bệnh nhân này.
- Nên cân nhắc ghép từ người hiến không cùng huyết thống cho bệnh nhân <40 tuổi không có anh chị em ruột phù hợp HLA và thất bại với điều trị ức chế miễn dịch hàng đầu.
- Cắt tuyến ức trong trường hợp u tuyến ức

NHẬP VIỆN, ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ VÀ CHĂM SÓC ĐIỀU DƯỠNG

Nếu bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, sử dụng nước súc miệng sát khuẩn như chlorhexidine và tránh các thực phẩm có thể khiến bệnh nhân tiếp xúc với vi khuẩn, chẳng hạn thực phẩm chưa nấu chín.

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

- Tránh tiếp xúc người đang bệnh và nơi đông người.
- Rửa tay thường xuyên, đánh răng và dùng chỉ nha khoa; chăm sóc răng miệng định kỳ
- Tiêm vắc-xin phòng viêm phổi và vắc-xin cúm hằng năm
- Tổ chức Aplastic Anemia and MDS International Foundation, Inc., số điện thoại 800-747-2828. Website: http://www.aamds.org

TIÊN LƯỢNG

- Ghép tế bào gốc tạo máu từ anh chị em ruột phù hợp HLA
  - Tuổi <16: tỷ lệ sống 91% sau 5 năm

  - Tuổi >16: tỷ lệ sống 70–80% sau 5 năm
- Liệu pháp ức chế miễn dịch bằng ATG và cyclosporine: tỷ lệ sống còn chung 75%; 90% ở nhóm đáp ứng điều trị sau 5 năm

BIẾN CHỨNG

- Nhiễm trùng (nấm, nhiễm khuẩn huyết)
- Bệnh mảnh ghép chống chủ ở người nhận ghép tủy xương (cấp tính 18%; mạn tính 26%)
- Xuất huyết
- Nhiễm sắc tố sắt do truyền máu, viêm gan do truyền máu
- Suy tim
- Xuất hiện ung thư thứ phát: bạch cầu cấp hoặc loạn sản tủy (nguy cơ 15–19% trong 6–10 năm)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Luzatto L, Risitano AM. Những tiến bộ trong hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của thiếu máu bất sản mắc phải. Br J Haematol. 2018;182(6):758–776.

XEM THÊM

- Lupus ban đỏ hệ thống (SLE); Hội chứng loạn sản tủy (MDS)
- Sơ đồ thuật toán: Thiếu máu

MÃ BỆNH

ICD10

- D61 Các thể thiếu máu bất sản khác và các hội chứng suy tủy xương khác
- D61.0 Thiếu máu bất sản bẩm sinh
- D61.01 Bất sản dòng hồng cầu bẩm sinh (đơn thuần)

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN NHỚ

- Thiếu máu bất sản mắc phải khởi phát âm thầm và do một tác nhân ngoại sinh kích hoạt phản ứng tự miễn. Thể này thường đáp ứng với liệu pháp ức chế miễn dịch.
- Liệu pháp ức chế miễn dịch bằng ATG và cyclosporine phối hợp eltrombopag: tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) 94% và tỷ lệ sống còn chung 90% ở nhóm đáp ứng điều trị sau 5 năm.