THIẾU MÁU DO BỆNH MẠN TÍNH

Andrew McBride, MD

TỔNG QUAN

MÔ TẢ

- Còn được gọi là thiếu máu do viêm mạn tính
- Trong nhiễm trùng hệ thống mạn tính, viêm, hoặc bệnh ác tính, việc sản xuất các chất trung gian tiền viêm gây ức chế quá trình sinh hồng cầu cũng như làm mất cân bằng cân bằng nội môi sắt (1).
- Thiếu máu do bệnh mạn tính (TMBM) được đặc trưng bởi thiếu máu đẳng bào, đẳng sắc, giảm sinh, và điển hình có nồng độ sắt huyết thanh thấp, ferritin tăng, và khả năng gắn sắt toàn phần (TIBC) tăng (1),(2).
- Thiếu máu thường ở mức độ nhẹ đến trung bình, hiếm khi hemoglobin (Hgb) <8 g/dL.

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mới mắc

Dữ liệu về tỷ lệ mới mắc của TMBM còn hạn chế.

Tỷ lệ hiện mắc

TMBM là loại thiếu máu phổ biến thứ hai sau thiếu máu thiếu sắt (TMTMD), do dân số già hóa và tỷ lệ cao các bệnh nhiễm trùng mạn tính cũng như rối loạn viêm tại Hoa Kỳ. Nhìn chung, tỷ lệ hiện mắc thiếu máu chưa được phân định nguyên nhân trên toàn thế giới ước tính là 24,8% (3).

CĂN NGUYÊN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Sự sản xuất hồng cầu giảm do thiếu sắt về mặt chức năng.
- Nhìn chung, mức độ nặng của thiếu máu tương ứng với mức độ nặng của bệnh nền (1).
- Các cytokine tiền viêm như interleukin (IL), yếu tố hoại tử khối u (TNF), protein hình thái xương (BMP), và interferon (IFN) gây ra các thay đổi trong cân bằng nội môi sắt theo nhiều cách (1):
  - Rối loạn điều hòa cân bằng nội môi sắt
  - Làm giảm tăng sinh cũng như biệt hóa của các tế bào tiền thân hồng cầu
  - Làm giảm đáp ứng sinh hồng cầu
  - Tăng hiện tượng thực bào và chết theo chương trình (apoptosis) của hồng cầu
- Tình trạng quá tải sắt và các cytokine tiền viêm IL-1, IL-6, và BMP6 làm tăng sản xuất hormone điều hòa sắt hepcidin tại tế bào gan, đại thực bào, và tế bào ruột (1).
  - Hepcidin gắn vào ferroportin, gây nội hóa và thoái giáng ferroportin, ngăn cản sự thoát sắt từ các kho dự trữ trong đại thực bào và tế bào gan, đồng thời ngăn hấp thu sắt tại tế bào biểu mô tá tràng.
    - Điều này dẫn đến nồng độ sắt huyết thanh thấp và ức chế sinh hồng cầu, được gọi là tình trạng sinh hồng cầu hạn chế sắt.
  - Kết quả là sự vận chuyển sắt đến các tế bào tiền thân dòng hồng cầu trong tủy xương bị giảm, làm giảm sinh hồng cầu và gây thiếu máu.
- Sự sản xuất erythropoietin (EPO) và đáp ứng của tủy xương dòng hồng cầu với EPO bị ức chế bởi các cytokine tiền viêm như IL-1, TNF-α, và IFN-γ (1).
- Các cytokine viêm cũng có thể gây thực bào hồng cầu và tổn thương oxy hóa, làm giảm thời gian sống của hồng cầu.

YẾU TỐ NGUY CƠ

Các yếu tố nguy cơ của thiếu máu do bệnh mạn tính bao gồm bệnh gan, bệnh thận, và các nguyên nhân nhiễm trùng hoặc tự miễn khác thuộc nhóm các bệnh lý thường đi kèm được liệt kê dưới đây.

DỰ PHÒNG CHUNG

Dự phòng thiếu máu do bệnh mạn tính bao gồm việc điều trị kịp thời và triệt để các bệnh lý đi kèm được liệt kê dưới đây.

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

- Các bệnh hệ thống mạn tính
  - Viêm khớp dạng thấp (RA), lupus ban đỏ hệ thống (SLE), sarcoidosis, viêm động mạch thái dương, bệnh viêm ruột (IBD), hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS)
- Bệnh gan hoặc suy gan
- Suy tim sung huyết hoặc bệnh mạch vành
- Bệnh thận mạn (CKD)
- Nhiễm trùng cấp hoặc mạn tính
  - Virus
    - HIV, HCV
  - Vi khuẩn
    - Áp xe, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp, lao, viêm tủy xương
  - Nấm
  - Ký sinh trùng
- Bệnh ác tính
- Rối loạn điều hòa cytokine (thiếu máu do lão hóa)
- Các trạng thái giảm chuyển hóa
  - Suy dinh dưỡng protein, bệnh tuyến giáp, suy toàn bộ tuyến yên, đái tháo đường, bệnh Addison

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

- TMBM thường được phát hiện tình cờ qua công thức máu (CBC) thường quy có công thức bạch cầu.
- TMBM biểu hiện cùng với quá trình bệnh nền gây bệnh là nhiễm trùng, viêm, hoặc ác tính, mà không có nguồn chảy máu ẩn; bệnh nhân thường có các triệu chứng thiếu máu nhẹ và mơ hồ như mệt mỏi, chóng mặt, và hồi hộp đánh trống ngực (1).
- Những người có bệnh lý tim mạch có thể xuất hiện triệu chứng đau thắt ngực, khó thở, và giảm khả năng gắng sức ngay cả khi Hgb chỉ giảm ở mức trung bình (10–11 g/dL).

KHÁM THỰC THỂ

Các dấu hiệu khám thực thể liên quan đến bệnh lý nền.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Thiếu máu thiếu sắt (TMTMD)
- Thiếu máu do bệnh thận mạn
- Ức chế tủy xương hoặc tan máu do thuốc
- Các rối loạn nội tiết
- Thalassemia
- Thiếu máu nguyên hồng cầu sắt (sideroblastic)
- Thiếu máu do pha loãng

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & GIẢI THÍCH

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

- Hgb/Hct, thể tích trung bình hồng cầu (MCV), số lượng hồng cầu lưới, ferritin, vitamin B12/folate, sắt huyết thanh, TIBC
- Hgb (1)
  - Thường <13 g/dL ở nam hoặc <12 g/dL ở nữ

  - Hgb <8 g/dL gợi ý có nguyên nhân thứ phát đồng thời gây thiếu máu.
- MCV
  - Thường bình thường (80–100 fL), nhưng có thể có hồng cầu nhỏ khi kèm thiếu sắt hoặc bệnh kéo dài (<25% các trường hợp)
- Hình thái hồng cầu
  - Đẳng bào và đẳng sắc
  - Tăng nồng độ protoporphyrin
- Ferritin huyết thanh
  - Là chất phản ứng pha cấp không đặc hiệu
  - Bình thường hoặc tăng nhẹ (30–200 µg/L)
  - Trong bệnh thận mạn, ferritin có thể lên đến 800 µg/L.
  - Ferritin huyết thanh <30 µg/L gợi ý có thiếu sắt đồng thời.
- Nồng độ sắt huyết thanh
  - Thấp do tăng giữ sắt và giảm giải phóng từ kho dự trữ
  - <50
- TIBC
  - Rất thấp
  - <300
- Số lượng hồng cầu lưới tuyệt đối
  - Thấp không tương xứng (chỉ số hồng cầu lưới 20.000–25.000/mL) do giảm sinh hồng cầu
- Vitamin B12 và folate huyết thanh
  - Giảm do giảm hấp thu hoặc thiếu trong chế độ ăn

	TMTMD	TMBM	TMTMD + TMBM
Sắt	Thấp	Thấp	Thấp
Số lượng hồng cầu lưới	Thấp	Thấp	Thấp
Transferrin, TIBC	Cao	Thấp	Bình thường/Cao
Độ bão hòa transferrin	Thấp	Bình thường	Thấp
Ferritin	Thấp	Bình thường/Cao	Bình thường
Chỉ số sTfR	Cao	Bình thường/Cao	Cao
Hepcidin	Thấp	Cao	Bình thường
EPO	Cao	Bình thường/Cao	Cao
Các dấu ấn viêm	Thấp	Cao	Bình thường

Thủ thuật chẩn đoán/Khác

- Tiêu chuẩn vàng truyền thống: sinh thiết tủy xương với nhuộm sắt Prussian blue kết hợp cùng thiếu máu, giảm sắt huyết thanh, và độ bão hòa transferrin (TSAT) thấp (1)
  - Kỹ thuật nhuộm mang tính định tính và có thể không chính xác.
- Nồng độ Hgb trong hồng cầu lưới <28 pg (2)
- Đo nồng độ hepcidin bằng xét nghiệm miễn dịch hấp phụ liên kết enzym (ELISA) có thể giúp phân biệt thiếu máu thiếu sắt với thiếu máu do bệnh mạn tính (2),(4).
- Thụ thể transferrin hòa tan (sTfR) và chỉ số sTfR/log ferritin
  - Tỷ số này phản ánh quá trình sinh hồng cầu trong tủy xương và giúp phân biệt giữa TMBM, TMTMD, và TMBM + TMTMD.
    - Tuy nhiên, sTfR đơn thuần có thể có giá trị lâm sàng cao hơn chỉ số sTfR vì transferrin không bị ảnh hưởng bởi bệnh mạn tính/viêm, khác với ferritin. sTfR tăng gợi ý TMTMD, trong khi giá trị bình thường phù hợp hơn với TMBM.
- Nghiệm pháp chức năng: bổ sung sắt làm tăng H/H (Hgb/Hct) trong TMTMD nhưng ít có tác dụng trong TMBM

- Mặc dù đã xác định được một nguyên nhân gây thiếu máu, vẫn cần loại trừ thiếu sắt, thiếu vitamin B12, và thiếu folate.

ĐIỀU TRỊ

BIỆN PHÁP CHUNG

- Điều trị chính nên tập trung vào nguyên nhân nền gây TMBM (1).
  - Điều trị bệnh nền thường sẽ đưa Hgb trở về mức nền.
- Trong các trường hợp không thể điều trị nguyên nhân chính (ví dụ ung thư giai đoạn cuối, bệnh thận giai đoạn cuối), có thể cân nhắc thêm các điều trị bổ sung.
  - Hai hình thức điều trị chính là các thuốc kích thích tạo hồng cầu (ESA) và truyền máu.
  - TMBM thường đáp ứng với ESA (epoetin-α, darbepoetin) ở liều dược lý (5).
  - Bổ sung đầy đủ sắt để tối ưu hóa hiệu quả của ESA.
  - Chỉ nên truyền máu trong trường hợp thiếu máu nặng hoặc có triệu chứng cấp tính.
- Hiện chưa có mức Hgb mục tiêu cụ thể, nhưng điều trị đưa Hgb >13 g/dL có liên quan đến kết cục bất lợi (1).
- Cần xem xét và điều chỉnh tình trạng thiếu vitamin B12 hoặc folate đi kèm trong các trường hợp thiếu máu nặng.
  - Giảm hấp thu dinh dưỡng qua chế độ ăn thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh mạn tính.
  - Bệnh nhân lọc máu định kỳ thường mất các chất này trong quá trình điều trị.

THUỐC

- Các thuốc kích thích tạo hồng cầu (ESA)
  - Được phê duyệt đặc biệt cho bệnh thận mạn, nhưng có bằng chứng cho thấy chúng cũng có thể được ứng dụng trong RA, IBD, HIV, và ung thư
  - Chỉ định điều trị ESA khi Hgb <10 g/dL (5)[C].
  - ESA không cải thiện triệu chứng hoặc kết cục trong thiếu máu nhẹ do suy tim sung huyết.
  - Không sử dụng trong một số loại ung thư: vú, cổ tử cung, đầu và cổ, dòng lympho, và ung thư phổi không tế bào nhỏ. Không sử dụng cho bệnh nhân ung thư đang hoạt động mà không nhận điều trị nhằm mục đích chữa khỏi.
- Epoetin-α (1),(5),(6)
  - Chỉ định
    - Hgb <10 g/dL
    - Mệt mỏi hoặc không dung nạp gắng sức
    - Bệnh thận mạn (eGFR <60 mL/phút)
    - Thiếu máu do IBD, RA, viêm gan C
    - Hóa trị ở bệnh nhân mắc một số bệnh ác tính nhất định (điều trị giảm nhẹ)
  - Liều dùng và lịch dùng
    - Dùng liều thấp nhất có hiệu quả để duy trì Hgb thường trong khoảng 10–12 g/dL (1),(5),(6)
    - Liên quan bệnh thận mạn: bắt đầu 50–100 U/kg tiêm dưới da/tĩnh mạch, 3 lần/tuần.
  - Bệnh nhân ung thư đang hóa trị: 150 U/kg tiêm dưới da 3 lần/tuần hoặc 40.000 U mỗi tuần một lần
  - Tác dụng phụ:
    - Tăng nguy cơ biến chứng tim mạch, tử vong và thuyên tắc huyết khối
    - Bất sản dòng hồng cầu đơn thuần (giảm Hgb, số lượng hồng cầu lưới thấp, bạch cầu và tiểu cầu bình thường)
    - Nguy cơ tiến triển khối u ở một số bệnh nhân ung thư
- Darbepoetin-α
  - Chế phẩm EPO tác dụng kéo dài, được biến đổi phân tử, có thời gian bán hủy dài gấp 3–4 lần EPO người tái tổ hợp, giúp giảm tần suất tiêm xuống còn hằng tuần hoặc hai tuần một lần
  - Liều dùng và lịch dùng

        - Dùng tiêm dưới da/tĩnh mạch mỗi 1–2 tuần; ngừng nếu Hgb >12 g/dL; đường tĩnh mạch được ưu tiên ở bệnh nhân lọc máu.
    - Tác dụng phụ
        - Tương tự EPO
- Điều chỉnh liều epoetin-α hoặc darbepoetin-α
    - Tuân theo nhãn thuốc được FDA phê duyệt.
    - Không khuyến cáo tiếp tục điều trị quá 6–8 tuần nếu Hgb không tăng phù hợp (>1–2 g/dL).

Điều trị hàng đầu

Có thể chọn epoetin-α hoặc darbepoetin-α làm điều trị hàng đầu. Các thuốc này nên được bắt đầu cùng với điều trị bệnh mạn tính nền.

LIỆU PHÁP BỔ SUNG

- Sắt (5)
    - Chỉ định
        - Thiếu sắt đồng thời
        - Đề kháng với EPO
    - Các dạng chế phẩm
        - Đường uống: sắt sulfat. Dung nạp kém (tác dụng phụ tiêu hóa); hấp thu không hoàn toàn (do hepcidin)
        - Đường tĩnh mạch: sắt gluconate, sắt sucrose, sắt dextran (có nguy cơ phản ứng dị ứng và phản vệ), ferumoxytol
    - Tác dụng phụ
        - Có thể kích thích sản xuất hepcidin và làm nặng thêm tình trạng hạn chế sắt
    - Lợi ích
        - Tương đối an toàn
        - Chi phí thấp
        - Có thể giảm nhu cầu dùng ESA (nghiên cứu DRIVE)
- Truyền máu
    - 1–2 đơn vị khối hồng cầu (1)
    - Chỉ định
        - Thiếu máu đe dọa tính mạng/nặng: nên áp dụng "ngưỡng hạn chế truyền máu" với Hgb 7–8 g/dL để hướng dẫn truyền máu ở bệnh nhân không triệu chứng (7)[A].
        - Bệnh nhân có bệnh tim hoặc phổi nền, hội chứng vành cấp đang hoạt động, người cao tuổi, hoặc bệnh nhân đang chảy máu cấp/sốc mất máu có thể cần truyền máu ở ngưỡng Hgb cao hơn (>10 g/dL).
        - Thiếu máu có triệu chứng (đau ngực, khó thở, giảm khả năng gắng sức) và/hoặc thay đổi trên điện tâm đồ
        - Không đáp ứng với điều trị nội khoa
    - Các tác dụng phụ có thể gặp
        - Nhiễm trùng (HIV, viêm gan)
        - Quá tải thể tích
        - Phản ứng truyền máu
    - Lợi ích đặc thù
        - Điều chỉnh nhanh tình trạng thiếu máu
    - Khi có nhiễm trùng xảy ra trong quá trình điều trị EPO, tốt nhất nên ngừng điều trị EPO và chuyển sang truyền máu cho đến khi nhiễm trùng được điều trị thích hợp.
- Các hướng đi trong tương lai (1)
    - Kháng thể kháng hepcidin, các chất ức chế sản xuất hepcidin
    - Kháng thể kháng BMP, kháng IL-6
    - Các chất ổn định ferroportin
    - Vitamin D (làm giảm hepcidin)

- Heparin (ức chế phiên mã hepcidin)

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ THEO DÕI

Trong các trường hợp thiếu máu kháng trị với điều trị bệnh nền và các thuốc nêu trên, nên cân nhắc chuyển khám chuyên khoa huyết học.

Theo dõi bệnh nhân

- Không nên để Hgb tăng >11–12 g/dL vì việc đưa Hgb về mức bình thường có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn (6).
- Việc theo dõi ban đầu và định kỳ độ bão hòa transferrin và ferritin mỗi 3 tháng có thể có giá trị (5).

CHẾ ĐỘ ĂN

Nhiều bệnh mạn tính liên quan đến TMBM chịu ảnh hưởng bởi chế độ ăn. Một chế độ ăn cân bằng, giàu trái cây và rau củ, bao gồm các thực phẩm giàu sắt, có thể có lợi cho điều trị.

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

Bệnh nhân đang điều trị nội khoa nên được tư vấn về các nguy cơ có thể xảy ra sau đây:

- Tử vong, biến chứng tim mạch, thuyên tắc huyết khối, tiến triển ung thư

TIÊN LƯỢNG

TMBM thường không tiến triển nặng thêm.

BIẾN CHỨNG

- Tác dụng bất lợi của TMBM:
  - Tử vong
  - Biến chứng tim mạch
  - Các triệu chứng ảnh hưởng đến sinh hoạt hằng ngày
- Tác dụng phụ của ESA:
  - Tăng nguy cơ tử vong và/hoặc biến chứng tim mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn
  - Tăng nguy cơ tử vong và/hoặc tiến triển khối u ở bệnh nhân ung thư
  - Tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gangat N, Wolanskyj AP. Thiếu máu do bệnh mạn tính. Semin Hematol. 2013;50(3):232–238.

2. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, và cộng sự; thay mặt British Committee for Standards in Haematology. Hướng dẫn chẩn đoán xét nghiệm tình trạng thiếu sắt chức năng. Br J Haematol. 2013;161(5):639–648.

3. McLean E, Cogswell M, Egli I, và cộng sự. Tỷ lệ hiện mắc thiếu máu trên toàn thế giới, Hệ thống Thông tin Dinh dưỡng Vitamin và Khoáng chất của WHO, 1993–2005. Public Health Nutr. 2009;12(4):444–454. doi:10.1017/S1368980008002401.

4. Karlsson T. Đánh giá xét nghiệm ELISA cạnh tranh đo hepcidin trong chẩn đoán phân biệt thiếu máu thiếu sắt có kèm viêm và thiếu máu do viêm ở người cao tuổi. J Inflamm (Lond). 2017;14(1):21.

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Anemia Work Group. Hướng dẫn thực hành lâm sàng KDIGO về thiếu máu trong bệnh thận mạn. Kidney Inter Suppl. 2012;2(4):279–335.

6. Babitt JL, Lin HY. Các cơ chế gây thiếu máu trong bệnh thận mạn. J Am Soc Nephrol. 2012;23(10):1631–1634.

7. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Ngưỡng truyền máu và các chiến lược khác để hướng dẫn truyền khối hồng cầu đồng loại. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(4):CD002042.

XEM THÊM

Thiếu máu thiếu sắt; Các xét nghiệm sắt; Thiếu máu hồng cầu nhỏ

MÃ BỆNH

ICD10

- D63.1 Thiếu máu trong bệnh thận mạn
- D63.8 Thiếu máu trong các bệnh mạn tính khác được phân loại nơi khác

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN NHỚ

- TMBM là loại thiếu máu phổ biến thứ hai được ghi nhận trên lâm sàng.
- Một trong những vấn đề chẩn đoán thường gặp nhất là phân biệt giữa TMBM, TMTMD, và thể phối hợp TMBM + TMTMD.
  - Nồng độ sắt thường không có giá trị chẩn đoán rõ ràng.
  - Sử dụng các dấu ấn như transferrin/TIBC, TSAT, sTfR, chỉ số sTfR, hepcidin, và ferritin để phân biệt.
- Nên bổ sung sắt đường tĩnh mạch cho tất cả bệnh nhân điều trị bằng ESA.
- Hgb nên được duy trì ở mức thấp đến bình thường.