

ĐÁP ÁN CHO CASE 27

Thiếu máu hồng cầu to thứ phát do thiếu Vitamin B12

Tóm tắt: Một trẻ 2 tuổi tiền sử đẻ non với viêm ruột hoại tử đã phẫu thuật cắt ruột, biểu hiện nhợt và thiếu máu.

- **Chẩn đoán có khả năng nhất:** Thiếu hụt Vitamin B12 thứ phát do cắt bỏ hồi tràng dẫn đến suy giảm khả năng hấp thụ qua ruột.
- **Điều trị:** Bổ sung bằng tiêm trong da vitamin B12 hàng tháng.

PHÂN TÍCH

Mục tiêu

1. Miêu tả các triệu chứng điển hình trong thiếu máu hồng cầu lớn.
2. Liệt kê các nguyên nhân có thể gặp gây nên thiếu máu hồng cầu lớn.
3. Hiểu các phương pháp điều trị cho bệnh thiếu máu hồng cầu lớn.

Đặt vấn đề

Đánh giá một trẻ nghi ngờ thiếu máu bao gồm khai thác kỹ càng tiền sử bản thân và gia đình trẻ cũng như khám lâm sàng toàn diện. Thiếu máu có thể là hậu quả của rất nhiều rối loạn bệnh lý, bao gồm tổn thương sản sinh hồng cầu, tan máu, hoặc do mất máu. Vì vậy, mục tiêu của bác sĩ là tổng hợp các gợi ý từ tiền sử (tiền sử ăn uống của trẻ hoặc gia đình bất thường hoặc tiền sử rối loạn tạo máu di truyền) và các triệu chứng khi khám lâm sàng (lách to, tiếng thổi khi nghe tim, máu lẫn trong phân) rất quan trọng để định hướng tới chẩn đoán phù hợp và kế hoạch điều trị.

Tiếp cận

Thiếu máu hồng cầu to

ĐỊNH NGHĨA

Thể tích trung bình hồng cầu (MCV): Kích thước trung bình của một tế bào hồng cầu, tế bào lớn gọi là hồng cầu to (macrocytic), nhỏ hơn gọi là hồng cầu nhỏ (microcytic).

Hồng cầu lưới: Phần trăm các tế bào hồng cầu chưa trưởng thành (hồng cầu non).

Yếu tố nội sinh: Một loại glycoprotein được tiết ra từ dạ dày sẽ gắn với vitamin B12; phức hợp yếu tố nội sinh-vitamin B12 sau đó sẽ gắn với thụ thể ở đoạn xa hồi tràng và được hấp thụ.

TIẾP CẬN LÂM SÀNG

Thiếu máu thường được phân loại bởi kích thước hồng cầu. Những trẻ **thiếu hụt sắt sẽ mắc thiếu máu hồng cầu nhỏ với MCV** (thể tích hồng cầu) **thấp**, những tế bào hồng cầu này nhỏ hơn bình thường vì thiếu hụt hemoglobin trong mỗi tế bào. Những trẻ mất một lượng máu lớn trong thời gian ngắn lại có thiếu máu hồng cầu bình thường, với kích thước hồng cầu không bị ảnh hưởng, chỉ có giảm số lượng của chúng.

Rất nhiều rối loạn gây hậu quả **hồng cầu to, thường đi kèm với MCV lớn. Suy giáp, 3 NST 21, thiếu hụt vitamin B12, và thiếu hụt folate** thường sẽ gây hồng cầu lớn và số lượng nhỏ tế bào hồng cầu non, do sự thiếu hụt sản sinh từ tủy xương. Tình trạng thiếu máu hồng cầu to có thể gặp trong tan máu cấp, nhưng sẽ thường đi kèm với lượng hồng cầu non tăng cao tương ứng.

Thiếu máu hồng cầu to do vitamin B12 có thể là hậu quả của chế độ ăn thiếu hụt, rối loạn hấp thu hoặc bất thường chuyển hoá bẩm sinh. Vitamin B12, một yếu tố quan trọng trong quá trình tổng hợp DNA, có trong rất nhiều loại thực phẩm (thịt, cá, trứng). Thiếu hụt hoàn toàn do chế độ ăn rất hiếm gặp, tuy nhiên chế độ ăn loại bỏ các chế phẩm từ động vật có thể gây thiếu. **Trẻ sơ sinh bú sữa từ một bà mẹ có chế độ ăn chay nghiêm ngặt có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12.** Rối loạn hấp thu có thể xuất hiện khi mất van hồi – manh tràng, giống như trong trường hợp này, hoặc khi nhiễm trùng hoặc tình trạng viêm làm suy giảm chức năng ruột.

Những trẻ với tình trạng hiếm gặp “thiếu máu ác tính tuổi thiếu niên” sẽ không có khả năng tiết yếu tố nội sinh và thiếu hụt vitamin B12 trong giai đoạn từ 1 đến 5 tuổi, khi nguồn cung cấp vitamin B12 qua nhau thai từ máu mẹ sang trẻ trước đó cạn kiệt. Những trẻ này sẽ biểu hiện tình trạng khó chịu tăng dần, chán ăn, và suy giảm vận động. Chúng cũng có nguy cơ tổn

thương thần kinh vĩnh viễn do hiện tượng huỷ myelin ở tuỷ sống. Liệu pháp điều trị là tiêm bắp vitamin B12 để thay thế. Thay thế bằng đường uống với liều cao có thể chấp nhận được (hạn chế áp dụng, chưa nhiều nghiên cứu kết luận cho đến hiện tại) ở bệnh nhi thiếu hụt yếu tố nội sinh hoặc do thiếu hụt nặng nề mà không thể chỉ điều chỉnh bằng thay đổi chế độ ăn.

Một loạt các nguyên nhân ít gặp gây thiếu hụt vitamin B12 có thể liệt kê ở đây. Sán dây từ cá, *Diphyllobothrium latum* sử dụng vitamin B12, và nhiễm kí trùng này qua đường ruột có thể dẫn đến thiếu máu hồng cầu to. Tương tự vậy, bất kì tình trạng nhiễm trùng hoặc viêm ruột nào, ví dụ nhiễm kí sinh trùng hoặc bệnh viêm ruột mạn tính, đều có thể dẫn đến tình trạng thiếu hụt vitamin B12. Những trẻ sơ sinh chỉ bú sữa dê, loại sữa không chứa cả vitamin B12 và folate, có nguy cơ không chỉ thiếu hụt vitamin B12 mà còn có thể mắc bệnh Brucellosis nếu sữa chưa được khử trùng kĩ. Với những trẻ chỉ ăn sữa dê, bổ sung vitamin và khoáng là bắt buộc.

Điều trị thiếu B12 phụ thuộc vào bệnh lý chính gây nên. Loại trừ hoặc ngăn chặn một nhiễm trùng dạ dày – ruột hoặc bệnh lý viêm nên tạo điều kiện cho sự phục hồi lớp niêm mạc để hấp thu đủ vitamin B12, và liệu pháp vitamin B12 sau đó có thể không bắt buộc. Với những bệnh nhi không có khả năng tiết yếu tố nội và những trẻ mất hoặc rối loạn vĩnh viễn chức năng hang vị hoặc đoạn cuối hồi tràng (nơi lần lượt sản xuất và hấp thụ yếu tố nội), liệu pháp vitamin B12 hàng tháng không qua đường uống được chỉ định.

Với những trẻ có hồng cầu to nhưng lượng B12 và folate bình thường, nên nghĩ đến những nguyên nhân bất thường từ tế bào tuỷ xương (ví dụ lơ-xê-mi/leukemia/bệnh bạch cầu cấp hoặc hội chứng rối loạn sinh tuỷ/myelodysplasia). Nên gợi ý bệnh nhân tới khám bác sĩ Nhi chuyên khoa Huyết học.

Câu hỏi lượng giá

- 27.1 Bạn được gọi đến giường bệnh của một người mẹ mới hạ sinh một trẻ sơ sinh khoẻ mạnh đủ tháng để giúp trả lời những câu hỏi về chế độ dinh dưỡng cho trẻ. Mẹ trẻ trước đó được ăn sữa dê hoàn toàn khi còn nhỏ nên muốn nuôi con mình tương tự. Tình trạng sữa dê nào dưới đây được chấp nhận dùng để nuôi trẻ?
- A. Protein trong sữa dê được thuỷ phân trước khi cho ăn.
 - B. Trẻ được bổ sung thêm vitamin và khoáng chất.
 - C. Sữa tươi được lấy trực tiếp từ dê.
 - D. Những trẻ sơ sinh có mẹ không dung nạp sữa nên được ưu tiên nuôi bằng sữa dê.
 - E. Sữa dê được pha loãng với nước
- 27.2 Bạn nhận được kết quả tổng phân tích tế bào máu từ một trẻ nam 9 tháng đến khám vì biểu hiện nhợt nhạt. Ngoài tình trạng nhợt, không phát hiện bất thường khi khai thác bệnh sử và khám lâm sàng cho trẻ. Kết quả lâm sàng cho thấy lượng hemoglobin là 8.6 g/dL, chỉ số MCV là 105 fL, và số lượng tiểu cầu là 98,000/mm³. Bạn cũng thông báo rằng số lượng tế bào bạch cầu là 8500/mm³ với 47% là bạch cầu trung tính, 42% là bạch cầu lympho, không có bạch cầu nào bất thường. Điều nào dưới đây là bước điều trị tiếp theo phù hợp với trẻ?
- A. Xét nghiệm lượng sắt trong máu và khả năng gắn sắt toàn phần (total iron binding capacity levels).
 - B. Bắt đầu cho trẻ uống sắt bổ sung.
 - C. Định lượng nồng độ vitamin B12 và folate.
 - D. Bắt đầu cho trẻ uống vitamin B12 và folate bổ sung.
 - E. Hội chẩn các chỉ số với bác sĩ chuyên khoa Huyết học Nhi.
- 27.3 Bố mẹ của một trẻ 3 tuổi tiền sử khoẻ mạnh đưa trẻ đến phòng khám của bạn vì trẻ than phiền rằng lưỡi bé đau. Bố mẹ cũng kể trẻ biểu hiện yếu ớt và thờ ơ hơn trong vài tháng gần đây, và cảm giác ăn không ngon. Gần đây trẻ gặp khó khăn khi đi lại. Chế độ ăn của gia đình trẻ bình thường, bao gồm thịt và rau. Khám lâm sàng thấy lưỡi trẻ mềm, đỏ, và sờ đau. Trẻ nhợt và có nhịp tim nhanh. Kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi cho thấy tình trạng thiếu máu hồng cầu to. Chẩn đoán nào dưới đây có thể được đặt ra cho trẻ?
- A. Thiếu hụt folate
 - B. Thiếu sắt
 - C. Thiếu vitamin D
 - D. Thiếu kẽm
 - E. Thiếu vitamin B12

- 27.4 Bạn đang làm việc tại phòng khám cho người bản địa tại Alaska. Một trẻ nữ 16 tuổi đến phòng khám của bạn để khám tình trạng ngủ gà. Bố trẻ để ý rằng đợt này trẻ nhìn nhợt hơn. Chế độ ăn và tiền sử của trẻ hoàn toàn bình thường. Kinh nguyệt của trẻ đều với số lượng bình thường. Vài năm gần đây, trẻ thường giúp mẹ ở nhà hàng hải sản của gia đình sau giờ học tại trường, nhưng dễ mệt và không thể hoàn thành công việc của mình. Kết quả tổng phân tích tế bào máu của trẻ cho thấy tình trạng thiếu máu hồng cầu to. Xét nghiệm nào tiếp theo nên được thực hiện?
- A. Định lượng nồng độ folate
 - B. Tìm rotavirus trong phân
 - C. Đo lượng sắt trong máu
 - D. Tìm trứng giun và ký sinh trùng trong phân
 - E. Đo lượng transcobalamin máu

ĐÁP ÁN

- 27.1 **B.** Những trẻ sơ sinh được nuôi bằng sữa dê nên được bổ sung dinh dưỡng với vitamin B12, folate, và sắt. Rất nhiều chế phẩm sữa công thức có thành phần chính là sữa dê có chứa các chất này. Sữa dê tươi, chưa được khử trùng có thể chứa *Brucella ovis* và gây bệnh Brucellosis. Hoà loãng sữa chỉ có mục đích làm loãng thêm lượng calo trong đó.
- 27.2 **C.** Trẻ sơ sinh này có các chỉ số huyết học phù hợp với thiếu máu hồng cầu lớn. Việc giảm tiểu cầu nhẹ kèm theo có thể gặp ở trẻ thiếu hụt vitamin B12, và được nghĩ đến do tổn thương quá trình tổng hợp DNA và tạo tiểu cầu. Các kết quả cận lâm sàng không điển hình với sự thiếu hụt sắt nên các panel về sắt và việc bổ sung sắt không được khuyến cáo. Ở trường hợp này, bạn nên kiểm tra lượng folate và B12; bổ sung các chất này ngay lập tức là chưa hợp lý. Hội chứng bất sản tuỷ hoặc lơ-xê-mi có thể là chẩn đoán phân biệt, nhưng khả năng ít xảy ra với lượng tế bào bạch cầu bình thường và không xuất hiện tế bào bất thường. Hội chẩn với bác sĩ Chuyên khoa Nhi Huyết học cuối cùng có thể cần thiết, nhưng trước đó cần thu thập đủ các dữ liệu lâm sàng cơ bản.
- 27.3 **E.** Đây là biểu hiện điển hình của bệnh lý thiếu máu ác tính ở tuổi thiếu niên, một tình trạng hiếm gặp đột biến gen lặn trên NST thường ở trẻ không có khả năng tiết yếu tố nội và không thể hấp thụ vitamin B12. Nguồn cung cấp vitamin B12 truyền cho thai từ mẹ thường sẽ đủ dùng trong vòng 1 đến 2 năm đầu đời. Thiếu hụt transcobalamin gây hậu quả thiếu máu nguyên hồng cầu to ở trẻ sơ sinh bởi transcobalamin cần thiết cho quá trình vận chuyển và sử dụng B12; bởi vậy, vitamin B12 được cung cấp từ mẹ sẽ không được sử dụng hiệu quả.

27.4 **D.** Sán dây từ cá *Diphyllobothrium latum* sẽ sử dụng vitamin B12 để sinh trưởng và đẻ trứng, chúng có thể đẻ một triệu trứng mỗi ngày. Loại kí sinh trùng này có thể bất hoạt phức hợp vitamin B12– yếu tố nội, ức chế sự hấp thụ tại đoạn cuối hồi tràng. Sán dây cá là loại sán dây dài nhất có thể nhiễm ở người, đôi khi chúng có thể dài tới 10m. Đa số những người nhiễm sẽ không biểu hiện triệu chứng, với thiếu máu hồng cầu to xuất hiện ở 2% tới 9% ở người nhiễm loại sán dây này. Các yếu tố nguy cơ bao gồm ăn cá sống hoặc chưa nấu chín. Tại Bắc Mỹ, tình trạng này thường gặp ở vùng phía Bắc, Alaska, và Canada. Trứng của chúng có hình dạng đặc trưng và dễ tìm thấy trong bệnh phẩm phân.

Đúc Kết Lâm Sàng

- ▶ Sự thiếu hụt vitamin B12 trong chế độ ăn rất hiếm gặp; trẻ sơ sinh bú mẹ hoàn toàn với người mẹ ăn chay có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12 và nên được bổ sung thêm.
- ▶ Những trẻ sơ sinh được nuôi bằng sữa dê nên được bổ sung thêm vitamin B12, folate, và sắt.
- ▶ Thiếu hụt vitamin B12 liên quan đến phẫu thuật cắt vùng hang vị dạ dày hoặc hồi tràng nên được bổ sung vitamin B12 không qua đường uống.
- ▶ Thiếu hụt vitamin B12 có thể dẫn đến tổn thương thần kinh vĩnh viễn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Allen R, Kamen BA. The megaloblastic anemias. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:1529-1531.
- Blanton R. Adult tapeworm infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007:1512-1514.
- Glader B. Megaloblastic anemias. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007:2011-2014.
- Martin PL. Nutritional anemias. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Warshaw JB, eds. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:1692-1696.