**NỘI DUNG ÔN TẬP**

**THI TUYỂN BÁC SỸ CKI HUYẾT HỌC- TRUYỀN MÁU**

**Câu 1. Trình bày quá trình biệt hóa dòng hồng cầu từ nguyên tiền hồng cầu đến hồng cầu trưởng thành**

- Quá trình biệt hóa dòng hồng cầu được điều hòa bởi erythropoietin (Epo). Epo tồn tại bình thường ở dạng tiền chất và được hoạt hóa bởi các yếu tố tại thận. Khi áp lực oxy tại thận giảm, Epo được tăng sản xuất tại thận và được phóng thích vào máu, tới tuỷ xương để kích thích sản xuất hồng cầu. Khi số lượng hồng cầu tăng lên, hoạt tính Epo giảm do áp lực oxy tại tế bào thận tăng. Ngoài ra, khi oxy tổ chức giảm cũng tăng tạo Epo để tăng tạo hồng cầu và ngược lại, oxy tổ chức tăng sẽ ức chế tạo Epo và giảm tạo hồng cầu. Epo kích thích các tế bào tiền thân định hướng dòng hồng cầu (CFU-E) đi vào tăng sinh.

Nguyên tiền hồng cầu

Nguyên hồng cầu ưa bazơ

Nguyên hồng cầu đa sắc

Nguyên hồng cầu ưa acid

*(Hồng cầu lưới)*

Hồng cầu

*Sơ đồ .* Quá trình biệt hoá dòng hồng cầu

- Đặc điểm nổi bật của dòng hồng cầu là tế bào có nhân tròn, nhiễm sắc chất tụ lại thành từng đám, có viền sáng giữa nhân và nguyên sinh chất. Tế bào càng già thì nhân càng cô đặc lại.

- Các giai đoạn biệt hóa của hồng cầu đều diễn ra tại tủy xương, đến giai đoạn hồng cầu lưới thì bắt đầu xuất hiện ở máu ngoại vi với số lượng khoảng 25.000 - 75.000/mm3 (0,5 - 1,5%). Hồng cầu trưởng thành lưu hành trong máu trung bình 120 ngày. Mỗi ngày, tủy xương đều tạo ra một số lượng hồng cầu tương đương số lượng hồng cầu bị phá hủy sinh lý.

**Câu 2. Mô tả hình thái học các giai đoạn biệt hóa dòng bạch cầu hạt trung tính từ nguyên tủy bào đến bạch cầu đũa**

**1. Nguyín tuỷ băo (Myeloblast)**

- Là tế bào đầu dng của dng bạch cầu hạt.

- Kích thước: 20-25 μm

- Hnh trn hoặc hnh bầu dục

- Nhân to, chiếm gần hết tế bào, thường nằm hơi lệch sang một bên, chất nhiễm sắc mịn, thường có 2-3 hạt nhân

- Nguyên sinh chất ít, ưa bazơ. Giữa nhân và nguyên sinh chất không có viền sáng r. Lc năy tế băo chưa có hạt.

- Chiếm tỷ lệ trong tuỷ khoảng 0,5-1,5%

**2. Tiền tuỷ băo (Promyelocytes)**

- Kích thước 20-22 μm;

- Hnh trn hoặc bầu dục

- Nhân nhỏ hơn nguyên tuỷ bào, khối nhiễm sắc chất cô đặc hơn v vậy nhđn bắt mău th. Khng cn hạt nhđn mă chỉ cn dấu tch hạt nhđn.

- Nguyín sinh chất cn ưa bazơ nhưng nhạt màu hơn. Bắt đầu xuất hiện hạt ưa azur. Giai đoạn cuối của tiền tuỷ bào bắt đầu có sự xuất hiện của các hạt đặc hiệu nên có sự pha trộn giữa 2 loại hạt. Đó là những tiền tuỷ bào sắp chuyển sang tuỷ bào. Giai đoạn này tế bào phân chia rất mạnh.

- Từ giai đoạn này, phản ứng peroxydaza (+) mạnh

- Chiếm tỷ lệ trong tuỷ 1-3%

**3. Tuỷ băo (Myelocytes)**

- Kích thước: 12-18 μm

- Hnh trn hoặc hơi bầu dục.

- Nhđn trn, nhỏ dần đi, nhân nằm giữa hoặc lệch sang một bên, chiếm 1/2 tế bào. Cấu trúc nhiễm sắc trở nên đậm thô, tụ thành nhiều đám không thấy hạt nhân.

- Nguyên sinh chất bắt màu hồng, bắt đầu từ giai đoạn này các hạt đặc hiệu đê biệt hoâ r thănh 3 loại hạt: hạt trung tnh, hạt ưa axit, hạt ưa bazơ

\* Hạt trung tnh: lă những hạt nhỏ, trn, bắt mău đỏ tươi rải đều trên nền nguyên màu hồng.

\* Hạt ưa axit: là những hạt to, đều, bắt màu vàng hoặc màu da cam.

\* Hạt ưa bazơ: là những hạt rất to, không đều, bắt màu xanh đen, phân bố không đều trên nguyên sinh chất và nằm đè cả lên nhân

**4. Hậu tuỷ băo (Metamyelocytes)**

- Kích thước nhỏ hơn tuỷ bào một ít

- Hnh trn hoặc hnh bầu dục

- Nhân đê thắt eo thănh hnh hạt đậu hoặc hnh mng ngựa, nằm giữa hoặc lệch sang một bín tế băo.

- Nguyên sinh chất rộng, bắt màu hồng nhạt, chứa đầy hạt đặc hiệu, các hạt này nhỏ và nằm riêng lẻ.

- Từ giai đoạn này tế bào không cn phđn băo nữa.

- Đây là tế bào trẻ nhất của dng c thể xuất hiện ở mâu ngoại vi trong tnh trạng bnh thường, nhưng với tỷ lệ thấp.

**5. Stab (bạch cầu chưa chia đoạn)**

Ở giai đoạn này tế bào xuất hiện và chuyển sang giai đoạn bạch cầu đoạn rất nhanh, đây là giai đoạn cuối của sinh bạch cầu hạt tại tuỷ xương.

- Kích thước gần giống như bạch cầu đoạn.

- Hnh trn hoặc bầu dục.

- Nhđn th, hnh gậy, que hoặc hnh mng ngựa. Lưới nhiễm sắc chất đặc hơn, nhuộm giêm sa bắt màu đỏ tím.

**Câu 3. Trình bày hình thái và chức năng của monocyte**

**1. Hnh thâi**

- Kích thước 20-25μm, lă tế băo c kch thước lớn nhất trong các tế bào máu ngoại vi.

- Hnh trn, bầu dục hoặc đa giác

- Nhđn to, c nhiều hnh dạng (hnh bầu dục, mng ngựa,...) được đặc trưng bởi bờ nhân khúc khuỷu không đều, cấu trúc nhiếm sắc mịn, tạo thành vân rênh chạy dọc theo chiều dăi của nhđn, khng c hạt nhđn

- Nguyên sinh chất ưa bazơ nhẹ, màu xanh xám, không có hạt hoặc có ít hạt ưa azur, thường gặp không bào trong nguyên sinh chất.

- Phản ứng men peroxydaza (+) nhẹ, esteraza (+)

- CSF vă M - CSF.

**2. Chức năng**

- Hóa hướng động: giống bạch cầu trung tính, monocyte có khả năng hóa hướng động đến vùng viêm và hoại tử.

- Thực bào: hệ thống thực bào đơn nhân thực bào các vật lạ xâm nhập vào cơ thể nhất là vi khuẩn.

- Loại bỏ hồng cầu: monocyte loại bỏ hồng cầu giă cỗi tại gan, lâch vă lă tế bào đầu tiên xử lý vă dự trữ sắt tại tủy xương và các cơ quan khác.

- Trnh diện khâng nguyín: Tế băo thuộc hệ thực băo đơn nhân có vai tr quan trọng trong miễn dịch thể dịch vă miễn dịch qua trung gian tế băo bằng việc trnh diện khâng nguyín với câc lympho T.

- Phá hủy tế bào ác tính: Đại thực bào đê hoạt ha c thể giữ vai tr trong việc phâ hủy câc tế băo âc tnh.

**Câu 4. Trình bày hình thái tiểu cầu và các chức năng của tiểu cầu trong cơ chế cầm máu kỳ đầu**

**1. Hình thái tiểu cầu**

- Là tế bào nhỏ nhất trong tuần hoàn, kích thước 2-5 m, hnh trn hoặc bầu dục.

- Trên tiêu bản nhuộm giêm sa, tiểu cầu bắt màu đỏ hồng, tụ thành từng đám

- Hnh dạng tươi trên kính hiển vi quang học

+ Ngoại vi sâng

+ Trung tâm chứa nhiều hạt ưa azua

+ Câc hạt trong tiểu cầu (2):

- Hạt đặc (sẫm) chứa Ca2+, serotonin, ADP, ATP, Histamin...

- Hạt α chứa fibrinogen, fibronectin, yếu tố von Willebrand, Thrombospondin, câc chất điều biến phât triển, 1 số yếu tố đng mâu(V, HMWK, XI,, Fibrinogen...)

Số lượng tiểu cầu trong mâu ngoại vi bnh thường từ 150.000-400.000/mm3

**2. Chức năng của tiểu cầu**

Tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong cơ chế cầm máu - đông máu. Trước tiên là hình thành nút tiểu cầu, sau đó tạo nên cục đông fibrin ổn định tại các vị trí mạch máu tổn thương.

- Bảo vệ nội mô

+ Tiểu cầu rất cần thiết cho sự nguyên vẹn của thành mạch. Ở bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm, tính bền vững của thành mạch không còn nữa, bệnh nhân rất dễ bị xuất huyết. Nếu được truyền tiểu cầu, sức bền thành mạch sẽ tăng lên.

+ Tiểu cầu góp phần bảo vệ nội mô là do tiểu cầu có khả năng làm non hoá các tế bào nội mạc và củng cố màng nội mạc qua vai trò của yếu tố tăng trưởng nội mạc nguồn gốc tiểu cầu (PDECGF: platelet derived endothelial cell growth factor).

- Tham gia vào quá trình cầm máu: Nhờ khả năng dính, ngưng tập và phóng thích các chất, tiểu cầu giữ vai trò quan trọng trong quá trình cầm máu.

- Tham gia vào quá trình đông máu: Tiểu cầu có vai trò quan trọng trong quá trình đông máu thông qua 1 số cơ chế khác nhau

+ Ngay khi tiếp xúc với collagen, bên cạnh việc dính, ngưng tập... để khởi động quá trình cầm máu, đã có 1 quá trình hoạt hoá ngay tại màng tiểu cầu để chuyển yếu tố XI thành XIa.

+ Sau khi thay đổi hình dạng, tiểu cầu phóng thích yếu tố 3 tiểu cầu - là yếu tố quan trọng để tạo thành phức hợp IXa, VIIIa và Ca++ trong thác đông máu.

**Câu5: Trình bày các yếu tố điều hòa quá trình cầm máu**

Quá trình cầm máu thông qua các hoạt động như hoạt hoá tiểu cầu, khởi động các con đường đông máu... để tạo ra đinh cầm máu. Tuy nhiên các hoạt động cầm máu chỉ tiến triển đến một lúc nào đó thì buộc phải dừng lại. Hiện tượng này được thực hiện nhờ cơ chế điều hoà cầm máu.

**1. Vai trò của huyết tương**

Huyết tương chứa adenylakinase và phosphatase có tác dụng thuỷ phân ADP

ADP adenylat kinase AMP phosphatase Adenosin

Adenosin là một chất ức chế ngưng tập tiểu cầu rất mạnh.

Huyết tương cũng có các chất ức chế ngưng tập tiểu cầu khác thông qua cơ chế phân huỷ ADP và thrombin.

**2. Vai trò của thành mạch**

- Tế bào nội mạc có chứa men prostacyclin synthetase, xúc tác chuyển acid arachidonic thành prostacyclin - là chất ức chế ngưng tập tiểu cầu rất mạnh. Prostacyclin còn được tổng hợp ở tế bào nội mô phổi và có trong tiểu cầu.

- Các men ATP ase, ADP ase, 5-dinucleotid có ở tế bào nội mạc, trung hoà nhanh chóng ATP và ADP do tiểu cầu hoạt hoá phóng thích, gây ức chế ngưng tập tiểu cầu.

**3. Vai trò của các tế bào máu**

- Phospholipid màng: Số lượng bạch cầu quá cao, làm tăng thành phần phospholipid màng, nên cũng có thể ảnh hưởng đến quá trình cầm máu.

- Khi số lượng tiểu cầu tăng cao kèm tăng hồng cầu, dễ dẫn đến rối loạn cầm máu hơn khi số lượng tiểu cầu cao đơn thuần. Có lẽ trong quá trình cầm máu - đông máu, không chỉ có sự tham gia của phospholipid tiểu cầu, mà còn có vai trò phospholipid bạch cầu và hồng cầu.

- Vai trò của hiện tượng thực bào trong quá trình đông máu và tiêu fibrin: thông qua các thụ thể của protein đông máu trên Đại thực bào và vai trò của thực bào trong quá trình tiêu fibrin...

**4. Vai trò của quá trình tiêu fibrin**

Các sản phẩm thoái giáng fibrinogen và fibrin (FDPs) đều có tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu

C**âu 6. Trình bày con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh**

1. Đường đông máu nội sinh

*- Giai đoạn tiếp xúc*

Dòng thác đông máu được hoạt hoá khi các yếu tố XII, XI, kallikrein, HMWK cố định vào một bề mặt điện tích âm. Bề mặt điện tích âm chính là bề mặt tiếp xúc, gồm các tổ chức dưới nội mạc, thuỷ tinh, polyme... Tiểu cầu khi được kích thích cũng có thể hoạt hoá yếu tố XI thành XIa

+ Đầu tiên, yếu tố XII bị tiêu protein thành XIIa (hoạt hoá).

+ XIIa xúc tác chuyển prekallikrein thành kallikrein qua trung gian của HMWK. Kallikrein quay lại xúc tác chuyển yếu tố XII thành XIIa nhiều hơn. Do đó chỉ trong một thời gian ngắn, đã tạo ra được lượng lớn XIIa.

+ XIIa xúc tác chuyển XI thành XIa. XIa và Ca++ chuyển yếu tố IX thành IXa.

+ IXa + VIIIa + Ca++ và phospholipid xúc tác chuyển yếu tố X thành Xa.

Đến đây, hai đường đông máu ngoại sinh và nội sinh nhập thành đường đông máu chung.

*- Giai đoạn hoạt hoá prothrombin (yếu tố II)*

Phức hợp prothrombinase (Xa, Va, Ca2+ và phospholipid) hoạt hoá prothrombin thành thrombin (IIa). Thrombin tạo thành sẽ giữ vai trò quan trọng thúc đẩy mở rộng đông máu do thrombin tác động chuyển yếu tố XI thành XIa, yếu tố VIII thành VIIIa và yếu tố V thành Va.

2. Đường đông máu ngoại sinh

Khởi phát do máu tiếp xúc với yếu tố tổ chức.

*- Phức hợp yếu tố tổ chức (YTTC) - yếu tố VII*

Do YTTC có ái tính cao với yếu tố VII, nên khi mạch máu tổn thương, YTTC và yếu tố VII kết hợp với nhau với sự tham gia của Ca++. Nhờ đó, yếu tố VII được hoạt hoá thành VIIa. Phức hợp YTTC- VIIa có thể tự hoạt hoá yếu tố VII thành VIIa để khuyếch đại phản ứng và phức hợp YTTC-VIIa ngày càng được tạo ra nhiều hơn.

*- Hoạt hoá yếu tố X và IX*

Phức hợp YTTC- VIIa có thể hoạt hoá cả yếu tố X và IX. Tuy nhiên, ái lực đối với yếu tố X và IX phụ thuộc vào nồng độ của YTTC. Khi nồng độ YTTC cao thì phức hợp YTTC- VIIa hoạt hoá trực tiếp yếu tố X. Khi nồng độ YTTC thấp thì phức hợp YTTC- VIIa hoạt hoá yếu tố IX.

Đến đây, hai đường đông máu ngoại sinh và nội sinh nhập thành đường đông máu chung.

**Câu 7. Trình bày quá trình hoạt hóa plasminogen và tác dụng của plasmin**

**1. Hoạt hoá plasminogen**

- Bình thường trong máu lưu thông, plasmin không được tạo ra, pro-urokinase không hoạt động và t-PA cũng rất ít tác dụng trên plasminogen vì không có fibrin.

Khi fibrin xuất hiện, lập tức xảy ra hiện tượng kích hoạt plasminogen. Như vậy *chính fibrin là chất kích thích chủ yếu và quan trọng nhất* khởi phát hoạt hoá plasminogen và từ đó dẫn đến quá trình tiêu fibrin.

- Các chất hoạt hoá plasminogen đều theo cơ chế cắt cấu trúc phân tử của plasminogen tại liên kết giữa các axit amin ở vị trí Arginin 561 và Valin 562.

- Trong các chất hoạt hoá plasminogen, t- PA có vai trò quan trọng. t- PA thường phát huy tác dụng sớm nhất và mạnh nhất, hiệu lực hoạt hoá tăng lên rất nhiều khi có mặt của fibrin. Phản ứng hoạt hoá plasminogen thành plasmin xảy ra ngay tại chỗ và chỉ để tiêu sợi fibrin đó. Vì vậy, không có plasmin tự do lưu hành.

**2. Tác dụng của plasmin**

Plasminogen

Thác đông máu

Protein C

Tổn thương t-PA

thành mạch

Urokinase (-) Chất ức chế hoạt hoá

plasminogen PAI-1

Plasmin

Thoái giáng các (-) α2 antiplasmin

yếu tố V và VII α macroglobulin

Fibrin/fibrinogen Sản phẩm thoái giáng (FDPs)

*Sơ đồ* . Cơ chế tiêu fibrin

- Tiêu fibrin

Plasmin phân huỷ fibrin không hoà tan và tạo ra các sản phẩm thoái giáng có trọng lượng phân tử thấp, hoà tan. Plasmin có tác dụng không chỉ với fibrin mà cả với fibrinogen.

- Các sản phẩm thoái giáng của fibrin

+ Các sản phẩm trung gian (các chuỗi X và Y)

Xuất hiện sớm trong quá trình thoái giáng. Chuỗi X xuất hiện trước nhất và không khác fibrinogen nhiều lắm. Các chuỗi X và Y ức chế trùng hợp các fibrin đơn phân. Chúng trực tiếp gắn luôn vào các đơn phân để tạo ra các phức hợp hoà tan

+ Các sản phẩm giáng hoá cuối cùng (các sản phẩm D và E)

Được tạo ra khi plasmin tác động lên fibrin sau 24 giờ.

Chuỗi D và E có tác dụng làm tăng hiệu lực xúc tác của các chất hoạt hoá plasminogen. Chuỗi D còn có hiệu lực ức chế trùng hợp fibrin, nhưng không mạnh bằng chuỗi X và Y.

+ Tất cả các sản phẩm thoái giáng của fibrin đều có hiệu lực chống ngưng tập tiểu cầu, ức chế sự dàn trải của tiểu cầu và có khả năng hoá hướng động đối với monocyte.

**Câu 8. Xét nghiệm thời gian Quick: Nguyên lý, giải thích kết quả**

**1. Nguyên lý**

Khi thêm thromboplastin tổ chức toàn phần hoạt hóa và 1 lượng Ca++ tối ưu vào huyết tương (đã được chống đông trước đó), thời gian đông của huyết tương sẽ chỉ phụ thuộc vào nồng độ yếu tố II (prothrombin) và các yếu tố của phức hệ prothrombin (yếu tố V, VII và X) nếu lượng fibrinogen huyết tương bình thường và không có chất kháng đông.

**2. Kết quả**

- Tuỳ theo từng chế phẩm và từng lô sản phẩm, thời gian Quick thay đổi khác nhau. Vì vậy, ở mỗi phòng xét nghiệm đều lập một bảng quy chiếu thời gian Quick riêng.

- Tuy nhiên, thời gian Quick chứng thường trong khoảng 12- 15 giây. Cũng có thể biểu thị thời gian Quick theo % tiêu thụ prothrombin hoặc đơn vị INR (International Normalized Ratio, chỉ số bình thường hóa quốc tế).

- Thời gian Quick của bệnh nhân được gọi là kéo dài khi dài hơn thời gian Quick chứng ít nhất 2 giây, tương ứng với tỷ lệ phức hệ prothrombin dưới 70% (nếu hàm lượng fibrinogen không giảm và huyết tương không chứa heparin).

- Ở bệnh nhân đang được điều trị kháng đông dạng uống trong giai đoạn bệnh ổn định, có thể sử dụng công thức

INR = (PT bệnh nhân/PT chứng)ISI

để tính chính xác hệ số INR theo chỉ số ISI của từng lô kit prothrombin thương mại khác nhau.

\* Lưu ý: Công thức này không sử dụng ở bệnh nhân bắt đầu điều trị kháng đông, bệnh nhân vừa thay đổi liều lượng thuốc, ở người bình thường...

**3. Giải thích kết quả**

Thời gian prothrombin kéo dài gặp trong các trường hợp:

- Điều trị thuốc chống vitamin K

- Bệnh lý xuất huyết ở trẻ sơ sinh

- Suy tế bào gan (xơ gan, viêm gan, vàng da tắc mật)

- Bệnh lý rối loạn hấp thu ở ruột

- Hội chứng tiêu sợi huyết

- Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch

- Thiếu các yếu tố II, V, VII, X bẩm sinh

- Thiếu fibrinogen

- Điều trị bằng heparin (nếu thuốc thử không có chất ức chế heparin).

**Câu 9. Xét nghiệm thời gian APTT và định lượng fibrinogen: Nguyên lý, giải thích kết quả**

**1. Thời gian APTT**

**1.1. Nguyên lý**

Thời gian đông của huyết tương được phục hồi calci, được bổ sung chất thay thế yếu tố 3 tiểu cầu (cephalin) và được hoạt hoá bằng kaolin, sẽ phụ thuộc vào các yếu tố đông máu nội sinh (yếu tố XII, XI, IX, VIII) và các yếu tố của đường đông máu chung (yếu tố X, V, II và I).

**1.2. Kết quả**

Tuỳ theo thuốc thử sử dụng, thời gian aPTT trung bình từ 30 - 50 giây

Thời gian aPTT được coi là kéo dài (bệnh lý) khi tỷ lệ aPTT bệnh/aPTT chứng> 1,2.

**1.3. Giải thích kết quả**

Thời gian aPTT kéo dài gặp trong các bệnh lý:

- Thiếu hụt yếu tố đông máu bẩm sinh

+ Nếu thời gian PT bình thường: do thiếu hụt các yếu tố VIII, IX, XI, XII

+ Nếu định lượng các yếu tố trên (VIII, IX, XI, XII) bình thường: do thiếu hụt các yếu tố tiếp xúc prekallikrein, HMWK.

- Thiếu hụt yếu tố đông máu mắc phải

+ Suy tế bào gan

+ Bệnh lý đông máu do tiêu thụ

+ Có chất kháng đông lưu hành

+ Điều trị thuốc kháng đông

**2. Định lượng fibrinogen (phương pháp Clauss)**

**2.1. Nguyên lý**

Tốc độ biến đổi fibrinogen thành fibrin phụ thuộc vào chức năng, nồng độ fibrinogen và vào lượng thrombin thêm vào xét nghiệm. Khi có thừa thrombin, thời gian đông của huyết tương đã được pha loãng sẽ tương quan trực tiếp với nồng độ fibrinogen.

**2.2. Kết quả**

Tính nồng độ fibrinogen dựa vào biểu đồ chuẩn (theo từng phòng xét nghiệm hoặc theo lô thuốc thử). Nồng độ fibrinogen bình thường: 200 - 400 mg/lít.

**2.3. Giải thích kết quả**

- Fibrinogen tăng ở bệnh nhân đái đường, viêm nhiễm, tình trạng béo phì.

- Fibrinogen giảm trong các hội chứng đông máu nội mạch rải rác, tiêu sợi huyết.

**Câu 10. Trình bày kháng nguyên hệ nhóm máu ABO (không vẽ sơ đồ)**

- Các gen ABO không tạo ra kháng nguyên trực tiếp mà tạo ra men glycosyl-transferase để tổng hợp nên kháng nguyên.

- Kháng nguyên H (kháng nguyên nền của kháng nguyên ABO) bắt đầu hình thành từ ngày thứ 37 của phôi và phát triển hoàn toàn khi 3 tuổi. Tuy nhiên trong thời kỳ phôi thai, tính kháng nguyên biểu hiện không mạnh. Hồng cầu của trẻ sơ sinh chỉ có khoảng 25- 50% số vị điểm kháng nguyên so với người lớn. Sự bộc lộ kháng nguyên hệ ABO còn phụ thuộc vào chủng tộc, tình trạng bệnh lý và tương tác với các gen của nhóm máu khác như Lewis, Ii, P...

- Ngoài hồng cầu, kháng nguyên ABH còn có thể tìm thấy trên các tế bào biểu mô, tuỷ xương, thận, tinh trùng, sữa, tế bào nước ối, lymphocyte và tiểu cầu. Không có kháng nguyên ABH trên bạch cầu hạt. Những tế bào hay tổ chức không chứa kháng nguyên ABH là tế bào thần kinh, tế bào gan, tế bào Malpighi (thận), mô liên kết.

- Trên thực tế, kháng nguyên ABH hoà tan có thể được tiết ra bởi các tế bào mô và có thể tìm thấy trong các dịch tiết của cơ thể tuỳ thuộc vào gen ABO và gen Se (tiết).

- Gen ABO nằm trên nhiễm sắc thể số 9. Có 3 allele là A, B, O và di truyền theo định luật Mendel. Nghĩa là, một cá thể sẽ có 1 gen từ cha và 1 gen từ mẹ. 2 gen này sẽ xác định tính kháng nguyên trên màng hồng cầu.

- Nói đến nhóm máu A hay B là nói đến kiểu hình. Còn nói AA, BO hay OO...là nói đến kiểu gen.

Tần suất nhóm máu ABO khác nhau giữa các cộng đồng dân cư và các chủng tộc.

*Bảng 20*. Tần suất nhóm máu hệ ABO theo chủng tộc

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Nhóm máu | Da trắng | Da đen (Mỹ) | Việt Nam |
| A | 45 | 40,6 | 22,5 |
| B | 9 | 10,7 | 28,6 |
| O | 43 | 45,4 | 42,9 |
| AB | 3 | 3,3 | 6 |

*\* Lưu ý*: trong mỗi nhóm máu của hệ ABO, tùy mức độ biểu hiện kháng nguyên trên hồng cầu mà có thể phân thành các dưới nhóm (ví dụ: nhóm máu A có A1, A2, A3..; nhóm máu O có O, O-Bombay...). Các dưới nhóm trong cùng một nhóm máu có thể có một số khác biệt về tính kháng nguyên- kháng thể nhóm máu và cần lưu ý trong thực hành truyền máu*.*

**Câu 11. Trình bày kháng thể tự nhiên và kháng thể miễn dịch hệ ABO**

Có hai loại kháng thể liên quan đến hệ nhóm máu ABO

- Kháng thể tự nhiên

anti-A ở người nhóm máu B

anti-B ở người nhóm máu A

anti-A và anti-B ở người nhóm máu O

anti-A1 ở người nhóm máu A2

anti-H ở người nhóm máu A1, A1B và nhóm Bombay.

+ Đây là những kháng thể xuất hiện không thông qua một quá trình miễn dịch rõ ràng, có lẽ chúng được tạo thành trong thời kỳ mang thai do cơ thể tiếp xúc với các chất polysaccharide có cấu trúc gần giống với chất ABH phổ biến ở vi khuẩn, hạt cây.

+ Kháng thể thường xuất hiện sau khi sinh vài tháng. Từ 3 đến 6 tháng đầu sau sinh, các kháng thể này có hiệu giá rất thấp nên không thể phát hiện được. Vì vậy đối với trẻ sơ sinh, chỉ có thể định nhóm máu bằng phương pháp huyết thanh mẫu (Beth- Vincent).

+ Kháng thể có hiệu giá cao nhất ở 5-10 tuổi, sau đó giảm dần. Người trên 65 tuổi thường có hiệu giá kháng thể thấp, nên có thể không phát hiện được. Tuy nhiên, tình trạng này rất hiếm gặp, thường chỉ khoảng <0,01%. Ngoài huyết tương, còn tìm thấy kháng thể trong sữa, dịch màng bụng, nước bọt, nước mắt.

+ Kháng thể tự nhiên thường là IgM, hoạt động tối ưu ở 4- 200C, nhưng vẫn có thể hoạt động rộng ở 0- 370C, trong môi trường NaCl 0,9%. Kháng thể bị bất hoạt ở 700C sau 10 phút, không truyền qua nhau thai và có khả năng cố định bổ thể.

- Kháng thể miễn dịch

+ Được sản xuất sau đáp ứng miễn dịch rõ ràng, chủ yếu là do mang thai không phù hợp nhóm máu (ví dụ: mẹ nhóm máu O, con nhóm máu A hay B).

+ Nếu truyền huyết tương hay tủa lạnh có chứa kháng nguyên A hay B (từ người nhóm máu A hoặc B) cho người khác nhóm, có thể gây miễn dịch tạo kháng thể tương ứng.

+ Kháng thể miễn dịch thường thuộc lớp IgG, truyền qua được nhau thai.

**Câu 12. Trình bày các tai biến miễn dịch xảy ra sớm do truyền máu**

1. Bệnh sinh

- Phản ứng tan máu cấp do truyền máu thường do truyền máu toàn phần hoặc khối hồng cầu không tương đồng hệ nhóm máu ABO do sai sót hành chính (lấy nhầm mẫu máu định nhóm ABO hoặc truyền nhầm máu cho bệnh nhân hoặc nhầm lẫn mẫu nghiệm định nhóm máu...).

- Kháng thể IgM kháng A hoặc kháng B tồn tại tự nhiên trong huyết thanh bệnh nhân nhóm máu B, A hoặc O sẽ ngưng kết các hồng cầu có kháng nguyên tương ứng được truyền vào, dẫn đến hoạt hoá bổ thể và gây tan máu nội mạch cấp.

- Sau đó, hệ thống thần kinh - nội tiết và hệ thống động mạch bị tác động, có thể dẫn đến choáng, suy thận cấp và đông máu rải rác nội mạch.

2. Lâm sàng

- Thời gian khởi phát và mức độ trầm trọng của các triệu chứng thay đổi tuỳ thuộc lượng máu đã truyền và mức độ không tương đồng hệ nhóm máu ABO.

- Sốt, lạnh run, đau ngực, đau lưng, đau tại vị trí truyền máu, nôn mửa, khó thở, đái huyết sắc tố, vô niệu, xuất huyết, hạ huyết áp và choáng.

- Ở bệnh nhân đang được gây mê, những dấu hiệu có thể thấy là hạ huyết áp không điều chỉnh được, đái huyết sắc tố và xuất huyết ồ ạt.

3. Dự phòng và điều trị

- Ghi nhãn mẫu máu bệnh nhân thật chính xác, xác định chính xác bệnh nhân, định lại nhóm máu và thử phản ứng chéo tại giường trước khi truyền máu.

- Khi có triệu chứng nghi ngờ sảy ra, *ngừng truyền máu ngay* và vẫn lưu kim truyền lại để sử lý. Điều trị cấp cứu cần cố gắng nâng huyết áp và duy trì dòng máu qua thận tốt bằng truyền dịch và dùng thuốc lợi tiểu.

- Cần thu hồi mẫu máu và đơn vị máu truyền nghi ngờ, sau đó kiểm tra lại ngay nhóm máu và thủ tục chuyên môn. Xét nghiệm tìm huyết sắc tố trong huyết thanh và nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính chứng tỏ có kháng thể hoặc bổ thể đã gắn trên hồng cầu bệnh nhân.

- Đánh giá tình trạng tan máu bằng định lượng LDH và đo hematocrit. Bilirubin gián tiếp huyết thanh sẽ tăng cao sau đợt tan máu cấp 3- 6 giờ.

**Câu 13. Trình bày chỉ định sử dụng lâm sàng của máu toàn phần và hồng cầu khối**

1. Khối hồng cầu

- Là chế phẩm hồng cầu được sử dụng rộng rãi nhất, chiếm phần lớn trường hợp có chỉ định truyền máu. Nên dùng khối hồng cầu trong mọi trường hợp thiếu máu nặng đơn thuần (suy thận mạn, suy dòng hồng cầu đơn thuần, thận nhân tạo, mất máu trong mổ, xuất huyết tiêu hóa nặng...) để tăng cường khả năng vận chuyển oxy của cơ thể. Ở bệnh nhân già, bệnh nhân mắc bệnh tim- phổi nặng kèm thiếu máu, nên dùng khối hồng cầu đậm đặc (loại bỏ bớt dung dịch muối) để giảm thể tích máu truyền vào, tránh nguy cơ quá tải tuần hoàn.

- Không nên dùng khối hồng cầu để điều trị các trường hợp thiếu máu mức độ vừa, có nguyên nhân và có thể điều trị được (ví dụ do thiếu sắt v.v...) mà chỉ để hỗ trợ cho việc điều trị nguyên nhân.

- Mỗi đơn vị khối hồng cầu có thể làm tăng Hb lên 5-10g/l ở một người nặng 70 kg. Hb và Hct tăng lên nhanh hơn so với khi truyền máu toàn phần vì ít làm thay đổi thể tích máu của cơ thể.

2. Máu toàn phần

- Máu toàn phần được sử dụng cho các bệnh nhân bị mất nhiều cả hồng cầu lẫn huyết tương (giảm thể tích tuần hoàn trên 35- 40%), như chấn thương lớn, phẫu thuật mất nhiều máu...

- Tránh dùng máu toàn phần ở bệnh nhân thiếu máu mạn tính nặng. Không nên dùng máu toàn phần với mục đích cung cấp các yếu tố đông máu hay cung cấp bạch cầu, tiểu cầu (trừ khi không có chế phẩm tương ứng - khi này nên dùng máu tươi mới lấy).

- Ở một người nặng 70kg, truyền 500ml máu toàn phần sẽ làm hematocrit tăng 3- 5%, Hb tăng 10- 15g/l, thấy rõ sau 48 - 72 giờ khi thể tích máu dần trở lại bình thường.

- Máu toàn phần ngày càng ít được sử dụng vì các tác dụng phụ không mong muốn đã trình bày. Thời gian bảo quản máu toàn phần trong ngân hàng máu ngắn hơn nhiều (thường khoảng 32- 35 ngày) so với khối hồng cầu.

3. Máu tươi

- Trong trường hợp cần truyền máu lượng lớn do chấn thương hoặc phẫu thuật, truyền khối hồng cầu kèm huyết tương tươi đông lạnh (có thể cả khối tiểu cầu) là chỉ định thích hợp nhất.

- Nếu không có những chế phẩm này, có thể truyền máu tươi “mới lấy”.

- Hồng cầu “tươi” là hồng cầu khối bảo quản ngắn ngày trong ngân hàng máu, thường được dùng ở bệnh nhân bệnh nặng, bệnh gan - thận tiến triển, trẻ sơ sinh hoặc bệnh nhân thiếu máu dai dẳng, để hạn chế các sản phẩm chuyển hóa trong máu dự trữ hoặc hạn chế nhu cầu truyền máu.

**Câu 14. Trình bày kháng thể hệ Rh và ý nghĩa lâm sàng**

**1. Kháng thể hệ Rh**

- Khác với hệ thống ABO (kháng thể anti-A, anti-B xuất hiện tự nhiên và thường xuyên ở người không mang kháng nguyên tương ứng), các kháng thể Rh hầu hết đều xuất hiện do truyền máu hoặc mang thai không phù hợp hệ Rh, nghĩa là qua một quá trình miễn dịch rõ ràng.

- Các kháng nguyên Rh (D, C, c, E, e) có khả năng tạo miễn dịch mạnh, chỉ sau kháng nguyên hệ ABO. Chỉ cần khoảng 1ml máu có kháng nguyên D(+) đã có thể kích thích tạo kháng thể ở người nhóm máu D(-).

- Kháng thể Rh chủ yếu là IgG, hoạt động tối ưu ở 370C. Kháng thể này được phát hiện bằng các kỹ thuật men, nghiệm pháp Coombs hoặc sử dụng môi trường albumin. Kháng thể Rh tồn tại trong cơ thể trong nhiều năm.

- Kháng thể Rh không kết hợp với bổ thể. Vì vậy hồng cầu đã mẫn cảm với kháng thể sẽ bị huỷ ở ngoài lòng mạch (trong hệ thống liên võng nội mô như lách).

- Kháng thể Rh là IgG, qua được nhau thai. Hơn nữa, kháng nguyên Rh phát triển sớm trong thai kỳ, nên kháng thể Rh có thể gây bệnh thiếu máu tan máu ở trẻ sơ sinh.

**2. Ý nghĩa lâm sàng của hệ nhóm máu Rh**

***2.1. Phản ứng do truyền máu***

- Kháng nguyên Rh có tính sinh miễn dịch cao, chỉ sau kháng nguyên hệ ABO.

- Ở người nhóm máu D(-), khi phát hiện trong cơ thể có anti-D, tức là trong tiền sử đã tiếp xúc với hồng cầu D(+) do mang thai hay truyền máu. Kháng thể xuất hiện khoảng 120 ngày sau lần tiếp xúc đầu tiên và 2- 7 ngày khi tiếp xúc lần hai.

- Vì sự phá huỷ hồng cầu đã mẫn cảm với anti-Rh thường xảy ra ở ngoài lòng mạch, nên bệnh nhân thường có biểu hiện sốt, bilirubin máu tăng nhẹ, hemoglobin và haptoglobin giảm, nghiệm pháp Coomb trực tiếp dương tính.

***2.2. Bệnh thiếu máu tan máu ở trẻ sơ sinh***

- Bệnh thiếu máu tan máu ở trẻ sơ sinh do kháng thể Rh thường nặng nề, kháng nguyên D chiếm 50% trường hợp.

- Đối với một phụ nữ đã sinh con bị bệnh tan máu do mẹ có kháng thể Rh (anti-D), việc xác định kiểu gen của người cha là rất quan trọng để tiên lượng cho lần mang thai kế tiếp và có hướng xử lý tốt đối với thai nhi. Nếu kiểu gen của người cha là DD thì 100% trẻ có kháng nguyên Rh (D dương), nghĩa là nguy cơ mắc bệnh rất cao. Nếu kiểu gen của cha là Dd thì có 50% số con có D(+) và 50% D(-), nghĩa là 50% số trẻ sơ sinh hoàn toàn không bị bệnh.

- Để dự phòng nguy cơ tan máu do bất đồng Rh giữa mẹ và con, người ta tiêm cho mẹ globulin miễn dịch kháng Rh ngay sau khi sinh đứa con đầu có bất đồng với mẹ. Kháng thể này sẽ trung hoà kháng nguyên từ con, mới chuyền sang mẹ trong quá trình sinh. Vì vậy, cơ thể mẹ không nhận biết được kháng ngưyên này và không tạo đáp ứng miễn dịch.

**Câu 15. Trình bày đường lây nhiễm của HIV**

- Tiêm chính ma tuý: do dùng chung kim, bơm tiêm có lẫn máu nhiễm HIV giữa những người nghiện ma tuý với nhau. Con đường này có nguy cơ truyền nhiễm rất lớn, ở nước ta có tới gần 70% nhiễm bằng đường này. Để phòng ngừa lây qua đường này, phải tuyệt đối dùng bơm, kim tiêm riêng.

- Tình dục: chủ yếu do xây xát, sang chấn khi giao hợp. Đây là điều kiện để virút lây nhiễm qua máu vào cơ thể. Cách phòng có hiệu quả nhất là dùng bao cao su.

- Lây qua đường máu và các chế phẩm máu: Đây là con đường nguy hiểm vì nó sẽ biến những người lành trở thành người nhiễm HIV. HIV lây qua đường truyền máu là do lấy máu ở giai đoạn cửa sổ, sàng lọc bằng huyết thanh không phát hiện được. Thứ tự những sản phẩm máu có nguy cơ cao lây nhiễm HIV là:

+ Máu toàn phần

+ Khối bạch cầu

+ Khối tiểu cầu

+ Huyết tương tươi

+ Tủa lạnh

+ Khối hồng cầu nghèo bạch cầu

+ Hồng cầu rửa

+ Khối hồng cầu và tiểu cầu có lọc bạch cầu khi truyền.

- Để phòng chống lây qua con đường này, cần sử dụng các xét nghiệm sàng lọc tìm kháng nguyên virus (p24) để rút ngắn giai đoạn cửa sổ, đồng thời nên sử dụng các chế phẩm máu đã loại bỏ bạch cầu.

- Lây qua các dịch vụ y tế: Các dịch vụ y tế như tiêm truyền, các phẫu thuật có chảy máu, các dụng cụ tái sử dụng, hoặc các thủ thuật trong ngoại khoa, sản khoa, chữa răng... lây chéo giữa các bệnh nhân là một vấn đề cần hết sức quan tâm

+ Nhân viên y tế cũng là một đối tượng có nguy cơ lây HIV qua đường tiếp xúc với bệnh nhân, hoặc đường máu, hoặc tiếp xúc qua da có tổn thương. Theo WHO thì lây qua đường y tế có thể chiếm từ 0,5- 1%.

+ Để phòng tránh lây qua con đường này, các cơ sở y tế phải chấp hành các quy định về an toàn vệ sinh chặt chẽ, nên xét nghiệm HIV cho bệnh nhân trước khi làm thủ thuật hay phẫu thuật.

- Truyền từ mẹ sang con: Theo WHO thì khoảng 25- 50% trẻ sơ sinh bị lây nhiễm HIV từ người mẹ có HIV(+). Sự lây nhiễm này xảy ra trong 3 tháng cuối của thai kỳ, hoặc trong thời kỳ chuyển dạ và khi sinh.

+ Cần chú ý là kháng thể chống HIV loại IgG từ mẹ có thể truyền qua con. Do vậy trong 6 tháng đầu sau sinh nếu máu con có kháng thể chống HIV thì cũng chưa vội kết luận trẻ nhiễm HIV.

+ Gần đây, người ta nhận thấy HIV có thể truyền qua sữa mẹ khi cho con bú trong 6 tháng đầu sau sinh.

- Lây truyền qua các dịch vụ xã hội như cắt tóc, mỹ viện, xăm mình...

**Câu 16. Trình bày đặc điểm sinh học, đường lây của HBV và biện pháp phóng chống lây nhiễm HBV qua đường máu**

1. Đặc điểm sinh học

+ Vỏ bọc có kháng nguyên HBsAg là chỉ điểm quan trọng nhất. Phát hiện được khi có nhiễm virus máu ở giai đoạn sớm sau nhiễm trùng. HBsAg mất đi sau 2- 3 tháng nhưng cũng có thể tồn tại đến 6 tháng hay suốt đời. Người mang HBV mạn tính là người trong máu có HBsAg dương tính kéo dài trên 6 tháng.

Anti- HBs xuất hiện sau 1- 3 tháng kể từ khi HBV xâm nhập cơ thể, có vai trò bảo vệ cơ thể chống tái nhiễm HBV. Anti- HBs giảm dần theo thời gian. Anti- HBs có giá trị đánh giá khả năng bảo vệ của cơ thể, đánh giá hiệu quả vaccin.

+ Nhân (capsid) có kháng nguyên HBcAg, HBeAg.

HBcAg là kháng nguyên nhân HBV, xuất hiện trong nhân tế bào gan. HBcAg không xuất hiện trong huyết thanh, hoặc xuất hiện trong huyết thanh của những người có virus đang hoạt động và nhân lên. HBcAg khó phát hiện trong huyết thanh, nhưng rất có giá trị chẩn đoán nhiễm HBV vì nếu HBcAg dương tính thì luôn có HBsAg dương tính và hàm lượng ADN polymeraza luôn tăng cao. Anti- HBc không có giá trị bảo vệ cơ thể chống tái nhiễm HBV. Kháng thể này có tác dụng như một chỉ điểm chứng tỏ sự có mặt của HBcAg.

HBeAg xuất hiện sau HBsAg và mất đi sớm. Có HBeAg chứng tỏ virus đang nhân lên trong cơ thể, cho biết khả năng lây nhiễm của bệnh nhân là rất lớn. Đặc biệt chú ý với phụ nữ đang độ tuổi sinh đẻ. Nếu có HBeAg dương tính thì khả năng nhiễm cho con trong thời kỳ chu sinh là rất lớn (95- 100%). HBeAg còn có giá trị theo dõi tiên lượng bệnh nặng hay nhe.

+ Genome của virut có cấu trúc ADN.

2. Đường lây

Virus viêm gan B sống gửi trong tế bào gan, nhưng các genome của nó có thể có mặt ở hầu hết các dịch tiết của cơ thể như nước bọt, sữa mẹ, dịch âm đạo, tinh dịch, máu và các chế phẩm máu. Vậy đường lây của HBV có thể xếp thự tự như sau:

+ Lây từ mẹ sang con trong thời kỳ chu sinh và cho con bú

+ Đường tiêm truyền qua bơm - kim tiêm, các loại y cụ khác như dụng cụ khám răng, tai mũi họng, phụ khoa, xét nghiệm máu, châm cứu..., truyền máu và các chế phẩm máu.

+ Lây từ người sang người qua tiếp xúc gần gũi người với người, qua đường tình dục, lây chéo trong gia đình: do dùng chung bàn chải đánh răng, dao cạo râu do tiếp xúc với các dịch tiết.

3. Phòng chống virus viêm gan B

+ Sử dụng vaccin cho tất cả các trẻ em. Đối với trẻ em sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg dương tính, nên dùng phối hợp với anti-HBs (HBIG). HBIG được tiêm ngay những giờ đầu sau sinh, sau đó tiêm vaccin như những trương hợp khác.

+ Đề phòng lây chéo ở người lớn: sàng lọc HBV các chế phẩm máu, thực hiện đúng qui chế khử trùng trong bệnh viện, không dùng chung bơm- kim tiêm, dùng bao cao su, chống tệ nạn ma tuý, không dùng chung dao cạo râu....

**Câu 17. Trình bày triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh suy tủy xương**

**I**. Lâm sàng

1. Khái quát

Triệu chứng lâm sàng của suy tuỷ xương là do tình trạng giảm các dòng tế bào máu ngoại vi. Vì vậy, mức độ giảm tế bào chi phối độ trầm trọng trên lâm sàng.

2. Khởi phát thường từ từ

+ Thiếu máu tiến triển dần trong nhiều tháng và bệnh nhân thích nghi tốt thậm chí khi thiếu máu rất nặng. Tuy nhiên, bệnh nhân thường có cảm giác mệt và khó thở khi gắng sức.

+ Xuất huyết dưới da, chảy máu chân răng, xuất huyết võng mạc...

+ Có thể viêm loét miệng lưỡi, nhưng ít khi nhiễm trùng nặng.

3. Các dấu hiệu âm tính

Gan lách hạch không to, không có biểu hiện xâm lấn, không có tổn thương cơ quan. Đây là tiêu chuẩn quan trọng để phân biệt STXCRNN với các STX do bệnh lý khác.

**II. Cận lâm sàng**

Chẩn đoán STXCRNN cơ bản dựa vào xét nghiệm.

1. Xét nghiệm máu

Nổi bật là tình trạng giảm ba dòng tế bào máu.

+ Số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố giảm song hành. Hình thái kích thước hồng cầu thường bình thường. Tỷ lệ hồng cầu lưới thấp, không có hồng cầu non ra máu.

+ Số lượng bạch cầu giảm, đặc biệt bạch cầu hạt và monocyte. Hình thái tế bào bình thường. Số lượng lymphocyte có thể giảm, có thể xuất hiện một số lymphocyte kích thích.

+ Số lượng tiểu cầu giảm, kích thước thường nhỏ hơn bình thường và giảm độ tập trung tiểu cầu trên tiêu bản.

2. Tuỷ đồ

+ Số lượng tế bào có nhân trong tuỷ xương thường dưới 15G/ lit. Mắt thường thấy có nhiều hạt mỡ trong dịch tuỷ hút ra và rất ít hạt tuỷ.

+ Tuỷ xương thường rất nghèo tế bào, đặc biệt các tế bào đầu dòng của dòng hồng cầu, dòng bạch cầu hạt và dòng mẫu tiểu cầu. Tỷ lệ tế bào dòng lympho tăng, thường đến 50 - 60% tế bào có nhân trong tuỷ xương. Không có bất thường hình thái và cấu trúc các dòng tế bào tạo máu.

3. Sinh thiết tuỷ xương

+ Hình ảnh điển hình là các khoang tuỷ tạo máu rất hoang vu, thưa thớt tế bào tạo máu.

+ Khu vực tế bào tạo máu bình thường bị thay thế phần lớn bởi các đám tế bào mỡ và rải rác các lymphocyte, lẫn vài sợi xơ.

+ Nếu có xâm nhập nhiều tổ chức xơ, cần phân biệt với các bệnh lý xơ tuỷ.

**Câu 18. Trình bày triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn dịch**

**I. LÂM SÀNG**

**1. Dịch tễ**

Thường gặp ở phụ nữ độ tuổi 20- 40, ít gặp ở nam giới.

**2. Khởi phát**

+ Xuất huyết da và niêm mạc có tính tự phát, sảy ra đột ngột, hoặc có thể từ từ trong vài tháng.

+ Ban xuất huyết dưới da dạng chấm, nốt và mảng nhỏ, xuất hiện trong nhiều thời gian khác nhau, sau đó mất dần, tạo hình ảnh nhiều lứa tuổi.

+ Xuất huyết niêm mạc thường gặp nhất là xuất huyết tiêu hoá, chảy máu chân răng, chảy máu cam, rong kinh.

+ Ít gặp đái máu và xuất huyết nội tạng. Tuy nhiên, khi tiểu cầu giảm nặng, có thể có tràn máu ổ bụng ở phụ nữ vào thời điểm rụng trứng, gây tình trạng mất máu cấp.

+ Xuất huyết não là biến chứng nặng nhất do giảm tiểu cầu rất nặng, thường dưới 10 G/lit.

**3. Các triệu chứng khác**

Có thể sốt nhẹ do tái hấp thu máu từ ổ xuất huyết, đau đầu, nhức mỏi cơ xương và thiếu máu tuỳ theo mức dộ xuất huyết. Ít khi có lách to trên lâm sàng.

**II. CẬN LÂM SÀNG**

**1. Giảm tiểu cầu máu ngoại vi**

Là dấu hiệu điển hình nhất. Mức độ giảm tiểu cầu tương đối phù hợp với mức độ xuất huyết.

**2. Kháng thể kháng tiểu cầu**

Sử dụng kỹ thuật ELISA hoặc Western blot sẽ phát hiện được kháng thể kháng một trong các kháng nguyên đặc hiệu tiểu cầu ở 20 - 80% bệnh nhân. Một số bệnh nhân không phát hiện được kháng thể.

**3. Xét nghiệm đông máu**

Thời gian chảy máu kéo dài và co cục máu không hoàn toàn, phù hợp với mức độ giảm tiểu cầu. Các xét nghiệm đông máu khác bình thường.

**4. Xét nghiệm tuỷ xương**

Không có biến đổi đặc trưng, và thường dùng để loại trừ những bệnh lý tạo máu khác gây giảm tiểu cầu. Có thể thấy tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu và dừng lại ở giai đoạn mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu.

**Câu 19. Trình bày quá trình sinh sản và biệt hóa dòng lympho tại tủy xương**

- Tủy xương là tổ chức sinh máu chính của cơ thể, sinh ra cả các tế bào dòng tủy lẫn dòng lympho. Quá trình tăng sinh và biệt hóa của các tế bào lympho phần lớn chưa hoàn thành tại tủy xương. Sau khi biệt hóa đến giai đoạn đầu của lympho T, các tế bào này ra máu ngoại vi để đến tuyến ức, tiếp tục quá trình thành thục về chức năng.

- Dòng lympho B được biệt hóa đầy đủ tại tủy xương để trở thành lympho B trưởng thành trước khi ra máu. Tuy nhiên, các lympho B này vẫn ở dạng “nguyên vẹn”. Màng tế bào có các IgM, chưa có khả năng đáp ứng miễn dịch dưới kích thích kháng nguyên. Lympho B cũng sẽ phải trải qua những chặng đường khá phức tạp để thành thục về mặt chức năng. Trước tiên, lympho B "nguyên vẹn" đi ra máu; sau đó vào tổ chức lympho ngoại vi để thành lympho B trưởng thành; cuối cùng sẽ trở thành plasmocyte có khả năng tiết globulin miễn dịch. Các tế bào này cư trú nhiều trong tủy xương tuy vẫn gặp ở các cơ quan lympho khác. Một quần thể lympho B sau đáp ứng miễn dịch sẽ chuyển sang trạng thái lympho B "nhớ", lưu trú lâu dài tại các cơ quan lympho.

- Dòng tế bào NK được tăng sinh và biệt hóa hoàn thiện nhất tại tủy xương, có lẽ do tế bào này không cần có một cơ quan riêng cho giai đoạn biệt hóa chuyên biệt. Tế bào NK chủ yếu tồn tại trong tủy xương và máu ngoại vi.

- Mặc dù là cơ quan lympho quan trọng nhất, cho đến nay người ta vẫn chưa cho rằng tủy xương có vai trò đáng kể nào trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu của cơ thể. Tuy nhiên đã có những bằng chứng gợi ý cho vai trò này của tủy xương. Ngoài quần thể lympho B - plasmocyte và tế bào NK cư ngụ đông đảo trong tủy xương, phân bố các dưới nhóm lympho T khác hẳn so với phân bố tại máu ngoại vi: số lượng các dưới nhóm này tại tủy xương nhiều hơn, tỷ lệ CD4/CD8 đảo ngược (khoảng 0,6- 0,9) so với tại máu (1,2- 1,4). Trong các bệnh lý suy tủy xương do hóa trị liệu chống ung thư hoặc tia xạ tủy xương, tình trạng suy giảm miễn dịch không chỉ do mất bạch cầu hạt, mà còn do giảm nặng các dưới nhóm lympho...

**Câu 20. Trình bày quá trình biệt hóa của dòng lympho T**

- Sự tăng trưởng của lympho T chủ yếu xảy ra ở thai kỳ và trước tuổi dậy thì.

- Các tế bào gốc định hướng dòng lympho T di chuyển từ tuỷ xương đến tuyến ức vào khoảng tuần thứ 8- 9 của thai kỳ.

- Sự trưởng thành của lympho T liên quan đến sắp xếp các gen mã hoá TCR (gen α, β, γ, δ) và bộc lộ các dấu ấn màng tế bào. Tại tuyến ức, các lympho T được huấn luyện và chọn lọc. Tế bào nào không nhận biết được phức hợp hoà hợp tổ chức chính (major histocompatible complex - MHC) của bản thân hoặc không nhận biết được kháng nguyên của bản thân (trình diện trên MHC) đều bị loại bỏ.

- Các tế bào định hướng lympho T khi ở tuyến ức thì được gọi là ức bào. Ở giai đoạn đầu trưởng thành, ức bào không có bất cứ một dấu ấn nào của lympho T (CD4, CD8, TCR...), chúng được gọi là tế bào “âm tính kép” (double- negative).

- Tiếp theo, các tế bào “âm tính kép” bắt đầu xuất hiện thụ thể c-kit (c-kit là thụ thể của yếu tố tăng trưởng tế bào gốc), dấu ấn CD44 và CD25 trên màng tế bào. Trong giai đoạn này ức bào vẫn chưa có hiện tượng sắp xếp các gen mã hoá TCR.

- Sau đó ức bào ngừng biểu hiện c-Kit, giảm CD44 và bắt đầu xuất hiện RAG1 và RAG2 (các men cần thiết để tái sắp xếp gen).

- Một phần nhỏ ức bào sẽ sắp xếp lại các gen γ và δ. Các tế bào này về sau sẽ hình thành quần thể lympho T có TCRγδ và CD4(-) CD8(-) (khoảng 5% lympho T).

- Phần lớn ức bào bắt đầu sắp xếp gen β. Chuỗi β hình thành sẽ kết hợp với một glycoprotein là pre- Tα để hình thành pre- TCR. Trong giai đoạn này, ức bào cũng bộc lộ dấu ấn CD4, CD8 và được gọi là tế bào “dương tính kép” (double-positive).

- Các tế bào “dương tính kép” ngừng tăng trưởng và bắt đầu sắp xếp lại chuỗi α. Chuỗi này sẽ thay pre- Tα để kết hợp với chuỗi β, hình thành TCRαβ hoàn chỉnh.

- Đến giai đoạn này, các tế bào “dương tính kép” bắt đầu quá trình chọn lọc dương tính. Hiện tượng này diễn ra ở vùng vỏ tuyến ức. Tế bào này tiếp xúc với các phân tử MHC lớp I và lớp II của các tế bào biểu mô vùng vỏ tuyến ức.

- Chỉ tế bào nào nhận ra phân tử MHC thì sống sót.

- Tế bào “dương tính kép” nào nhận ra MHC lớp I sẽ phát triển thành lympho T CD4 (T hỗ trợ/ cảm ứng - Th/i).

- Tế bào “dương tính kép” nào nhận ra MHC lớp II sẽ phát triển thành lympho T CD8 (T độc/ ức chế - Ts/c).

- Sau khi chọn lọc dương tính để tạo thành 2 quần thể lympho T CD4 và T CD8, các tế bào này tiếp tục di chuyển vào vùng tuỷ tuyến ức. Ở đây xảy quá trình chọn lọc âm tính.

- Các lympho T CD4, T CD8 sẽ tiếp xúc với kháng nguyên của bản thân được trình diện bởi MHC lớp I và lớp II trên đại thực bào hay tế bào tua.

- Tế bào nào có ái lực cao với kháng nguyên bản thân sẽ bị loại bỏ.

- Cuối cùng, chỉ còn lại khoảng 2% lympho T còn sống sót. Các tế bào này sẽ đi đến cơ quan lympho thứ phát.

**Câu 21. Trình bày quá trình biệt hóa và chức năng của lympho B**

1. Quá trình biệt hóa

- Lympho B bắt đầu được sinh ra ở gan trong giai đoạn bào thai, sau đó ở tuỷ xương trong suốt cuộc đời.

- Tế bào gốc đa năng định hướng dòng lympho nhận được những tín hiệu (các cytokin, tiếp xúc với các phân tử kết dính màng tế bào) từ tế bào đệm trong tuỷ xương để bắt đầu quá trình biệt hoá thành lympho B.

- IL-7 kích thích tổng hợp men TdT và men tái tổ hợp trong các tế bào gốc định hướng dòng lympho B. Các men này thúc đẩy tái tổ hợp gen chuỗi nặng μ, đầu tiên là kết hợp vùng D với J, sau đó là vùng V với D- J.

- Khi hoàn thành sắp xếp gen chuỗi nặng, chuỗi nặng μ xuất hiện trong nguyên sinh chất hay trên màng tế bào. Sau đó là sự sắp xếp gen chuỗi nhẹ (trước tiên là gen chuỗi κ, nếu không thành công thì đến gen chuỗi λ). Khi chuỗi nhẹ tổng hợp xong nó sẽ kết hợp với chuỗi nặng để tạo thành phân tử IgM trên màng tế bào. Giai đoạn này là giai đoạn tế bào B chưa chín.

- Các lympho B chưa chín rất nhạy cảm với kháng nguyên. Nếu kết hợp với kháng nguyên của bản thân, chúng sẽ chết theo chương trình (90%). Những lympho B chưa chín không kết hợp với kháng nguyên của bản thân (10%) sẽ bộc lộ IgD và IgM trên màng, trở thành lympho B chín và rời tuỷ xương đến các cơ quan lym pho thứ phát.

- Các lympho B sau khi rời tuỷ xương sẽ được hoạt hoá bởi kháng nguyên và trở thành tương bào tiết kháng thể hoặc lympho B nhớ.

2. Chức năng

- Chức năng chính của lymphocyte B là sản xuất kháng thể. Có 5 lớp kháng thể là IgM, IgG, IgA, IgD và IgE. Mặc dù trong tủy xương cũng có nhiều plasmocyte (1- 5% tế bào có nhân tủy xương); tuy nhiên hầu hết kháng thể lại được tổng hợp tại các tổ chức lympho ngoại vi như lách, hạch bạch huyết...

- Các lymphocyte B mới sinh ra sẽ rời tủy xương ra máu để đến tổ chức bạch huyết ngoại vi. Các tế bào này đều thuộc nhóm tế bào dự trữ tiền miễn dịch. Chúng đang ở trạng thái “nguyên vẹn” và có thụ thể màng là IgM. Khi được kích thích miễn dịch, chúng cũng chỉ sản xuất ra IgM. Qua nhiều lần kích thích của lympho Th, các lympho B này sẽ chuyển hướng sản xuất sang IgG, IgA...

- Tại tổ chức bạch huyết, lymphocyte B tương tác với lymphocyte T và tế bào hình sao tại nang tạo thành một đơn vị chức năng, giữ vai trò quan trọng nhất trong đáp ứng miễn dịch, trong đó:

+ Tế bào hình sao ăn vật lạ, tiêu hóa và trình diện kháng nguyên đến lympho T và lympho B.

+ Lympho Th hoạt hóa lympho B và các lympho T khác.

+ Lympho B đáp ứng với kích thích bằng cách biệt hóa thành plasmocyte.

3. Plasmocyte

- Plasmocyte là tế bào thực hiện chức năng của lympho B. Dưới tác dụng kích thích của kháng nguyên, lymphocyte B chuyển dạng thành plasmocyte để tạo ra kháng thể chịu trách nhiệm đáp ứng miễn dịch thể dịch.

- Trong ung thư dòng plasmo do sự xâm nhập lan tràn các tế bào B đã biệt hóa đầy đủ về chức năng, sản xuất và thường tiết ra các Ig đơn dòng.

Ở bệnh nhân đa u tủy xương, tỷ lệ dòng plasmocyte/ tế bào tủy xương tăng, thường > 10%, cấu trúc plasmocyte bị rối loạn, có hai ba nhân, có hạt nhân, nguyên sinh chất đỏ rực như ngọn lửa...

**Câu 22. Trình bày quá trình biệt hóa và chức năng của tế bào NK**

**1. Quá trình biệt hoá**

- Tế bào NK (Natural Killer- tế bào giết tự nhiên) chiếm khoảng 5% tổng lympho trong máu và lách.

- Tế bào NK cũng bắt nguồn từ tế bào gốc đa năng định hướng sinh lympho. Tuy nhiên, do rất ít bộc lộ các dấu ấn bề mặt đặc thù trong quá trình biệt hoá nên hiện nay người ta vẫn chưa hiểu rõ con đường phát triển của dòng tế bào này.

- Các dấu ấn bề mặt của tế bào NK là CD16, CD56 cũng có thể thấy trên các tế bào dòng lympho T. Đồng thời, các dấu ấn của lympho T như CD5, CD7, CD28 cũng có thể thấy ở tế bào NK.

- Cách tốt nhất để phân biệt giữa lympho T và tế bào NK là dựa vào TCR (chỉ có ở dòng lympho T).

- Các tế bào NK trưởng thành có 2 nhóm

+ Nhóm bộc lộ dấu ấn CD16, CD56 (ở mức độ thấp), CD94 và KIR (killer inhibitory receptor) chiếm 95%.

+ Nhóm bộc lộ dấu ấn CD56 (mức độ cao), CD94 nhưng không có KIR chỉ chiếm 5%.

**2. Chức năng**

- Tế bào NK là một dưới nhóm lymphocyte đặc biệt. Về nguồn gốc, tế bào NK bắt nguồn từ giai đoạn sớm của tế bào tiền thân lympho T. Về chức năng, tế bào NK có thể được xem như một phân nhóm đặc biệt của lympho Tc, nhưng không có dấu ấn của lympho T (CD3). Khác với lympho Tc thông thường, tế bào NK nhận diện và gây độc tế bào đích (tế bào nhiễm virus và tế bào ung thư) không bị giới hạn bởi kháng nguyên hòa hợp tổ chức và không phụ thuộc vào đáp ứng miễn dịch trước đó.

- Về hình thái, tế bào NK là những lympho lớn, nguyên sinh chất rộng và có nhiều hạt ưa azua. Có hai loại lymphocyte lớn có hạt (large granular lymphocyte, LGL)

+ Tế bào NK: CD3(-)/CD16/56(+)

+ Lympho Tc CD3(+)/CD8(+)/CD16/56(+).

- Cơ chế gây độc tế bào đích của tế bào NK (và lympho Tc) là qua tiếp xúc trực tiếp. Tế bào NK xuyên thủng màng tế bào đích, giải phóng các hạt trong tế bào, có chứa các men tiêu đạm như perforine, granzyme...

- Tế bào NK nhận biết tế bào đích nhờ kháng nguyên MHC lớp I, không thông qua cơ chế độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC).

**Câu23. Trình bày đặc tính của tế bào gốc vạn năng**

- Đây là tế bào mẹ của tất cả các dòng tế bào máu trong cơ thể. Tế bào gốc vạn năng sinh ra các tế bào gốc khác theo nhu cầu của cơ thể. Tế bào này vừa có khả năng tự tái sinh để duy trì nguồn tế bào đầu dòng, vừa có khả năng biệt hoá thành bất kỳ một dòng tế bào gốc đa năng định hướng nào.

- Khả năng tự tái tạo là việc phân bào thành các tế bào con giống hệt nhau và giống hệt tế bào mẹ, để duy trì khu vực tế bào gốc dự trữ thường xuyên trong tủy xương. Khả năng này giữ vai trò quan trọng trong việc đảm bảo nguồn tế bào gốc đầu dòng.

- Khả năng biệt hóa vạn năng là khả năng biệt hóa thành mọi dòng tế bào của hệ thống máu - tạo máu, gồm hồng cầu, bạch cầu hạt trung tính (BCHTT), bạch cầu hạt ưa axit (BCHAX), bạch cầu hạt ưa base (BCHBZ), tế bào bón, monocyte và đại thực bào, tiểu cầu, lympho B, lympho T, tế bào NK và tế bào hình sao. Giai đoạn biệt hóa đầu tiên từ tế bào gốc vạn năng là hai loại tế bào gốc đa năng: tế bào gốc đa năng định hướng sinh tuỷ (myeloid multipotential stem cell) và tế bào gốc đa năng định hướng sinh lympho (lymphoid multipotential stem cell).

- Dấu ấn đặc trưng của tế bào gốc vạn năng là CD34 và một số dấu ấn khác như c-Kit, Thy-1...

- Phần lớn tế bào gốc vạn năng “ngủ yên” ở giai đoạn Go hoặc giai đoạn G1 kéo dài rất lâu. Tuy nhiên, các tế bào này rất mềm dẻo và linh hoạt trong việc đi vào chu trình phân bào. Các tế bào này sẽ đi nhanh vào phân bào khi có kích thích của các cytokin tương ứng hoặc sau khi đậu ghép.

**Câu 24. Trình bày đặc tính của các tế bào gốc đa năng định hướng**

***1. Tế bào gốc đa năng định hướng sinh tuỷ***

- Là tế bào gốc sớm nhất có thể phát hiện trên nuôi cấy tế bào tuỷ xương, gọi là CFU- GEMM (colony forming unit- granuloid, erythroid, macrophage and megakaryocyte). Trên đĩa nuôi cấy tạo cụm, các tế bào gốc này sẽ phát triển tạo thành cụm hỗn hợp và từ đó các cụm tế bào của từng dòng sẽ được hình thành. Các tế bào này vẫn còn khả năng tự tái sinh để duy trì nguồn tế bào gốc đa năng, nhưng không thể quay trở lại thành tế bào gốc vạn năng được.

- Ở giai đoạn này, tế bào có thể còn mang dấu ấn của tế bào gốc vạn năng (CD34), đã xuất hiện dấu ấn của dòng tuỷ (CD13) và các dấu ấn khác như CD38 và HLA-DR...

- Tế bào gốc đa năng định hướng sinh tuỷ sẽ biệt hoá để thành các tế bào gốc đơn năng định hướng của một dòng tế bào máu như dòng hạt- mono (CFU- GM), dòng hồng cầu (BFU- E, CFU- E) và dòng mẫu tiểu cầu (CFU- megacaryocyte). Trong nuôi cấy tạo cụm, các cụm tế bào tiền thân dòng hồng cầu, dòng hạt, dòng mono và dòng mẫu tiểu cầu thể hiện thành các dạng khác nhau có thể phân biệt được.

***2. Tế bào gốc đa năng định hướng sinh lympho***

- Phát triển thành hai dòng tế bào tiền thân rồi sau đó biệt hoá thành lympho T và lympho B.

- Tế bào tiền thân dòng NK có lẽ được sinh ra từ tế bào gốc này.

- Giai đoạn thành thục sau cùng của lympho B và T chỉ được thoàn thành tại cơ quan lympho chuyên biệt ở ngoại vi (tuyến ức đối với lympho T, túi fabricius đối với lympho B).

**Câu 25. Trình bày đặc tính kháng thể và lâm sàng bệnh thiếu máu tan máu tự miễn dịch do tự kháng thể ấm và kháng thể lạnh**

**1. Tự kháng thể ấm**

**1.1. Đặc tính kháng thể**

Tự kháng thể ấm thường là IgG, hoạt động tối ưu ở 37 độ C. Thiếu máu tan máu tự miễn do tự kháng thể ấm thường gặp nhất. Tự kháng thể ấm có thể gây tan máu khi có hoặc không có cố định bổ thể và thường đặc hiệu với các kháng nguyên hệ Rh hoặc Kell.

**2. Lâm sàng**

+ Thường gặp ở phụ nữ, tuổi trung niên.

+ Tình trạng thiếu máu tiến triển nhanh gây yếu sức và mệt mỏi.

+ Sốt có thể cao, từng cơn, ớn lạnh.

+ Đau đầu, có thể rất dữ dội, nhức xương, bệnh nhân lớn tuổi có xơ vữa động mạch trước đó có thể xuất hiện cơn đau thắt ngực.

+ Lách to, thường ít gặp trong giai đoạn đầu. Lách có thể to nhẹ hoặc vừa sau nhiều đợt tan máu.

+ Vàng da, thường rõ sau vài đợt tan máu.

+ Đau quặn bụng.

**2. Tự kháng thể lạnh**

**1.1. Bản chất kháng thể**

+ Tự kháng thể lạnh thường là IgM, ít khi là IgG.

+ Tính phản ứng với lạnh là do kháng nguyên chứ không phải do bản chất kháng thể quy định.

+ Nhiệt độ thấp làm cho kháng nguyên bộc lộ rõ hơn trên màng hồng cầu nên dễ tương tác với kháng thể hơn.

+ Nhiệt độ ấm có tác dụng đối lập, làm che dấu kháng nguyên dưới lớp lipid màng và ngăn cản sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể.

**2. Sinh bệnh học và biểu hiện lâm sàng**

+ Vì tuần hoàn đưa máu từ các khoang ấm đến bề mặt cơ thể nên nhiệt độ của máu giảm dần đến gần bằng nhiệt độ phòng. Nhiệt độ thấp sẽ hoạt hoá tự kháng thể, gây ngưng kết, làm giảm tuần hoàn với triệu chứng xanh tím, nhợt nhạt và đau do thiếu máu cục bộ (hiện tượng Raynaud) ở các chi.

+ IgM chỉ gắn tạm thời với kháng nguyên, làm tiền đề để cố định bổ thể. Sau đó, IgM tách khỏi hồng cầu và gắn với hồng cầu khác, bổ thể vẫn tồn tại trên hồng cầu và hoạt hoá từ C5 đến C9, tạo ra các lỗ thủng trên hồng cầu, dẫn đến tan máu.

+ Hồng cầu đã cảm ứng với thành phần C3 của bổ thể sẽ bị tế bào Kuppfer ở gan loại bỏ khỏi tuần hoàn (do tế bào này có nhiều thụ thể với C3). Vì vậy, tan máu do kháng thể lạnh không đáp ứng với cắt lách.