

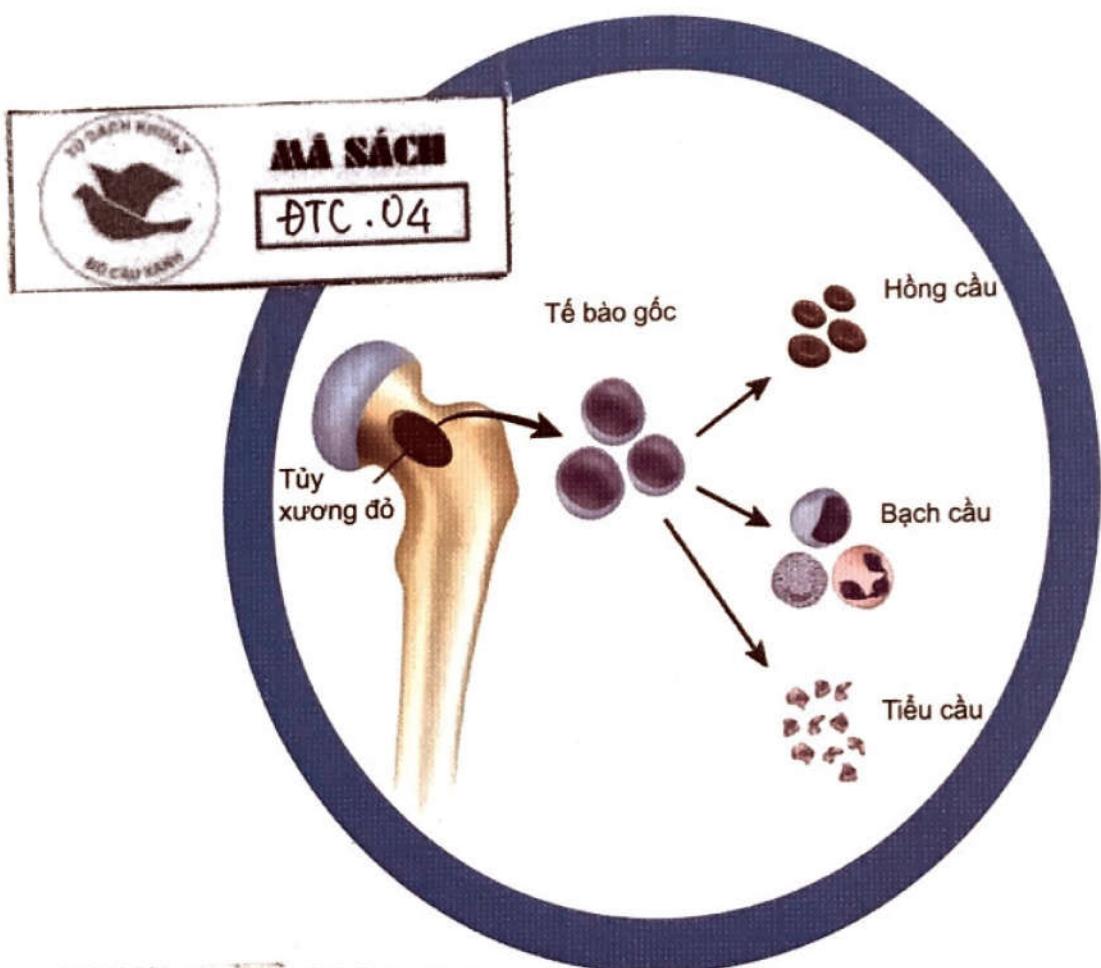


ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH  
MODULE HUYẾT HỌC

GIÁO TRÌNH GIẢNG DẠY ĐẠI HỌC

# HUYẾT HỌC CƠ SỞ

Chủ biên: TS.BS. Suzanne Monivong Cheanh Beaupha (Thanh Thanh)



\* Sách đọc tại chỗ, không được mượn hoặc đem về. Xin cảm ơn!



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

## BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

### Tiếng Việt

ASTT	Áp suất thẩm thấu
BC	Bạch cầu
BCĐNTT	Bạch cầu đa nhân trung tính
HC	Hồng cầu
TC	Tiêu cầu

### Tiếng Anh

ADP	Adenosine diphosphate
APC	Activated protein C
atm	atmosphere
CBC	Complete blood count
CD	Cluster of differentiation
CFU	Colony-forming unit
CFU-S	Colony-forming unit-spleen
CML	Chronic myeloid leukemia
DAT	Direct antiglobulin test
DIC	Disseminated intravascular coagulation
EACA	Epsilon-aminocaproic acid
FDP	Fibrinogen Degradation Products
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase
GEMM	Granulocyte-Erythrocyte-Monocyte-Megakaryocyte
GM	Granulocyte-Monocyte
GVHD	Graft-versus-host disease
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematocrit
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count
HES	Hypereosinophilic syndrome

HIF	Hypoxia-inducible factors
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia
HPFH	Hereditary persistence of fetal hemoglobin
HSC	Hematopoietic stem cell
HUS	Hemolytic uremic syndrome
IAT	Indirect antiglobulin test
IL	Interleukin
ITI	Immune tolerance induction
ITP	Immune thrombocytopenia purpura
LA	Lupus anticoagulant
LIC	Liver iron concentration
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCV	Mean corpuscular volume
MK	Megakaryocyte
Mo	Monocyte
MPV	Mean platelet volume
PAF	Platelet-activating factor
PAI	Plasminogen activator inhibitor
PLT	Platelet
RBC	Red blood cell
SCF	Stem cell factor
SLE	Systemic lupus erythematosus
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
tPA	Tissue plasminogen activator
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura
TxA2	Thromboxane A2
VWF	von Willebrand factor
WBC	White blood cell

## THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

Autoimmune thrombocytopenia	Giảm tiêu cầu tự miễn
Blood island	Đảo tạo máu
Chimiotactism	Hóa hướng động
Circulating pool	Bể lưu chuyển
Cold agglutinin	Ngưng kết lạnh
Cold antibody	Kháng thể lạnh
Colonies	Tạo khóm
Committed compartment	Ngăn đã phân hóa thành từng dòng
Dendritic cell	Tế bào tua
Endomitosis	Nội phân bào
Germinal center	Trung tâm mầm
Hematoma	Ô tụ máu
Hematopoietic stem cell	Tế bào gốc tạo máu
Homing	Định cư
Marginated pool	Bể nằm viền
Marker	Dấu ấn
Megakaryocyte	Mẫu tiêu cầu
Mesenchymal	Trung mô
Mitotic pool	Bể phân bào
Niche	Hốc
Non-committed compartment	Ngăn chưa phân hóa thành dòng
Non-immune related consumptive thrombocytopenia	Giảm tiêu cầu tiêu hao không liên quan đến miễn dịch
Non-mitotic pool	Bể không phân bào
Osteoblast	Tạo cốt bào
Paracortical area	Vùng cận vỏ
Petechiae	Chấm xuất huyết
Plasmapheresis	Trao đổi huyết tương
Pluripotent	Đa năng

Pool	Bể chứa
Pseudothrombocytopenia	Giảm tiêu cầu giả tạo
Pull test	Nghiệm pháp kéo
Purpura	Ban xuất huyết
Receptor	Thụ thể
Reticulocyte	Hồng cầu lười
Schistocytes	Mảnh vỡ hồng cầu
Sequestration	Tăng bắt giữ
Stem cells	Tế bào gốc
Stroma	Mô đệm
Stroma cell	Tế bào nền
Superfamilies	Siêu gia đình
Thymus	Tuyến úc
Tibia	Xương chày
Totipotent	Toàn năng
Tug test	Giật tóc
Vasculitis	Viêm mạch máu
Warm antibody	Kháng thể nóng
Yolk sac	Túi noãn hoàng

## MỤC LỤC

<b>PHẦN MỘT.....</b>	11
Chương 1. Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu.....	11
<b>PHẦN HAI. DÒNG HỒNG CẦU.....</b>	47
Chương II. Sinh lý hồng cầu.....	47
Chương III. Nhóm máu.....	59
Chương IV. Xác định nhóm máu.....	66
Chương V. Hội chứng thiếu máu .....	73
Chương VI. Bệnh Thalassemia .....	81
<b>PHẦN BA. DÒNG BẠCH CẦU.....</b>	106
Chương VII. Sinh lý bạch cầu.....	106
Chương VIII. Các loại bệnh bạch cầu.....	117
Chương IX. Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy .....	130
<b>PHẦN BỐN. ĐÔNG MÁU VÀ CÀM MÁU .....</b>	143
Chương X. Sinh lý đông cầm máu.....	143
Chương XI. Giảm tiêu cầu .....	155
Chương XII. Hemophilia .....	164
<b>PHẦN NĂM. KHÁM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG .....</b>	180
Chương XIII. Phân tích huyết đồ .....	180
Chương XIV. Khám hệ máu .....	187
Chương XV. Bài thực tập tế bào máu và tạo máu .....	200
Chương XVI. Bài thực tập vi thể cấu trúc lách, hạch và tủy xương .....	213

# PHẦN MỘT.

## Chương 1.

### TỔNG QUAN VỀ MÁU, SỰ TẠO MÁU VÀ CÁC DÒNG TẾ BÀO MÁU

PGS.TS. Huỳnh Nghĩa

#### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Mô tả các đặc điểm chính của máu và chức năng của máu.
2. Mô tả sự sinh máu ở người.
3. Liệt kê các loại mô và cơ quan tạo máu ở người.
4. Mô tả sinh lý dòng hồng cầu.
5. Liệt kê các dạng bạch cầu và mô tả sinh lý tạo bạch cầu.
6. Mô tả sinh lý tạo dòng tiểu cầu.
7. Diễn giải quá trình tạo lymphô trong cơ thể.

#### 1. ĐẶC ĐIỂM VÀ CÁC CHỨC NĂNG CỦA MÁU

Máu là một mô liên kết dịch, thể tích khoảng 7% trọng lượng của cơ thể (5 lít máu ở người trưởng thành) bao gồm:

- Huyết tương (plasma): dung dịch treo của các tế bào máu, thể tích bình thường: 40ml/kg, bao gồm nhiều chất quan trọng của cơ thể
- Thành phần hữu hình:
  - + Hồng cầu (RBC): 40-45% thể tích của máu, 30ml/kg trọng lượng cơ thể.
  - + Bạch cầu (WBC) và Tiểu cầu (PLT): 1-2% trọng lượng cơ thể.

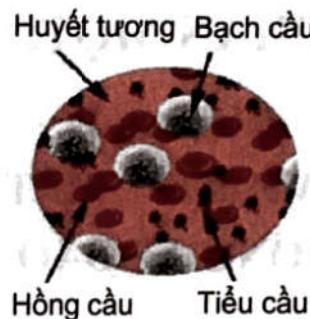
Chức năng chính của máu là cung cấp các chất nuôi dưỡng và cấu tạo các tổ chức cũng như loại bỏ các chất thải trong quá trình chuyên hóa của cơ thể như khí cacbonic và axit lactic. Máu cũng là phương tiện vận chuyển của các tế bào (cả tế bào có chức năng bảo vệ cơ thể lẫn tế bào bệnh lý) và các chất khác nhau (các amino axit, lipid, hormone) giữa các tổ chức và cơ quan trong cơ thể.

Các rối loạn về thành phần cấu tạo của máu hay ảnh hưởng tuần hoàn bình thường của nó có thể dẫn đến rối loạn chức năng của nhiều cơ quan khác nhau.

#### 1.1. Các thành phần của máu và chức năng

Máu gồm hai phần chính: các tế bào máu và huyết tương.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ



Hình 1.1. Các thành phần tế bào máu

### 1.1.1. Các tế bào máu

- **Hồng cầu:** chiếm số lượng nhiều nhất, chứa huyết sắc tố (chất làm cho máu có màu đỏ). Hồng cầu làm nhiệm vụ vận chuyển khí oxy ( $O_2$ ) từ phổi đến các mô và nhận khí cacbonic ( $CO_2$ ) từ các mô tới phổi để đào thải. Đời sống trung bình của hồng cầu là 120 ngày. Hồng cầu già bị tiêu hủy chủ yếu ở lách và gan. Tùy xương sinh các hồng cầu mới để thay thế và duy trì lượng hồng cầu ổn định trong cơ thể.

- **Bạch cầu:** có chức năng bảo vệ cơ thể bằng cách phát hiện và tiêu diệt các "vật lạ" gây bệnh. Có nhiều loại bạch cầu khác nhau với đời sống từ một tuần đến vài tháng: có loại làm nhiệm vụ thực bào tức là "ăn" các "vật lạ", có loại làm nhiệm vụ "nhớ" để nếu lần sau "vật lạ" này xâm nhập sẽ bị phát hiện và nhanh chóng cơ thể sinh ra một lượng lớn bạch cầu tiêu diệt chúng, có loại tiết ra các kháng thể lưu hành trong máu để bảo vệ cơ thể... Bạch cầu được sinh ra tại tủy xương. Ngoài việc lưu hành trong máu là chính, có một lượng khá lớn bạch cầu cư trú ở các mô của cơ thể để làm nhiệm vụ bảo vệ.

- **Tiểu cầu:** là những mảnh tế bào rất nhỏ tham gia vào chức năng cầm máu bằng cách tạo các cục máu đông bịt các vết thương ở thành mạch máu. Ngoài ra, tiểu cầu còn làm cho thành mạch mềm mại, dẻo dai nhờ chức năng tiểu cầu làm "trẻ hóa" tế bào nội mạc. Đời sống của tiểu cầu khoảng 7 – 10 ngày. Cũng giống như hồng cầu và bạch cầu, tủy xương là nơi sinh ra tiểu cầu.

### 1.1.2. Huyết tương

Huyết tương (*plasma*) là một trong hai thành phần chính của mô máu, là dịch chứa các thành phần vô hình và hòa tan rất nhiều protein, hormon và các chất khác. Huyết tương có chức năng duy trì máu ở thể lỏng để lưu thông dễ dàng trong mạch máu. Tham gia vận chuyển các chất dinh dưỡng, các chất cần thiết và chất thải.

Huyết tương chứa 90% nước về thể tích, 10% còn lại là các chất tan như: protein huyết tương, các thành phần hữu cơ và muối vô cơ v.v...

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

Protein huyết tương chiếm khoảng 7% nhưng có chức năng rất quan trọng, dùng kỹ thuật điện di tách huyết tương thành: albumin, globulin (alpha1, alpha2, beta1, beta2 và gamma), fibrinogen.

- Albumin chiếm 54% là protein quan trọng nhất của huyết tương, tham gia 2 chức năng: (a) duy trì 70-80% áp lực thẩm thấu keo trong huyết tương, (b) đóng vai trò như protein mang của huyết tương liên kết vận chuyển các chất có phân tử nhỏ như bilirubin (sản phẩm thải do thoái hóa heme của hemoglobin của hồng cầu, được loại bỏ bởi gan, nên xét nghiệm đo lượng bilirubin để đánh giá chức năng gan/chẩn đoán thiếu máu do tan huyết tăng bilirubin), axit béo, hormone steroid (hormone sinh dục nam và nữ, hormone tuyến vò thượng thận), các thuốc (penicillin) có trong máu.

Trong một số bệnh như suy dinh dưỡng nặng, bệnh gan, bệnh thận, nồng độ albumin huyết tương giảm, áp suất keo giảm làm cho dịch từ máu đi vào khoảng kẽ và gây phù (nên trong các trường hợp choáng do cô đặc máu, do mất nước và chất điện giải có chỉ định truyền albumin).

- Globulin chiếm 38% là loại protein bao gồm enzym, kháng thể.
  - + Alpha1 – globulin chiếm 4% là glucoprotein, một ít lipoprotein tỷ trọng cao (vận chuyển lipid), (vận chuyển mỡ đến các tế bào tạo năng lượng, màng tế bào, ngăn chặn lắng đọng cholesterol trong thành động mạch).
  - + Alpha2 – globulin chiếm 8% bao gồm haptoglobin (gắn với hemoglobin tự do trong huyết tương khi có hiện tượng vỡ hồng cầu), erythropoietin (là hormone thiết yếu tạo hồng cầu từ mô dòng hồng cầu trong tuỷ xương).
  - + Beta1 - globulin: 7%, beta2 - globulin: 4%: vận chuyển lipid. Các lipoprotein tỷ trọng thấp đóng vai trò lắng đọng cholesterol trong các bệnh tim mạch.
  - + Gamma – globulin chiếm 17% chứa các protein miễn dịch (kháng thể) IgA, IgG, IgM, IgD, IgE. Trên 95% globulin miễn dịch thuộc loại G, A, M có vai trò bảo vệ cơ thể.
  - + Tỷ lệ albumin/globulin (A/G): nồng độ protein huyết tương toàn phần (A+G) hằng định. Tỷ lệ A/G bình thường là 1-1.5.
  - + Tuỳ loại bệnh ảnh hưởng đến tỷ lệ:
    - Tỷ lệ A/G thấp do sản xuất globulin quá mức như đa u tuỷ, bệnh tự miễn dịch, hoặc giảm lượng albumin như xơ gan, thận hư.
    - Tỷ lệ A/G cao cho thấy không sản xuất đủ nhu cầu của globulin miễn dịch có thể được nhìn thấy trong một số thiếu sót di truyền và trong một số bệnh bạch cầu.

- Fibrinogen: là yếu tố đông máu do gan sản xuất. Bình thường nó là 1 protein hòa tan trong huyết tương. Khi fibrinogen chuyển thành sợi fibrin không hòa tan, các sợi fibrin sẽ trùng hợp thành mạng lưới giam giữ các thành phần của máu, làm máu đông lại.

### 1.2. Những đặc tính của máu

#### 1.2.1. Trọng lượng riêng

Máu chiếm khoảng 6 đến 8% trọng lượng cơ thể.

#### 1.2.2. Tỷ trọng và độ nhớt của máu

- Tỷ trọng máu toàn phần lớn hơn nước. Ở người, tỷ trọng của máu bằng 1,050 – 1,060 (trong đó tỷ trọng của riêng huyết tương là 1,028 – 1,030; của riêng hồng cầu là 1,09 – 1,10). Tỷ trọng của máu nam cao hơn tỷ trọng của máu nữ (nam 1,057; nữ 1,050). Tỷ trọng của máu có thể thay đổi, phụ thuộc vào nồng độ protein và hồng cầu có trong máu, vào trạng thái cơ thể và tùy theo loài. Tỷ trọng của máu có thể tăng lên khi bị mất nước và giảm khi cơ thể bị mất máu.

- Độ nhớt (độ quánh) của máu lớn gấp 5 lần so với nước, thường dao động trong khoảng 4-5. Trong đó độ nhớt của huyết tương là 1,2 – 2. Độ quánh của máu phụ thuộc vào hàm lượng protein và muối khoáng trong huyết tương. Ở trẻ sơ sinh, độ nhớt của máu tăng khi cơ thể bị mất nước.

#### 1.2.3. Áp suất thẩm thấu của máu

- Áp suất thẩm thấu (ASTT) của máu phụ thuộc vào hai yếu tố chính là lượng khoáng hòa tan trong máu, khoảng 0,9 – 1,0% (gọi là áp suất thẩm thấu tinh thể) và lượng protein hòa tan trong huyết tương (gọi là áp suất keo, trị số khoảng 25 mmHg). Áp suất keo tuy nhỏ nhưng lại có vai trò quan trọng trong việc giữ và trao đổi nước giữa mao mạch và mô, do đó nó quyết định sự phân phối nước cho cơ thể.

- Ở người, trong điều kiện bình thường, ASTT của máu toàn phần khoảng 7,6 – 8,1 atmophe (atm). Sự ổn định ASTT máu có ý nghĩa sinh lý quan trọng, đảm bảo cho hồng cầu thực hiện chức năng sinh lý. Nếu ASTT của hồng cầu và huyết tương bằng nhau thì hồng cầu giữ nguyên hình dạng và kích thước. Trong dung dịch nhược trương có ASTT thấp hơn ASTT của hồng cầu, nước sẽ thẩm vào trong hồng cầu làm vỡ hồng cầu. Trong dung dịch ưu trương, có ASTT cao hơn ASTT của hồng cầu, nước trong hồng cầu sẽ thẩm ra ngoài, hồng cầu bị teo lại và cũng bị hủy. Như vậy trong cả hai trường hợp hồng cầu đều bị phá hủy. Đó là *hiện tượng tiêu huyết*. Hiện tượng tiêu huyết còn xảy ra khi máu tiếp xúc với clorofom, ether, cồn, tia cực tím, tia X, các chất phóng xạ, độc tố của vi trùng, giun sán, nọc nhện, ong, bọ cạp, rắn độc...

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

### 1.2.4. Độ pH của máu

- Độ pH của máu dao động trong khoảng 7,35 – 7,45. Nó là chỉ số ổn định. Sự thay đổi nhiệt độ cơ thể không làm thay đổi pH của máu. Sự ổn định pH của máu đảm bảo cho sự hoạt động của hồng cầu và của các cơ quan ít bị biến đổi. Chỉ cần thay đổi  $\text{pH} \pm 0,2$  có thể gây rối loạn hoạt động cơ thể và có thể tử vong.

- Độ pH của máu phụ thuộc vào nồng độ ion  $\text{H}^+$  và ion  $\text{OH}^-$ , nghĩa là phụ thuộc vào sự cân bằng axít – bazơ trong máu. Quá trình trao đổi chất luôn biến động liên tục, nên nồng độ ion  $\text{H}^+$  và ion  $\text{OH}^-$  cũng biến động. Nhưng pH của máu luôn ổn định, đó là nhờ hệ đệm trong máu.

### 1.2.5. Hệ đệm của máu

Hệ đệm của máu gồm nhiều đôi đệm. Mỗi đôi đệm do một axít yếu và một muối kiềm mạnh, hoặc một muối monoaxit và muối diaxit tạo nên. Hệ đệm máu được hình thành ngay trong tháng đầu sau khi sinh. Nhờ hệ đệm mà độ pH trong máu luôn được ổn định. Tuy nhiên khả năng đệm của máu cũng có một giới hạn nhất định. Nếu hàm lượng axit hoặc kiềm trong máu tăng quá cao sẽ làm rối loạn thăng bằng kiềm toan trong cơ thể.

Trong máu có nhiều đôi đệm, trong đó có 3 hệ đệm quan trọng là hệ đệm bicacbonat, hệ đệm phosphat, hệ đệm protein.

#### - Hệ đệm bicacbonat:

+ Hệ đệm bicacbonat chiếm khoảng 7-9% khả năng đệm của máu. Tham gia hệ đệm này gồm có axit cacbonic với muối kiềm bicacbonat natri hay bicacbonat kali. Nếu trong các sản phẩm của quá trình trao đổi chất chuyển vào máu chứa nhiều axit thì sẽ xảy ra phản ứng trung hoà các ion  $\text{H}^+$  bởi muối bicacbonat, axit cacbonic thừa sẽ được phổi thông khí ra ngoài vì sự tăng nồng độ  $\text{H}^+$  sẽ kích thích trung khu hô hấp, còn nếu trong máu chứa nhiều bazơ thì sẽ xảy ra phản ứng trung hoà các ion  $\text{OH}^-$  bởi axit cacbonic.

+ Công thức tổng quát:  $\text{H}_2\text{CO}_3 / \text{B} \cdot \text{HCO}_3$  (trong đó B là ion  $\text{Na}^+$  hoặc ion  $\text{K}^+$ ).

+ Ví dụ: axit lactic được tạo ra trong quá trình đường phân đi vào máu, sẽ kết hợp với  $\text{NaHCO}_3$  để tạo thành lactat natri và axit cacbonic. Axit cacbonic là một axit yếu sẽ được thải ra ngoài qua đường hô hấp: Axit lactic +  $\text{NaHCO}_3 \Rightarrow$  lactat natri +  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ;  $\text{H}_2\text{CO}_3 \Rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ .

#### - Hệ đệm phosphat:

+ Hệ đệm phosphat cũng hoạt động tương tự như hệ đệm bicacbonat nhưng tác dụng yếu hơn. Tham gia hệ đệm này gồm có muối phosphat monoaxit và muối phosphat diaxit. Nếu trong các sản phẩm của quá trình trao đổi chất

chuyển vào máu chứa nhiều axit thì sẽ xảy ra phản ứng trung hoà các ion  $H^+$  bởi muối phosphat điaxit, còn nếu chứa nhiều bazơ thì sẽ xảy ra phản ứng trung hoà các ion  $OH^-$  bởi muối phosphat monoaxit.

- + Công thức tổng quát:  $B.H_2PO_4/B_2.HPO_4$  (trong đó B là ion  $Na^+$  hoặc ion  $K^+$ ).
- *Hệ đệm protein:*
  - + Hệ đệm protein gồm có các loại protein trong huyết tương và hemoglobin, hoặc oxy hemoglobin trong hồng cầu. Đây là hệ đệm quan trọng nhất trong các hệ đệm của máu. Chiếm tới 1/6 hệ đệm của máu và chiếm 3/4 lượng axit cacbonic của máu.
  - + Hệ đệm protein có hiệu quả nhất là hemoglobin chứa trong hồng cầu. Hb có khả năng đệm gấp 10 lần các protein khác của huyết tương.
  - +  $H_2CO_3$  trong máu tăng cao sẽ thẩm vào hồng cầu và tranh cation của Hb, vốn là một axit rất yếu, nên biến thành bicacbonat.
  - + Khả năng gắn với các cation của hemoglobin lớn gấp 3 lần so với protein huyết tương và lượng hemoglobin nhiều gấp hơn 3 lần protein huyết tương, nên hệ đệm hemoglobin lớn gấp 10 lần hệ đệm protein trong huyết tương.

### 1.3. Những chức năng chính của máu

#### 1.3.1. Máu vận chuyển các phân tử và nhiệt từ nơi này đến nơi khác của cơ thể

Các chất dinh dưỡng như glucose, axit amin, axit béo, các chất điện giải và nước hấp thu từ ống tiêu hoá sẽ được máu cung cấp cho các mô khác. Khi máu qua phổi, máu sẽ lấy oxy và mang đến các mô, đồng thời máu vận chuyển carbon monoxide đến phổi và đào thải ra ngoài qua động tác hô hấp. Máu cũng vận chuyển hormon và các chất truyền tin từ nơi sản xuất đến các tế bào đích.

Quá trình chuyển hoá trong cơ thể sản xuất ra một lượng nhiệt rất lớn. Máu vận chuyển nhiệt từ các bộ phận sâu trong cơ thể đến da và đường hô hấp trên để nhiệt được khuếch tán ra ngoài.

#### 1.3.2. Máu bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân lạ

Một số tế bào máu có khả năng thực bào. Chúng tiêu hoá và khử độc các chất lạ, chất độc và vi khuẩn. Một số tế bào có khả năng sinh kháng thể để trung hoà tác dụng độc hại của tác nhân lạ. Một số tế bào khác và protein huyết tương có vai trò trong quá trình cầm máu, một cơ chế bảo vệ quan trọng của cơ thể.

### 1.3.3. Máu góp phần duy trì sự hằng định của pH và áp lực thẩm thấu của dịch ngoại bào

Các hệ thống đệm trong máu chuyển các axit và base mạnh thành các axit và base yếu làm hạn chế đến mức tối thiểu những thay đổi rất lớn của pH trong quá trình chuyển hoá. Máu cũng vận chuyển các chất có tính axit và tính base đến các cơ quan bài tiết. Nhờ các hệ đệm này mà pH của dịch ngoại bào được duy trì hằng định trong khoảng từ 7,35 đến 7,45.

Các protein của huyết tương do không qua được thành mao mạch, tạo ra một áp suất thẩm thấu gọi là áp suất keo. Áp suất keo đóng vai trò quan trọng trong sự vận động của nước giữa máu và dịch kẽ, do đó ảnh hưởng đến áp lực thẩm thấu của dịch ngoại bào.

## 2. SINH LÝ TẠO MÁU

Khác với các cơ quan khác trong cơ thể sau khi hình thành như não, tim, phổi, gan, thận... cấu trúc gần như chỉ thay đổi rất ít trong suốt đời người, hệ tạo máu là một cơ quan có hoạt động rất mạnh, tích cực thay đổi, thích ứng, thích nghi liên tục trong cơ thể con người. Để bù đắp thay thế các tế bào cũ trong máu bị tiêu thụ mất qua sử dụng, như tiêu cầu, qua hoạt động thực bào, như bạch cầu, hay do già cỗi, như hồng cầu, hàng ngày mô máu sản xuất mới khoảng  $6 \times 10^9$  tế bào/kg thể trọng. Ước tính có  $10^{10}$  hồng cầu và  $10^8$ - $10^9$  bạch cầu được sinh ra mỗi giờ, ở người trưởng thành.

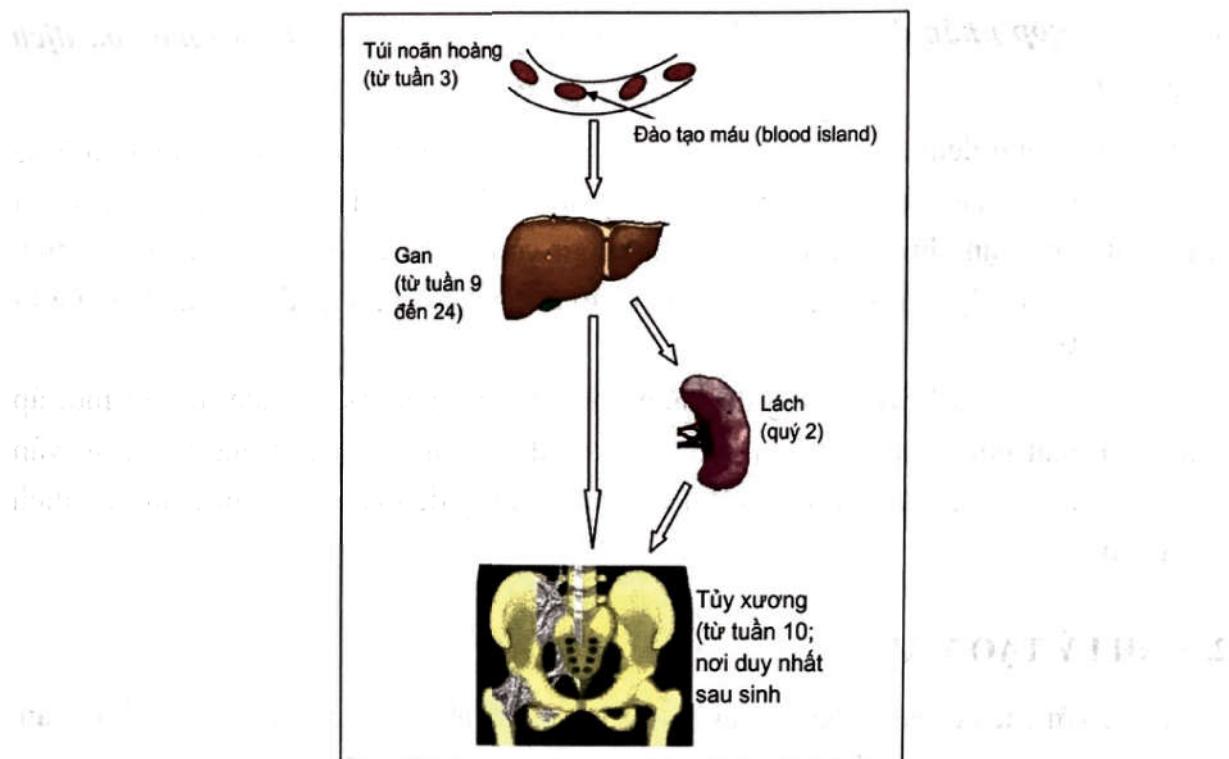
### 2.1. Hệ tạo máu

Hệ tạo máu được hình thành rất sớm trong phôi người, ngay từ tuần thứ 3 của phôi đã có xuất hiện hồng cầu, tập trung thành cụm gọi là đảo tạo máu (*blood islands*) trong túi noãn hoàng (*yolk sac*). Tuy nhiên, từ tuần thứ 9 trở đi thì gan đảm nhiệm khả năng tạo máu ấy đến tuần thứ 24, ở thời điểm này gan sản xuất đủ cơ bản các thành phần hồng cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu và lymphocyte.

Song song với hoạt động tạo máu của gan, từ tuần thứ 10 của thai, tủy xương cũng bắt đầu tạo máu, và các mạng lymphô và tuyến úc (*thymus*) cũng khởi sự tạo lymphocyte. Sau tuần 24 của thai, gan giảm dần khả năng tạo máu, nhường hoàn toàn hoạt động này cho tủy xương trong suốt đời sống của thai và sau sinh.

Trong quá trình phát triển của cơ thể, tủy xương là nơi sản sinh các tế bào máu, nó có thể phân chia thành hai loại: tủy xương đỏ và tủy xương trắng. Tủy xương đỏ là tủy xương màu đỏ tươi, chiếm 80% tủy xương, có khả năng sản sinh hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Tủy xương trắng là tủy xương màu trắng, chiếm 20% tủy xương, có khả năng sản sinh các tế bào miễn dịch như lymphocyte, neutrophil, eosinophil, monocyte,巨噬细胞, dendritic cell, và các tế bào đỡ.

Còn có một số tế bào đặc biệt là tế bào megakaryocyte, chúng có khả năng phân



**Hình 1.2.** Cơ quan tạo máu trong phôi và thai theo dòng thời gian; sau sinh, chỉ còn tủy xương tiếp tục tạo máu

Lách cũng có tham gia tạo máu một thời gian, vào quý 2 của thai. Tuy nhiên, sang quý 3, thời gian cuối của thai trước khi được sinh ra, lách cũng ngưng tạo máu. Đến khi ra đời, chỉ duy nhất tủy xương là nơi tạo máu trong điều kiện sinh lý bình thường.

Khi còn ở giai đoạn thai, tất cả các xương đều tạo máu. Phần tạo máu mạnh nhất ở các xương dài, như xương tứ chi, là ở các đầu xương. Chính vì vậy, nếu muốn trích mẫu tủy xương để khảo sát tủy đờ ở sơ sinh thì có thể chọc kim ở mặt phẳng trước của đầu trên xương chày (*tibia*), hoặc xương gót.

Sau sinh, các xương dài giảm dần khả năng tạo máu, tủy xương hóa mỡ, và đến khoảng 4-6 tháng tuổi, chỉ còn các xương dẹp, dọc trực giữa của cơ thể, như xương sọ, đốt sống, xương ức, xương sườn và xương chậu là tạo máu tiếp trong suốt cuộc đời của người.

## 2.2. Hành trình tạo máu

Hiện tượng tạo máu phát nguồn từ các tế bào gốc (*stem cells*) của các huyết cầu. Hành trình tạo ra các tế bào trưởng thành rất dài và được phân thành 2 ngăn: **Ngăn chưa phân hóa** theo dòng (*non-committed compartment*) và **Ngăn đã phân hóa** thành từng dòng (*committed compartment*).

- **Ngăn chưa phân hóa** gồm các tế bào gốc toàn năng (*totipotent*), chúng phân bào và biệt hóa dần nhưng chưa phân định sẽ thành dòng tế bào nào.

- **Ngăn đã phân hóa** gồm các tế bào gốc đa năng (*pluripotent*) và đã bắt đầu có xu hướng phân chia thành từng dòng riêng rẽ. Sau khi tiến vào một hướng xác định dòng, các tế bào được phân thành 2 bể chứa (pool): *có* hay *không còn* khả năng phân bào.

- **Bể phân bào (mitotic pool)** gồm các tế bào vừa phân bào vừa biệt hóa tiếp tới, thí dụ như dòng bạch cầu hạt, các *nguyên tuy bào*, *tiền tuy bào* và *tuy bào* có khả năng phân bào và biệt hóa tiếp, nhưng đến giai đoạn *hậu tuy bào* thì chỉ còn biệt hóa tiếp đến các giai đoạn trưởng thành cuối, mất khả năng phân bào đó là *Bể không phân bào (non-mitotic pool)* gồm các tế bào đã được biệt hóa rõ và chỉ trưởng thành dần tiếp tới chứ không phân bào được nữa.

### 2.3. Các tế bào tham gia tạo máu

Tủy xương mang nhiều loại tế bào gốc tham gia tạo ra các thành phần của tủy.

- Tế bào gốc trung mô (*mesenchyme*) tạo ra mô đệm (*stroma*).
- Tế bào gốc của tạo cốt bào (*osteoblast*).
- Tế bào gốc hệ tạo máu HSC (*hematopoietic stem cell*): Tế bào gốc tạo máu được nhận diện và clôn-hóa thành công từ 1961, qua nuôi cấy trên môi trường lách, nên được đặt tên là CFU-S (*Colony Forming Unit - spleen*). Từ thành tựu này, y học đã có tiến bộ rất xa trong hiểu biết cặn kẽ về quá trình tạo máu và tạo mô lymphô.
  - Các tế bào gốc HSC toàn năng, còn gọi là *hemocytoblast*, rất ít khi phân bào, thường ở giai đoạn G<sub>0</sub> của chu kỳ tế bào, do vậy rất ít bị ảnh hưởng của tác nhân hóa chất hay xạ. Khi phân bào chúng tự tạo ra tế bào giống chính mình, một phần trong số ấy biệt hóa tiếp tới thế hệ tế bào đa năng để biệt hóa thành từng dòng một.

Tế bào gốc tạo máu mang phân tử CD34 trên bề mặt nhờ đó có thể dùng làm dấu ấn (*marker*) để nhận diện. Hầu hết thời gian tồn tại các tế bào gốc CD34 chỉ nằm ở tủy xương, một số cực ít di chuyển ra máu ngoại biên, tỷ lệ này thấp tới mức không thể nhận diện được chúng bằng kỹ thuật hiển vi quang học thông thường. Nhưng nhờ tính chất ấy, có thể huy động các tế bào gốc bằng kỹ thuật đặc biệt dùng vào mục đích điều trị ghép tế bào gốc. Cũng chính theo quy luật ấy, các tế bào ác tính của hệ máu, cả bệnh bạch huyết cấp lẫn bạch huyết mạn, phát sinh đầu tiên từ một vị điểm có thể di chuyển ra máu ngoại biên để phát tán nhanh chóng ra khắp toàn hệ thống tủy xương của cơ thể làm bệnh tiến triển nhanh; và đến giai đoạn toàn phát, ở các thể bệnh điển hình, dù chọc tủy bất cứ ở vị trí nào cũng phát hiện được bệnh. Người ta nghiên cứu các tế bào tiền thân bằng nuôi cấy, nhờ đó đã clôn-hóa được chúng và nhận diện khả năng biệt hóa của chúng. Do khả năng tạo khóm (*colonies*) người ta đặc tên là CFU (*Colony Forming Units*), thí dụ như CFU-E, CFU-GM, CFU-G ... Trong tủy, các tế bào tiền thân ấy định vị trong các “hốc” (*niche*) của tủy.

## 2.4. Hiện tượng “định cư” (*homing*)

Các tế bào gốc của hệ tạo máu không phải nằm yên cố định ở một nơi mà di chuyển liên tục, chúng rời các hốc ra máu ngoại biên đi ngang qua tất cả các nơi trong cơ thể, chỉ lưu lại ở tùy xương nơi có môi trường sống phù hợp. Chính vì đặc tính này mà khi “ghép tủy” hay “ghép tế bào gốc”, số tế bào gốc ghép được tiêm vào máu chạy tự do nhưng sẽ chỉ nhận mô tủy xương làm “quê hương”, hiện tượng ấy là *định cư* (*homing*).

## 2.5. Các dấu ấn của sự biệt hóa

Các tế bào của hệ máu, trong hành trình biệt hóa của mình, mang một số phân tử đặc trưng trên màng tế bào hoặc trong tế bào chất hoặc trong nhân, đó là các *cụm biệt hóa* (*CD, clusters of differentiation*). Tính chất đặc trưng ấy lệ thuộc vào mỗi dòng tế bào và cấp độ biệt hóa của dòng tế bào ấy. Thật vậy, trong toàn chiều dài của hành trình biệt hóa, một số CD xuất hiện, tồn tại một thời gian (dài hoặc ngắn) rồi sau đó biến mất. Dựa vào hiểu biết quy luật xuất hiện và mất đi đó của các CD, người ta dùng chúng để làm dấu ấn (*markers*) chỉ điểm nhận diện dòng và cấp độ biệt hóa của tế bào dòng ấy, áp dụng cho chẩn đoán, ly trich, hay làm đích (*target*) cho điều trị.

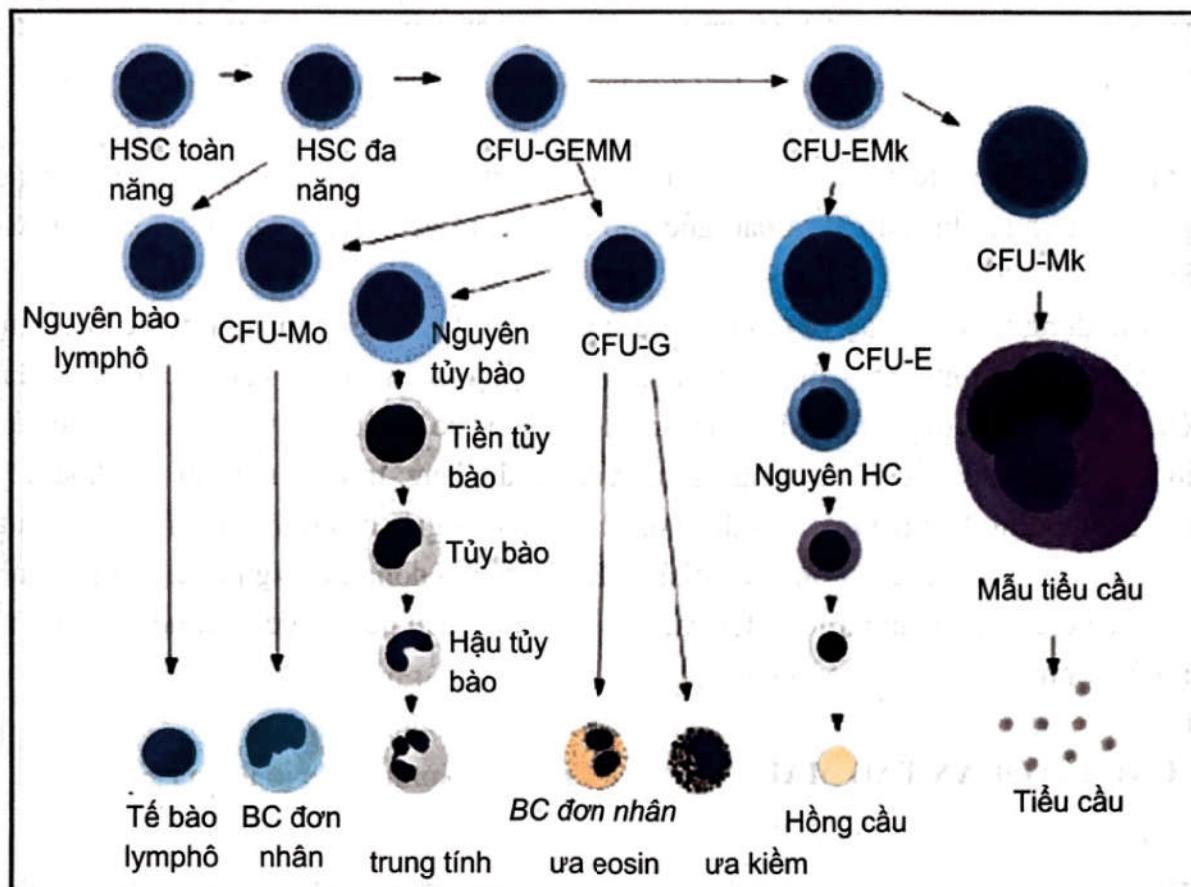
Có nhiều cách phân loại các dấu ấn, như cách phân loại theo siêu gia đình (*superfamilies*) dựa vào bản chất hóa sinh miễn dịch (đó là một immunoglobulin, hay một cytokine receptor, hay một ligand, hay một lectin...), hoặc cách phân loại theo dấu ấn ngoài màng tế bào của từng dòng tế bào như bảng 1.1 dưới đây.

**Bảng 1.1.** Danh sách các dấu ấn thường được sử dụng trong thực tế chẩn đoán

Dấu ấn dòng lymphô				
Dấu ấn tế bào B		Dấu ấn tế bào T		Dấu ấn tế bào NK
CD5	CD23	CD1	CD25	CD16
CD10	CD24	CD2	CD28	CD56
CD19	CD25	CD3	CD40L	CD57
CD20	CD40	CD4		CD94
CD21	CD79a	CD5		
CD22	CD79b	CD7		
	CD103	CD8		
Dấu ấn dòng tủy và đơn nhân				Dấu ấn dòng tiêu cùu
CD10	CD34		CD41	
CD13			CD42a	
CD14			CD42b	
CD15			CD42c	
CD16			CD42d	
CD24			CD62f	
CD33				

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

Các tế bào gốc phân bào và biệt hóa dần thành từng dòng của 3 dòng huyết cầu theo sơ đồ:



**Hình 1.3.** Sơ đồ tạo máu từ tế bào gốc (HSC= Hematopoietic stem cell; CFU= Colony forming unit; GEMM= granulocyte-erythrocyte-monocyte-megakaryocyte; Mk= megakaryocyte; Mo=monocyte) đến tế bào trưởng thành.

### 2.6. Điều hòa tạo máu

Hiện tượng biệt hóa của các tế bào tạo máu và định hướng thành một dòng tế bào này hay dòng tế bào khác tùy theo nhu cầu của cơ thể, xuất phát từ một số cơ chế rất phức tạp chưa được hoàn toàn hiểu sáng tỏ. Trong hiện tượng điều hòa này các hormon tăng trưởng đóng vai trò quan trọng nhất. Các phân tử này đã được nghiên cứu đến cấp độ gen, đã được clôn-hóa thành công và sản xuất dạng tinh khiết từ năm 1983, và được xếp thành 2 nhóm ở 2 cực: đầu và cuối của quá trình biệt hóa của các tế bào hệ tạo máu.

- Các yếu tố ở giai đoạn biệt hóa cuối:
  - + Erythropoietin cho dòng hồng cầu.
  - + Thrombopoietin cho dòng tiểu cầu.
  - + GM-CSF cho dòng bạch cầu, G-CSF riêng cho dòng bạch cầu hạt và M-CSF cho riêng dòng đơn nhân (*monocyte*).

- + IL5 cho các bạch cầu eosinophil.
- Các yếu tố ở giai đoạn thật sớm của biệt hóa: chúng ta biết rất ít về quy trình điều hòa các tế bào gốc; SCF (*Stem Cell Factor*) hay *Kit Ligand* là yếu tố quan trọng nhất, một số interleukin như IL3, IL6 và chemokine như SDF1 huy động các tế bào gốc rời khỏi các hốc ra khoang tủy. Thật ra, các GM-CSF, G-CSF và thrombopoietin cũng có tác dụng lên các tế bào gốc, chính vì vậy trong quy trình huy động tế bào gốc ra máu ngoại biên chuẩn bị thu gặt tế bào gốc cho mục tiêu ghép, người ta có thể dùng GM-CSF hoặc G-CSF.

Tác dụng trên của các yếu tố tăng trưởng lên các tế bào tiền thân là nhờ có các thụ thể (*receptors*) tương ứng với mỗi yếu tố tăng trưởng trên màng tế bào các tế bào trên; điều ấy có ý nghĩa quyết định. Ban đầu các tế bào gốc có nhiều loại thụ thể cùng lúc nên đáp ứng nhanh với các yếu tố tăng trưởng vốn rất đa dạng; trong quá trình biệt hóa tiếp theo, số loại thụ thể biến mất dần để cuối cùng chỉ còn giới hạn ở thụ thể đặc trưng của một dòng tế bào để định hướng cho phát triển riêng cho dòng đó. Người ta chứng minh tương tác của yếu tố tăng trưởng lên các thụ thể bằng cách ức chế gen mã hóa ra thụ thể thì hiện tượng biệt hóa bị ngưng trệ.

### 3. CÁC CƠ QUAN TẠO MÁU

#### 3.1. Tủy xương

- Tủy xương là cơ quan tạo máu lớn nhất trong cơ thể người, hàng ngày tủy xương có thể sản xuất và đưa ra máu khoảng 2-5 tỷ hồng cầu, 1 tỷ bạch cầu cho 1kg cân nặng của cơ thể. Mỡ chiếm khoảng 50% khoang tủy của người trưởng thành và thành phần này tăng dần theo tuổi. Tủy xương chịu trách nhiệm sản xuất và biệt hóa tất cả các tế bào đầu dòng của các dòng tế bào máu kể cả dòng lymphô, tuy nhiên biệt hóa dòng Lymphô T lại là do tuyến úc.

- Vi mô trường của tủy xương bao gồm 3 thành phần:
  - + Hệ mạch máu: Tủy xương được cấp máu bởi 2 nguồn: động mạch dinh dưỡng và hệ mao mạch ngoại vi, đó là các kênh dẫn máu từ các động mạch trong các cơ bám xung quanh xương. Hệ tĩnh mạch gồm các xoang tủy là nơi chứa máu, cung cấp cho tuần hoàn qua tĩnh mạch trung tâm.
  - + Tổ chức tạo máu: gồm 2 nhóm tế bào chính: nhóm tế bào tạo máu (tủy đỏ) là các tế bào có khả năng phát triển, phân chia và biệt hóa thành các tế bào máu có chức năng riêng biệt; nhóm tế bào mỡ chiếm  $\frac{1}{2}$  khoang tủy (tủy vàng).
  - + Các chất gian bào: được tiết ra từ các tế bào nền (*stroma cell*), cung cấp môi trường thích hợp giúp cho sự tăng sinh và biệt hóa các tế bào của tủy xương bao gồm các chất sau: *fibronectin*; *laminin*; *collagen*, *proteoglycan*...

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

### 3.2. Lách

Lách là cơ quan thuộc hệ liên võng nội mô, có vai trò tạo máu trong thời kỳ bào thai, hạn chế và ngưng tạo máu ở thời kỳ sau khi được sanh ra.

- Lách có cấu trúc gồm 2 vùng: Vùng đỏ chứa các tế bào mô liên kết, bạch cầu mono/đại thực bào, lymphô B và xoang máu; vùng trắng chứa tế bào lymphô T, các nang lymphô và động mạch lách.

- Chức năng chính của lách bao gồm:

- + Cơ quan miễn dịch hoạt hóa đại thực bào và tạo kháng thể chống nhiễm trùng.
- + “Mồ chôn” phá hủy của các tế bào trong lòng mạch như hồng cầu già, bạch cầu hạt, tiểu cầu bị nhạy cảm thông qua các thụ thể Fc của các đại thực bào và tiêu hủy các vi khuẩn.

### 3.3. Tuyến úc

- Cấu trúc của tuyến úc gồm 2 thùy lớn, mỗi thùy được phân chia thành các phân thùy nhỏ, mỗi phân thùy gồm 2 vùng: vùng vỏ và vùng túy.

- + Vùng vỏ: chứa các tế bào lymphô T chưa trưởng thành và đại thực bào, tại đây các tế bào lymphô T được “huấn luyện” và trở thành tế bào trưởng thành và chúng di chuyển tới vùng túy.
- + Vùng túy: chủ yếu tế bào lymphô T được hoàn thiện cấu trúc và chức năng, chúng sẽ di chuyển đến các cơ quan khác hoặc tự chết tại chỗ.

- Chức năng của tuyến úc là nơi biệt hóa, trưởng thành các tế bào lymphô T, huấn luyện các tế bào này có khả năng nhận diện kháng nguyên và đáp ứng miễn dịch.

### 3.4. Hạch lymphô

- Cấu trúc của hạch:

- + Trung tâm mầm (*germinal center*): tập trung tế bào lymphô B
- + Vùng cận vỏ (*paracortical area*) gồm các tế bào lymphô T từ tuyến úc di chuyển đến hạch.
- + Các xoang hạch chủ yếu là các đại thực bào có khả năng tiếp nhận kháng nguyên và chất lạ khác, chúng đóng vai trò trình diện kháng nguyên.
- + Vùng lưới gồm các sợi liên kết của các tế bào gai (*dendritic cell*), các tế bào này cũng có chức năng trình diện kháng nguyên.

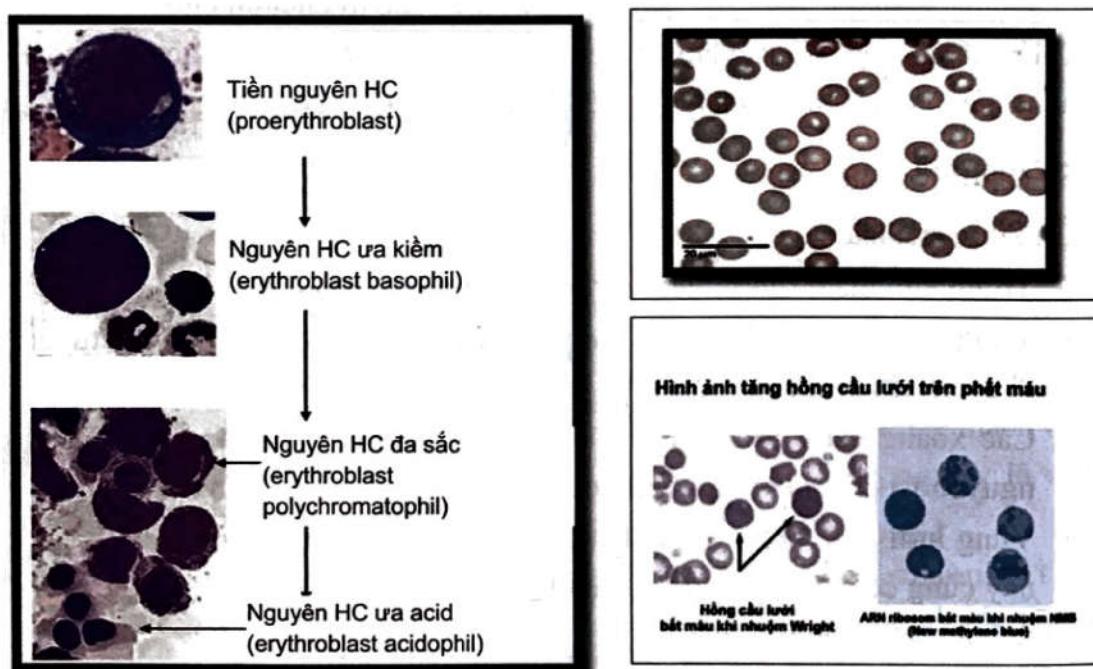
- Chức năng của hạch:

- + Tham gia tạo máu chủ yếu là tế bào lymphô.
- + Tham gia đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.
- + Tham gia phản ứng viêm.

## 4. DÒNG HỒNG CẦU

### 4.1. Các giai đoạn phát triển và trưởng thành của hệ hồng cầu

- Từ BFU-E là nhóm tế bào gốc định hướng dòng hồng cầu, dòng hồng cầu phát triển tiếp đến CFU-E sau đó biệt hóa rõ thành:
  - Tiền nguyên hồng cầu (*proerythroblast*);
  - Nguyên hồng cầu ura kiềm (*erythroblast basophil*), nhuộm xanh dương đậm;
  - Nguyên hồng cầu đa sắc (*erythroblast polychromatophil*), ở giai đoạn này nguyên hồng cầu bắt đầu tổng hợp hemoglobin nên khi nhuộm sẽ thấy màu hồng xen dần vào màu xanh;
  - Nguyên hồng cầu ura axit (*erythroblast acidophil*), ở giai đoạn này hồng cầu nhân đã tổng hợp hemoglobin gần đầy đủ nên nhuộm màu hồng đỏ gần ngang với hồng cầu trưởng thành. Giai đoạn *nguyên hồng cầu ura axit* là giai đoạn cuối cùng của hồng cầu nhân, còn nằm trong tủy xương trong tình huống bình thường. Trong một ít bệnh các hồng cầu nhân này có thể xuất hiện ở máu ngoại vi, có thể nhuộm thấy dưới kính hiển vi quang học: tiêu huyết cấp, mất máu cấp, thalassemia, lách to thể tủy, người bị cắt lách mắt...
  - Hồng cầu lưới: sau khi hồng cầu xuất nhân ra mắt, một ít sợi ADN còn sót lại có thể được nhuộm thấy, đó là giai đoạn hồng cầu lưới (*reticulocyte*).



Hình 1.4. Biệt hóa của dòng hồng cầu

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

Tổng thời gian cần để từ một proerythroblast biệt hóa đến hồng cầu lười, tổng hợp đủ được hemoglobin, là khoảng 7 ngày. Hồng cầu lười ở trong tuy khoảng 24 giờ, sau đó ra máu ngoại biên khoảng 24 giờ nữa thì mất hoàn toàn các vết tích của nhân (ADN) và biến thành hồng cầu trưởng thành. Thời gian tồn tại của hồng cầu lười như vậy tổng cộng khoảng 48 giờ.

### 4.2. Hình dạng và cấu trúc của hồng cầu

- Hồng cầu không nhân: có hình dạng đĩa lõm ở 2 mặt phẳng, với đường kính trung bình khoảng  $7-8\mu\text{m}$ , dày  $2\mu\text{m}$ , trung tâm  $1\mu\text{m}$ . Nhờ hình dạng này, hồng cầu tăng khả năng vận chuyển khí do tăng diện tích tiếp xúc, tăng tốc độ khuếch tán khí và dễ dàng biến dạng khi qua mao mạch.

- Cấu trúc hồng cầu bao gồm hai thành phần chính và được nghiên cứu tới nhiều nhất đó là màng hồng cầu và hemoglobin. Đây cũng là 2 thành phần quan trọng nhất của hồng cầu. Màng hồng cầu là yếu tố mang nhiều kháng nguyên nhóm máu và tạo nên sức bền của hồng cầu. Hemoglobin là thành phần có tác dụng trong việc vận chuyển oxy và  $\text{CO}_2$  trong máu.

**Màng hồng cầu:** Bề dày của màng hồng cầu vào khoảng  $10\text{nm}$ . Cấu trúc màng hồng cầu gồm 3 lớp:

#### 4.2.1. Lớp ngoài của màng hồng cầu

Có 3 thành phần chính của lớp ngoài hồng cầu là glycoprotein, glycolipid và axit sialic. Lớp này có nhiều lỗ nhỏ có đường kính khoảng  $3 - 4\text{\AA}$ . Màng hồng cầu có tác dụng đưa ra ngoài các phân tử axit sialic tích điện âm để giúp cho các hồng cầu không bị dính vào nhau.

#### 4.2.2. Lớp protein màng hồng cầu

**Protein xuyên màng (protein mặt ngoài màng):** bank 3 và glycophorin là thành phần chính.

- Protein band 3: chiếm 25% protein màng, do nhiễm sắc thể 17 với 911 axit amin, mỗi hồng cầu có khoảng 6 protein band 3, có quan hệ chặt chẽ với các protein bào tương (riêng trong) như spectrin, actin, ankyrin, Hb...

- Glycophorin: là protein xuyên màng, có 4 тип: A, B, C, D chiếm khoảng 2% tổng số protein màng. Glycophorin A, B, C thuộc lãnh địa của polypeptid, chứa đựng khoảng 131 (A); 72 (B); 128 (C) axit amin. Glycophorin – A, B được tổng hợp bởi gen nằm trên nhiễm sắc thể số 4, còn glycophorin – C được tổng hợp bởi gen trên nhiễm sắc thể số 2, bản chất là sialic axit giàu glycoprotein.

- Các protein mặt trong của hồng cầu: các protein này lát bề mặt phía trong hồng cầu, gồm có spectrin: có khoảng 200.000 copy, 260.000 dalton, gen mã hóa cho protein màng nằm trên nhiễm sắc thể số 1 (spectrin a) và số 14 (spectrin P). Actin: liên kết với spectrin, protein màng được mã hóa bởi gen nằm trên nhiễm sắc thể số 1, có khoảng 200.000 copy với 622 axit amin. Phức hợp liên kết giữa spectrin, actin, adducin và protein 4 – 1 khá chặt chẽ. Trong đó adducin là protein điều hòa calci gọi là calmodulin, protein này góp phần làm cho liên kết spectrin – actin càng thêm chặt chẽ.

Ankyrin (band 21) được tổng hợp bởi gen nằm trên nhiễm sắc thể số 8, dài 1879 axit amin. Ankyrin liên kết spectrin a với protein band 3 xuyên màng.

#### 4.2.3. Lớp lipid trên màng hồng cầu

Thành phần của lớp này bao gồm 65% phospholipid, 25% là cholesterol và 10% còn lại là glycolipid. Lớp lipid trên màng hồng cầu giúp giữ nguyên hình dạng của hồng cầu.

#### 4.2.4. Lớp trong cùng của màng hồng cầu

Lớp này bao gồm những sợi vi thể, những ống vi thể và những phân tử calmodulin, protein gắn hemoglobin. Các phân tử calmodulin ở trong lớp này có tác dụng điều hòa hoạt động của các enzyme ở màng.

#### 4.2.5. Yếu tố khác trên màng hồng cầu

- Ngoài ra, trên màng hồng cầu còn có các phân tử Glucose – 6 – phosphat dehydrogenase (G6PD), anhydrase carbonic và glutation reductase có vai trò đảm bảo tính bền vững và tính thẩm thấu của màng hồng cầu và sự trao đổi của các chất qua màng hồng cầu.

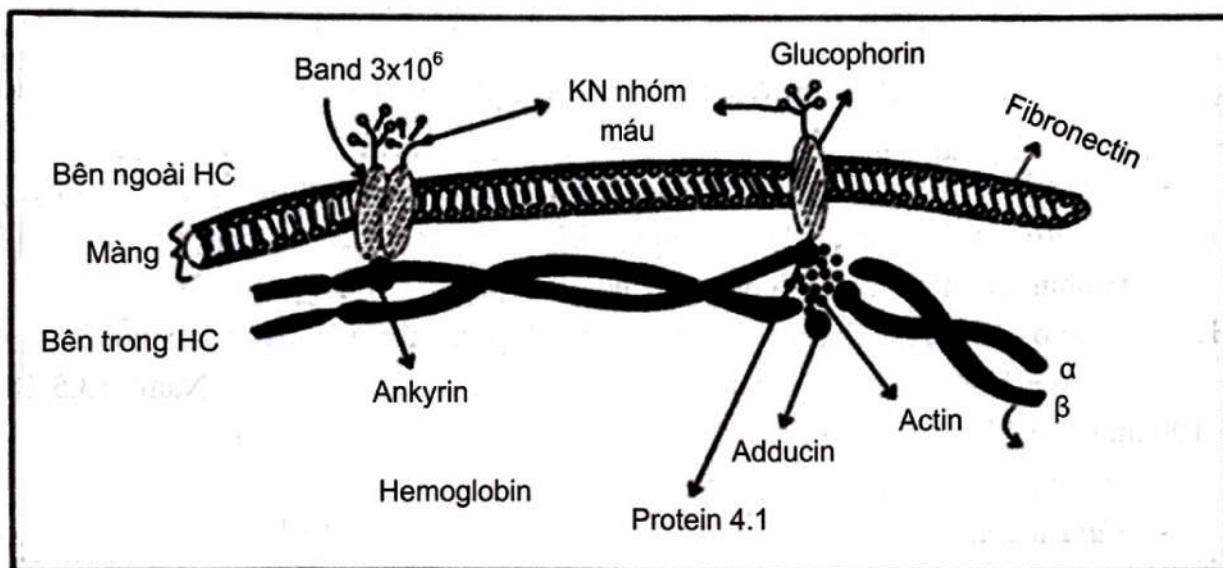
- Màng của tế bào hồng cầu là một màng bán thẩm đặc biệt, đó là màng lipoprotein có khả năng thẩm chọn lọc. Nó không cho các chất keo thẩm thấu qua (như là các protein, lipid). Các khí oxy, khí CO<sub>2</sub>, nước, glucose, ure, và các ion âm có thể thẩm qua được màng hồng cầu. Đối với các ion muối khoáng, tính thẩm của màng hồng cầu cũng có sự khác nhau và không đồng đều: các ion bao gồm H<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và một số ion hữu cơ khác có thể thẩm qua dễ dàng màng hồng cầu; ngược lại các ion K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> thẩm qua rất ít và chậm, hoặc không thẩm qua được (như Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>).

- Màng hồng cầu có vai trò sinh lý trong việc quyết định các nhóm máu ở người do trên màng hồng cầu có một số kháng nguyên A, B, và Rh<sup>+</sup>.

#### 4.2.6. Các kháng nguyên nhóm máu trên màng hồng cầu

Các kháng nguyên nhóm máu trên màng hồng cầu phần lớn thuộc nhóm carbohydrate. Tuy nhiên có thể chia 3 nhóm nhỏ:

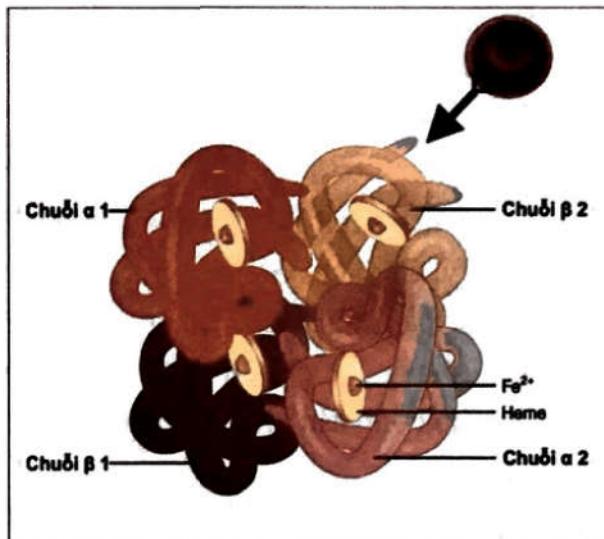
- Các kháng nguyên nhóm máu trên màng hồng cầu thuộc carbohydrate gồm có nhóm máu hệ ABO, hệ Lewis, p, I.
- Các kháng nguyên nhóm máu trên màng hồng cầu thuộc protein gồm có Rh, MNS, Kell, Kidd, Lutheran, Duffy, Gerbich, Gromr, Xg...
- Các kháng nguyên nhóm máu trên màng hồng cầu chưa rõ nguồn gốc: Dieg, Colton, Er. Hoạt động của màng hồng cầu cần sử dụng năng lượng do đó có khả năng tạo ra các gốc tự do gây tác hại cho hồng cầu khi bảo quản.



Hình 1.5. Cấu tạo màng hồng cầu

- + **Hemoglobin:** là một trong hai thành phần chính cấu tạo nên màng hồng cầu, nó còn được gọi dưới cái tên là huyết sắc tố. Cấu trúc của Hemoglobin là Chromoprotein gồm hai thành phần chính là nhân Heme và Globin.

#### 4.2.7. Cấu trúc phân tử của Hemoglobin trong màng hồng cầu



Hình 1.6. Cấu trúc của phân tử Hemoglobin

- Heme là một sắc tố đỏ. Mỗi Heme gồm một vòng Porphyrin và một ion  $\text{Fe}^{++}$  chính giữa. Vòng một phân tử Hemoglobin có bốn nhân Heme, chiếm 5%.
- Globin là một Protein gồm 4 chuỗi Polypeptid giống nhau từng đôi một. Hemoglobin ở người bình thường là Hemoglobin A gồm hai chuỗi  $\alpha$  và hai chuỗi  $\beta$ .
- **Nồng độ Hemoglobin trong máu** của người bình thường là: Nam: 13,5-18 g/100 ml (g%); Nữ: 12-16 g/100 ml (g%); Trẻ em: 14-20 g/100 ml (g%).

+ *Chức năng của Hemoglobin*

- **Vai trò của Hemoglobin trong vận chuyển khí**

+ *Vai trò của Hemoglobin trong việc vận chuyển khí oxy*

Hồng cầu vận chuyển khí oxy từ phổi đến các cơ quan và bộ phận trên cơ thể nhờ phản ứng sau:  $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$  (Oxyhemoglobin).

Trong đó khí oxy được gắn một cách lỏng lẻo với các ion  $\text{Fe}^{++}$ . Đây là phản ứng thuận nghịch, chiều phản ứng do phân áp của khí oxy quyết định. Trong phân tử Hemoglobin, oxy không bị ion hoá mà nó được vận chuyển dưới dạng phân tử  $\text{O}_2$ . Hemoglobin  $\text{O}_2$  có màu đỏ tươi đặc trưng của màu máu trong động mạch người.

*Trường hợp con người hít phải không khí nhiều CO (Carbon Monoxide),* Hemoglobin sẽ có tác dụng là kết hợp CO để tạo ra Carboxyhemoglobin theo phản ứng:  $\text{Hb} + \text{CO} \Rightarrow \text{HbCO}$ .

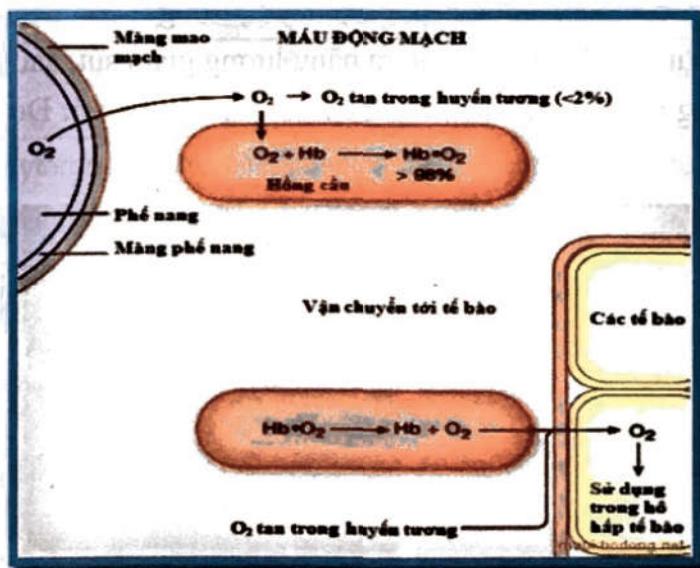
Ái lực của hemoglobin đối với CO gấp 210 lần đối với oxy, vì vậy một khi đã kết hợp với CO thì hemoglobin không còn khả năng vận chuyển oxy nữa. Dấu hiệu đầu tiên là da người bệnh chuyển màu đỏ sáng, bệnh nhân có thể rơi vào trạng thái kích thích, rồi buồn ngủ, sau đó hôn mê sâu và tử vong. Khí CO thường được sinh ra khi đốt

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

cháy nhiên liệu không hoàn toàn. Có thể phòng tránh và điều trị bệnh nhân trong trường hợp này bằng cách đưa bệnh nhân ra khỏi môi trường nhiều CO, đồng thời cho bệnh nhân thở oxy phân áp cao để tái tạo lại oxyhemoglobin. Nếu môi trường bị ô nhiễm thì lượng CO trong không khí sẽ cao hơn bình thường, do đó, người ta dùng chỉ số CO trong không khí để đo lường mức độ ô nhiễm. *Trường hợp máu tiếp xúc với những thuốc hoặc hóa chất có tính Oxy hoá, ion Fe<sup>++</sup> trong nhân Heme chuyển thành ion Fe<sup>+++</sup> và hemoglobin sẽ biến thành methemoglobin, lúc này nó không còn khả năng vận chuyển oxy nữa. Methemoglobin khi hiện diện trong máu nhiều sẽ gây triệu chứng xanh tím trên cơ thể người. Tình trạng này xảy ra khi bệnh nhân bị ngộ độc một số dẫn chất của Anilin, Sulfonamide, Phenacetin, Nitroglycerin, Nitrate trong thực phẩm ...*

### + Vai trò của hemoglobin trong việc vận chuyển khí carbonic

Chức năng của hemoglobin trong hồng cầu không chỉ là đưa oxy đến khắp nơi trên cơ thể mà còn vận chuyển CO<sub>2</sub> từ các cơ quan về phổi theo phản ứng sau:  $Hb + CO_2 \rightleftharpoons HbCO_2$  (Carbaminohemoglobin) CO<sub>2</sub> trên các bộ phận được gắn với nhóm NH<sub>2</sub> của Globin. Đây cũng là phản ứng thuận nghịch, chiều phản ứng do phân áp CO<sub>2</sub> quyết định. HbCO<sub>2</sub> có màu đỏ thẫm, đặc trưng cho màu máu của tĩnh mạch. Chỉ khoảng 20% CO<sub>2</sub> được vận chuyển dưới hình thức này, còn lại là do muối kiềm của huyết tương vận chuyển.



Hình 1.7. Vai trò của Hemoglobin trong vận chuyển khí

### 4.3. Chuyển hóa năng lượng của hồng cầu

Trong hồng cầu chứa rất nhiều protein, lớn nhất là hemoglobine do vậy áp thẩm keo (oncotic) cao hơn huyết tương rất nhiều làm cho nước có khuynh hướng di chuyển tự nhiên vào nội bào hồng cầu. Muối khoáng như natri ngoài máu cao hơn trong hồng

cầu nhiều natri sẽ chạy vào trong hồng cầu, kéo thêm một lượng nước theo vào; hồng cầu phải có năng lượng dưới dạng ATP, NADH và NADPH dạng khử, để duy trì hoạt động sinh lý, đồng thời bơm nước và natri ra ngoài, tránh bị trương nước to và vỡ.

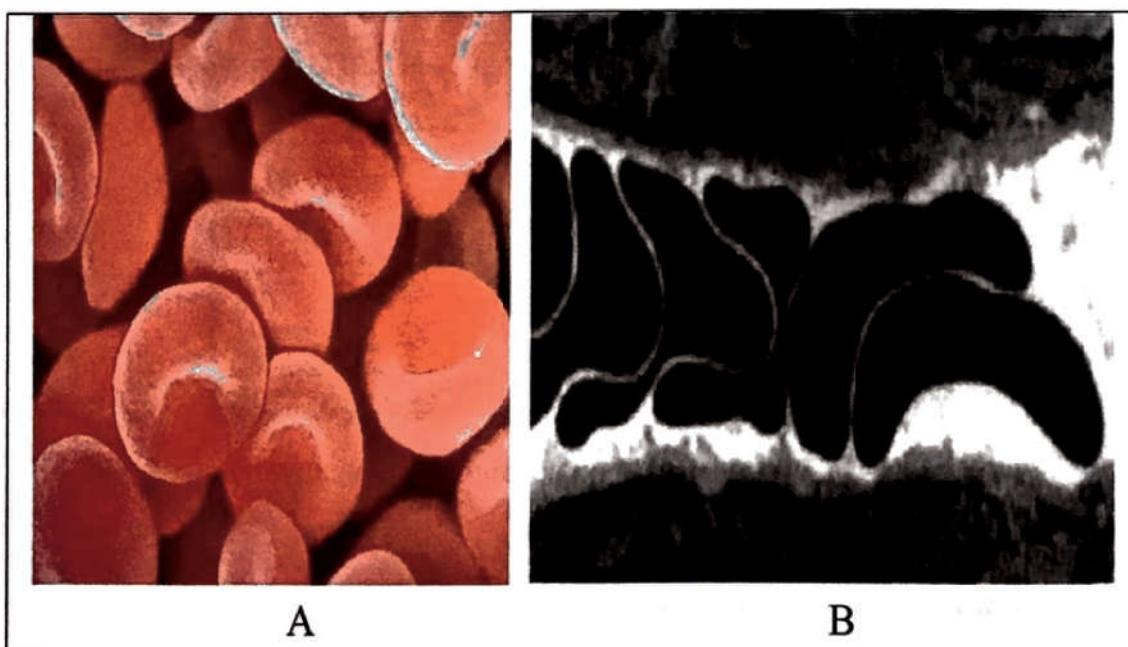
Có 2 chu trình năng lượng cơ bản trong HC:

- Chu trình Embden-Meyerhof yếm khí, chuyển hóa glucose (C6) cho ra 90% năng lượng cho hồng cầu. Enzym quan trọng cho chu trình này là pyruvate kinase (PK).
- Chu trình pentose, hiếu khí, chuyển hóa pentose (C5). Enzym quan trọng trong chu trình này là glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD). Mặc dù chu trình này cung cấp ít năng lượng hơn cho hồng cầu, nhưng nó rất quan trọng vì là con đường chuyển hóa duy nhất cho ra NADPH dạng khử cho tế bào hồng cầu.

Vì tính chất quan trọng đó nên ở người bệnh thiếu một trong 2 enzym trên, PK hay G6PD, hồng cầu sẽ thiếu các sản phẩm cho chuyển hóa oxy - hóa khử nên sẽ bị thiếu hụt năng lượng cần thiết cho các bơm chuyển natri và nước ra ngoài nên sẽ bị tiêu huyệt.

### 4.4. Đời sống hồng cầu

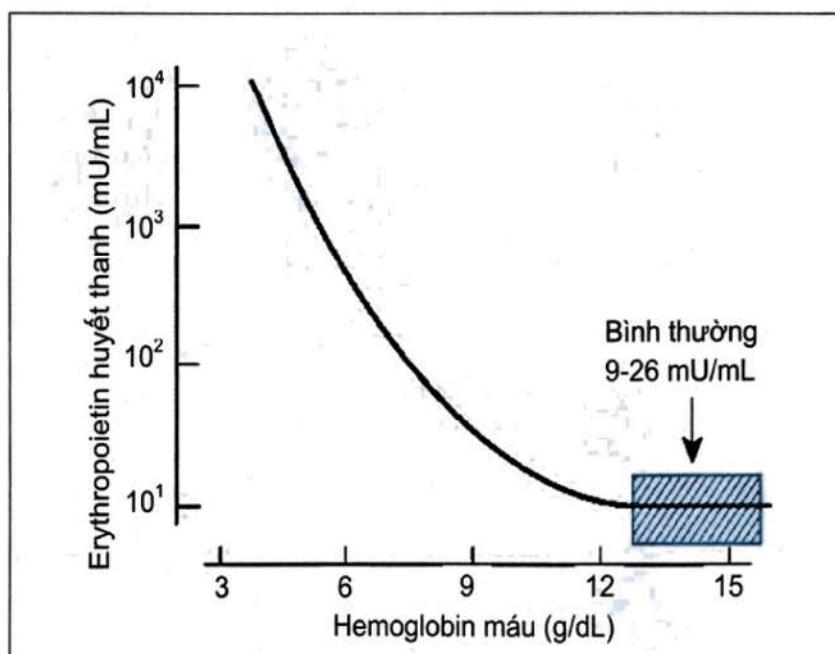
Bằng các kỹ thuật đánh dấu phóng xạ, đời sống trung bình của hồng cầu được tính ra khoảng 120 ngày. Do hồng cầu không có nhân nên không tổng hợp được thêm protein; vào cuối đời sống của hồng cầu, các enzym, trong 2 chu trình chuyển hóa năng lượng kể trên, hao hụt dần, hoạt động tạo ra năng lượng giảm sút, các bơm natri và nước không còn hoạt động có hiệu quả nên hồng cầu bị căng to và vỡ. Đó là hiện tượng tiêu huyệt sinh lý.



**Hình 1.8.** A: Ảnh chụp 3D hình thái hồng cầu; B: Ảnh chụp qua scan hình dạng HC co cong lại khi qua mao mạch

#### 4.5. Điều hòa sản xuất hồng cầu

Điều hòa tạo hồng cầu do nhiều yếu tố tác động lên, quan trọng nhất là oxy-máu. Nếu oxy-máu tăng cao thì lượng erythropoietin giảm, trái lại nếu oxy-máu giảm, như do thiếu máu, thì erythropoietin được tiết ra nhiều hơn để tăng tạo hồng cầu. Hiện tượng cảm ứng với nồng độ oxy-máu là nhờ một yếu tố chuyển ghi (*transcription*) HIF (*Hypoxia-Induced Factor*); yếu tố này gắn vào gen promoter của gen erythropoietin khi có hiện tượng thiếu oxy làm tăng sản xuất erythropoietin.



Hình 1.9. Erythropoietin huyết thanh tăng theo logarit ứng với mức độ thiếu máu

Erythropoietin (EPO) là một hormon chính trong điều hòa tạo hồng cầu do các nguyên bào sợi (*fibroblast*) gần các mao mạch quanh ống thận tiết ra, theo đó hiện tượng tạo hồng cầu được chia theo 2 giai đoạn theo khả năng đáp ứng với kích thích bởi erythropoietin:

- Giai đoạn trước BFU-E, không nhạy với erythropoietin.
- Giai đoạn từ BFU-E, chịu tác dụng kích thích của erythropoietin gây tăng phân bào.
- Tác dụng của Erythropoietin làm kích hoạt các tế bào tiền thân dòng hồng cầu, từ BFU-E trở đi, phân bào nhanh lên và biệt hóa nhanh tiếp tới proerythroblast. Ngoài ra, erythropoietin còn làm thúc nhanh quá trình tổng hợp hemoglobin trong các nguyên hồng cầu.
- Ngoài erythropoietin ra, có một số hormon khác cũng có vai trò gây tăng tạo hồng cầu. Androgen giúp tăng tổng hợp erythropoietin nên tham gia tăng tạo hồng cầu. Hormon tăng trưởng GH và hormon tuyến giáp cũng có vai trò tích cực tăng sản xuất hồng cầu; chính vì vậy, suy các hormon trên cũng gây ra thiếu máu.

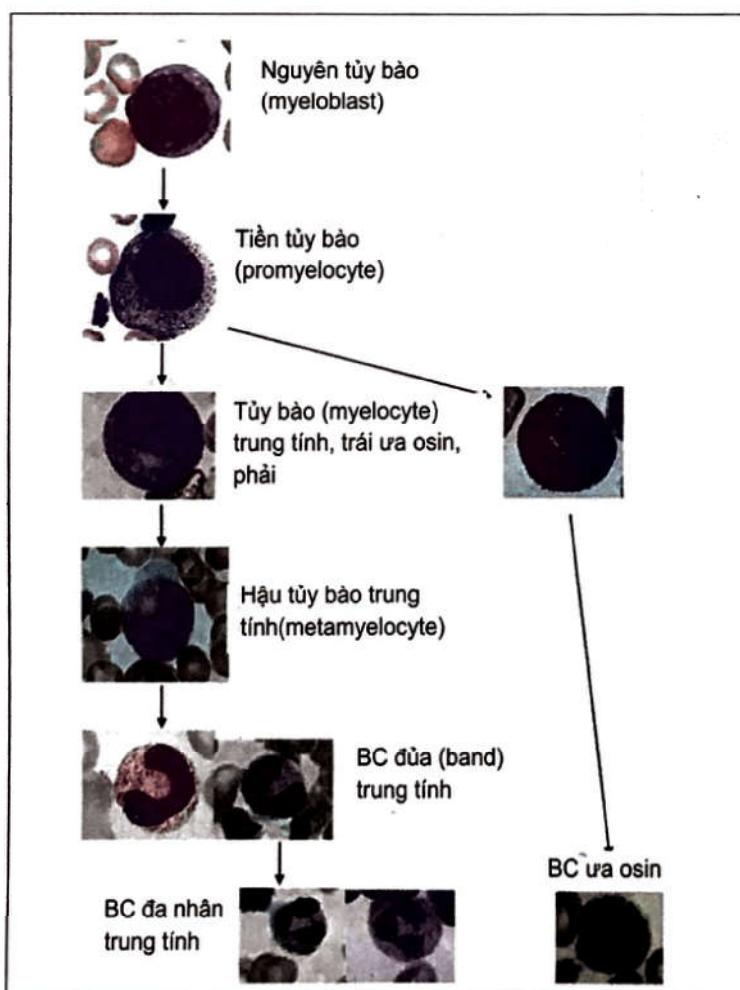
## 5. DÒNG BẠCH CẦU

Bạch cầu trong cơ thể giữ vai trò chống nhiễm trùng và miễn dịch bao gồm cả tế bào lẩn dịch thể.

### 5.1. Sự hình thành và phát triển bạch cầu hạt

Sau giai đoạn CFU-GM, tế bào tiền thân của nhóm GM (*granulocyte-monocyte*) tách đôi đi theo hai hướng riêng: dòng bạch cầu hạt và dòng bạch cầu đơn nhân.

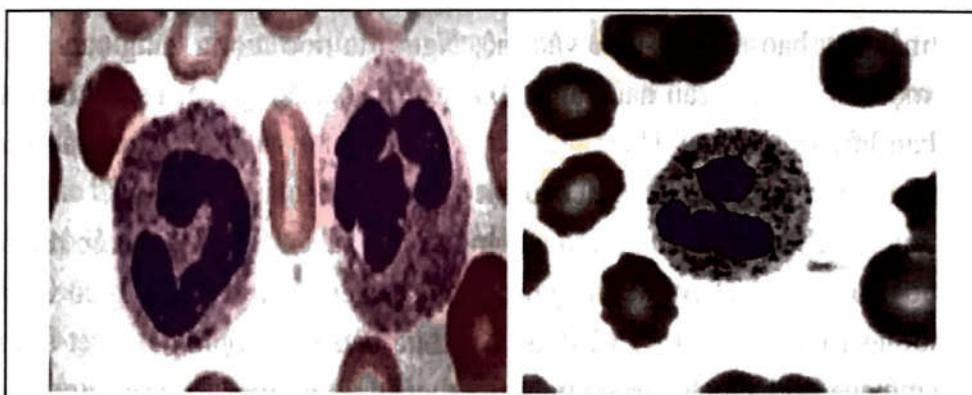
Dòng bạch cầu hạt tiến tới tạo nguyên tuy bào (*myeloblast*), rồi tiền tuy bào (*promyelocyte*), rồi tuy bào (*myelocyte*). Đến giai đoạn này, các tuy bào biệt hóa rõ và mang hạt đặc trưng của bạch cầu hạt hoặc trung tính, hoặc ưa eosin, hoặc ưa kiềm, và giữ nguyên đặc trưng ấy đến cuối hành trình biệt hóa. Ở giai đoạn cuối này, nhân của chúng thắt lại thành nhiều múi nên được đặt tên là bạch cầu đa nhân; danh pháp này gây hiểu lầm là chúng có nhiều nhân, thực ra chỉ có một nhân chia làm nhiều múi.



**Hình 1.10.** Hành trình biệt hóa tạo bạch cầu dòng hạt, bạch cầu ưa kiềm (*basophil*) cũng theo hành trình tương tự; kích thước bạch cầu qua các giai đoạn cũng thay đổi nhiều (so với hồng cầu làm mốc)

## 5.2. Bạch cầu hạt đa nhân trung tính (*neutrophil*)

Ở người bình thường, đây là loại bạch cầu chiếm số lượng nhiều nhất và giữ vai trò chống nhiễm trùng quan trọng nhất. Phân tích hóa tế bào cho thấy tế bào chất bạch cầu hạt trung tính chứa nhiều lysozyme, phosphatase kiềm và peroxydase nhờ đó có khả năng thực bào rất mạnh.



Hình 1.11. Bạch cầu đũa (*band form*) và đa nhân trung tính

Điều hòa sản xuất bạch cầu trung tính được điều khiển bởi nhiều cytokine khác nhau, quan trọng nhất là GM-CSF, G-CSF, IL-3 (hay multi-CSF), và stem cell factor (SCF, hay c-kit ligand). Bản thân các cytokine trên cũng do các hiện tượng viêm, nhiễm, stress... tác động để được lymphô T và tế bào mô đệm stroma tiết ra. GM-CSF và G-CSF có thể làm tăng phân bào tạo bạch cầu hạt lên gấp 3 lần, và G-CSF ở liều phổ thông 5-8 mcg/Kg làm rút ngắn thời gian biệt hóa từ myelocyte – bạch cầu hạt trung tính từ 4-5 ngày xuống còn 1 ngày.

Ước tính mỗi ngày có khoảng  $0,85 - 1,6 \times 10^9/\text{Kg}$  (cân nặng) bạch cầu hạt trung tính được sinh ra. Tổng khối bạch cầu hạt trung tính nằm ở 3 ngăn: tủy, máu và mô.

Trong tủy xương: sau khi được sinh thành, bạch cầu hạt trung tính lưu lại trong tủy từ 0-120 giờ, nghĩa là có thể ở trong tủy nhiều ngày. Nhưng nếu có nhu cầu huy động khẩn cấp thí dụ như có nhiễm trùng nặng, bạch cầu hạt trung tính có thể rời tủy để vào máu ngay lập tức.

Trong máu ngoại biên: bạch cầu hạt trung tính được phân thành 2 nhóm, khoảng  $\frac{1}{2}$  lưu thông theo dòng tuần hoàn, gọi là bể lưu chuyển (*circulating pool*),  $\frac{1}{2}$  còn lại nằm lát dọc theo nội mạc thành mạch máu nhỏ và mao quản phế nang, gọi là bể nằm viền (*marginated pool*). Bạch cầu của 2 nhóm ấy có thể luân phiên đổi chỗ cho nhau. Số bạch cầu nằm dọc thành mạch có thể rời ra và đi vào lưu thông trong các trường hợp vận động mạnh, nhiễm trùng, đau đớn, stress, có adrenaline và/hoặc cortisone tiết ra. Thời gian bạch cầu hạt trung tính lưu lại trong máu không lâu, chúng đi xuyên mạch (*diapedesis*) và vào mô; một khi đã vào mô, chúng không trở ngược ra máu nữa. Số

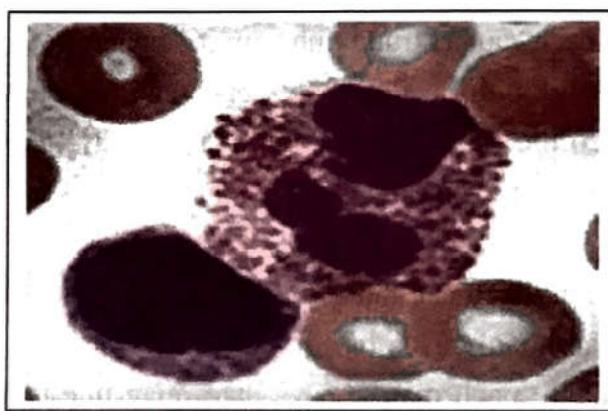
bạch cầu rời máu, vào mô, không lệ thuộc vào thời gian “thâm niêm” chúng lưu hành trong máu. Một bạch cầu mới xuất ra khỏi tủy có thể tiến vào mô ngay lập tức nếu vùng lân cận chúng có xâm nhập vi khuẩn hay vật thể lạ; mô xung quanh vật thể lạ xâm nhập hay bản thân vi khuẩn tiết ra một số hóa chất trung gian làm thu hút bạch cầu, nên bạch cầu sẽ tiến đến ngay, đó là hiện tượng hóa hướng động (*chimiotaxis*). Do bạch cầu mới hay cũ đều có khả năng đi vào mô như nhau, nên không phân định được một bạch cầu trong máu sau bao nhiêu lâu sẽ vào mô. Người ta ước lượng bằng cách đánh dấu phóng xạ một nhóm bạch cầu hạt trung tính và theo dõi động thái của chúng thì thấy thời gian bán hủy (*half-time*)  $T_{1/2} = 6,7$  giờ; ước lượng từ điều này cho thấy thời gian trung bình lưu lại trong máu của bạch cầu hạt trung tính khoảng nửa ngày.

Trong mô: bạch cầu hạt trung tính vào mô sẽ di chuyển theo kiểu amib (*amoeboid*) sau khi thực bào vi khuẩn hay vật thể lạ bạch cầu sẽ chết, hoặc nếu không có việc gì làm sẽ chết chương trình (*apoptosis*) và được đại thực bào (*macrophage*) quét sạch. Thời gian trong mô của bạch cầu hạt trung tính vào khoảng 24-48 giờ.

### 5.3. Bạch cầu đa nhân ưa eosin (*eosinophil*)

Con đường sản sinh bạch cầu ái toan (ưa eosin) tương tự như của bạch cầu hạt trung tính, nhưng số lượng thấp hơn rõ. Bạch cầu ưa eosin có kích thước tương tự như bạch cầu hạt trung tính nhưng nhân thường chỉ có 2 múi thay vì 3-4 múi như bạch cầu hạt trung tính. Tế bào chất của chúng mang một loại hạt tinh thể đặc biệt hình cầu ăn màu eosin, chứa lysozyme như của bạch cầu hạt trung tính.

Bạch cầu ưa eosin cũng di chuyển và thực bào được như bạch cầu hạt trung tính, chúng đi vào mô rất sớm, nhất là nếu có hiện tượng viêm, cũng bị thu hút theo cơ chế hóa hướng động.



Hình 1.12. Bạch cầu đa nhân ưa eosin

Chức năng của bạch cầu ưa eosin không rõ lắm, chỉ biết chúng tiến nhanh đến các vùng viêm và thực bào các phức hợp kháng nguyên - kháng thể; chúng mang một thụ thể có ái lực mạnh với IgE và tổng hợp ra nhiều cytokin tiền-viêm. Chúng được tăng

sinh trong các trường hợp nhiễm ký sinh trùng và có chức năng tiêu hủy kén một số KST sau khi kháng thể bám lên, điều này làm bạch cầu ura eosin cũng bị chết theo làm phóng xuất các enzym bên trong bạch cầu ra môi trường mô xung quanh làm hư hại mô và làm viêm nhiều lên thêm.

Đời sống và thời gian lưu hành của bạch cầu ura eosin trong máu không được xác định rõ lắm, chỉ được ước lượng là rất ngắn. Do trữ lượng bạch cầu ura eosin rất thấp, nên trong giai đoạn đầu của nhu cầu huy động bạch cầu ura eosin các bạch cầu ura eosin di chuyển vào mô gần hết do vậy số bạch cầu ura eosin đếm được sẽ gần như không còn; chỉ sau một thời gian, như nhiễm ký sinh trùng kéo dài, tuy xương tăng sinh tạo bạch cầu ura eosin thì lúc bấy giờ mới thấy tăng bạch cầu ura eosin ngoạn mục.

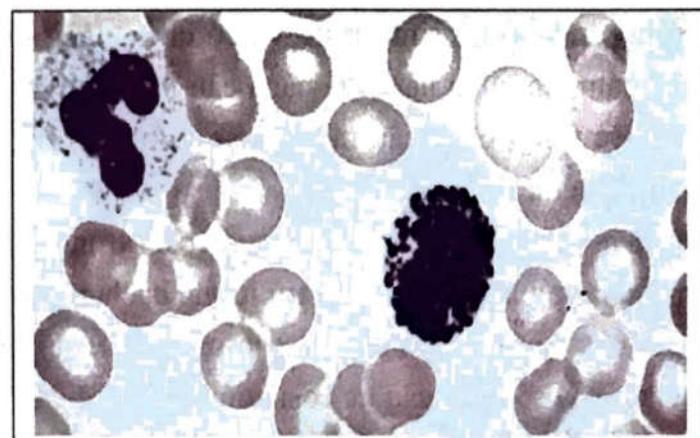
Yếu tố điều hòa sản xuất chính của dòng bạch cầu ura eosin là IL-5, cytokine do lymphô T sản xuất ra, thúc đẩy quá trình biệt hóa, phân bào và trưởng thành ra bạch cầu ura eosin. Ngoài ra, GM-CSF và IL-3 cũng gây tăng sản dòng bạch cầu ura eosin.

Số lượng bạch cầu ura eosin: số lượng bạch cầu ura eosin thấp, thậm chí bằng không (*zéro*), không có ý nghĩa bệnh lý. Trái lại, bạch cầu ura eosin tăng cao là một dấu hiệu bệnh thực thể; được định nghĩa là tăng bạch cầu ura eosin khi số bạch cầu ura eosin vượt cao hơn 0,5G/L:

- Các bệnh dị ứng: eczema, hen suyễn, dị ứng thuốc...
- Các bệnh da gây ngứa, viêm nút quanh động mạch.
- Nhiễm ký sinh trùng, đặc biệt là giun: giun đũa, giun kim, hội chứng Loeffler, giun chỉ, giun móc, sán chó-mèo (*Toxocara*), sán heo-bò (*Taenia*)...
- Một số bệnh ác tính: Hodgkin, lymphoma, K gan-buồng trứng-phổi...
- Hội chứng tăng sinh tủy dòng ura eosin.

### 5.4. Bạch cầu đa nhân ura kiềm (*basophil*)

Về hình thái, bạch cầu đa nhân ura kiềm có hình dạng và kích thước tương tự như bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đa nhân ura eosin, nhưng tế bào chất nhuộm màu khác hơn rất nhiều. Các hạt của bạch cầu đa nhân ura kiềm nhuộm xanh đen khi dùng thuốc nhuộm Giemsa, MGG, Wright hay H&E; nhuộm ra màu đỏ nếu dùng phẩm Toluidine. Do nhuộm màu trùng với nhân, nên khi nhìn trên phết lam máu hay tủy, thấy có tế bào nhuộm hạt dày màu xanh đen, phủ đầy tế bào, khó phân định được hình dạng nhân, thì đó là bạch cầu ura kiềm.



Hình 1.13. Bạch cầu đa nhân trung tính (trái) và ưa kiềm (phải)

Bạch cầu đa nhân ưa kiềm chứa nhiều histamin, leukotriene và heparine, mang một thụ thể có ái lực cao với IgE; chúng di chuyển nhanh vào mô khi có hiện tượng viêm. Chức năng BC đa nhân ưa kiềm không được biết sáng tỏ, chỉ biết chúng có vai trò trong hiện tượng viêm, kể cả trường hợp mạn tính, và viêm tại chỗ do nhiễm giun; chúng phóng thích leukotriene và hiệu chỉnh miễn dịch qua việc phóng xuất IL-4 và IL-13.

Số lượng bạch cầu đa nhân ưa kiềm: tương tự như trường hợp bạch cầu ưa eosin, số lượng bạch cầu đa nhân ưa kiềm thấp hay ngay cả bằng không (*zéro*) không có ý nghĩa bệnh lý. Trái lại bạch cầu đa nhân ưa kiềm tăng cao hơn 0,1G/L phải đặt thành chẩn đoán:

- Hội chứng tăng sinh tuy bạch cầu đa nhân ưa kiềm.
- Tăng quá cao lipid máu.
- Nhược giáp.

### 5.5. Tế bào bón (*mast cell*)

Tế bào bón (*mast cell, mastocyte*) là một bạch cầu tương cận với bạch cầu đa nhân ưa kiềm (*basophil*) về hình thái lẫn thành phần tế bào chất. Hai loại tế bào này có điểm chung là bắt nguồn từ tế bào gốc ở tuy xương, nhưng bạch cầu đa nhân ưa kiềm và tế bào bón có điểm dị biệt về biệt hóa và động học:

- Bạch cầu đa nhân ưa kiềm trưởng thành hoàn toàn trong tuy xương xong mới xuất ra máu ngoại vi, sau đó di chuyển vào mô; trong khi tế bào bón rời tuy xương khi chưa biệt hóa trưởng thành hoàn chỉnh, chỉ tiếp tục quy trình trưởng thành sau khi đến các mô. Đời sống của bạch cầu đa nhân ưa kiềm chỉ vài ngày như các bạch cầu hạt khác, trong khi tế bào bón có đời sống dài hơn, nhiều tuần hay nhiều tháng.

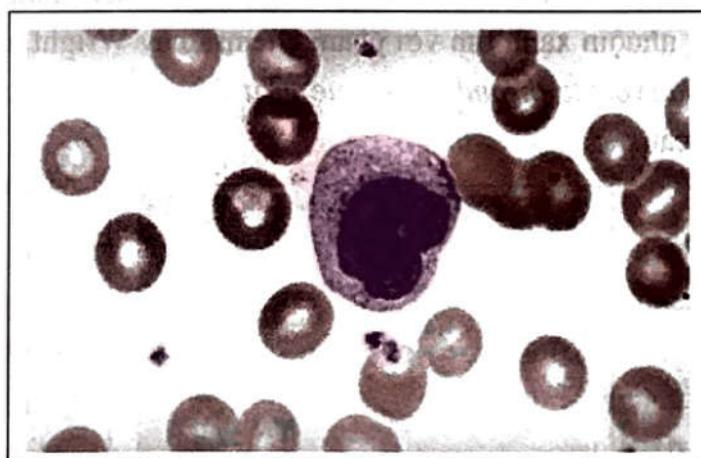
- Các bạch cầu đa nhân ưa kiềm di chuyển trong máu và vào sâu trong các mô, trong khi các tế bào bón nằm ở các mô vùng rìa các nơi tiếp giáp với môi trường bên ngoài như lớp thượng bì, vòng theo mạch máu, dây thần kinh, phế nang.

Trong tế bào chất của tế bào bón chứa nhiều hóa chất trung gian như histamine, serotonin,... điều này giải thích vai trò của tế bào bón trong quá trình dị ứng và viêm. Thực vậy, bề mặt màng tế bào của tế bào bón có rất nhiều thụ thể của IgE; khi có hiện tượng phản ứng viêm, phản vệ,... IgE kết định lên thụ thể trên màng tế bào của tế bào bón gây phóng thích histamine và các hóa chất trung gian khác trong quá trình viêm, dị ứng,...

### 5.6. Bạch cầu đơn nhân (*monocyte*)

Bạch cầu đơn nhân là loại tế bào lớn nhất ở máu ngoại vi, kích thước 18-20  $\mu\text{m}$ , nhân lớn, có khắc (nhưng không phải chia mũi như bạch cầu đa nhân); tế bào chất có hạt bắt màu xanh da trời azur (*azurophil*). Hóa tế bào cho thấy chất liệu tế bào chất, trái với bạch cầu đa nhân trung tính, mang ít hoạt tính phosphatase kiềm và peroxydase, nhưng nhiều hoạt tính esterase.

Xuất xứ: Bạch cầu đơn nhân có cùng xuất phát như bạch cầu hạt trung tính, từ CFU-GM tách thành 2 hướng, thành tiền thân bạch cầu dòng hạt, và tiền thân dòng đơn nhân (*monocyte*). Cũng chính vì cùng gốc như vậy mà bạch cầu đơn nhân có chức năng tương tự như bạch cầu hạt trung tính. Chúng được biệt hóa từ monoblast rất nhanh, chỉ cần khoảng 48 giờ, và rời khỏi tủy xương sớm, tồn tại trong máu dài hơn bạch cầu hạt trung tính,  $T_{1/2}$  đến 2-3 ngày.



Hình 1.14. Bạch cầu đơn nhân (*monocyte*)

Chức năng: tương tự như bạch cầu hạt trung tính, chúng có khả năng thực bào nhờ các thể lysosom chứa hoạt chất gần giống như bạch cầu hạt trung tính. Sau khi vào mô, một nhóm bạch cầu đơn nhân thành đại thực bào, tồn tại nhiều tháng, có khả năng thực bào vi khuẩn rất mạnh, một nhóm khác thành tế bào nhánh (*dendritic*) làm nhiệm vụ dọn dẹp các cặn bã, các tế bào già và tham gia công đoạn đầu của hành trình đáp ứng miễn dịch là trình dien các kháng nguyên lạ lên lymphô T.

Điều hòa sản xuất bạch cầu đơn nhân là nhờ GM-CSF, IL-3 và M-CSF (đặc hiệu hơn). Việc phân định để biệt hóa thành đại thực bào hay tế bào nhánh thì không được biết rõ.

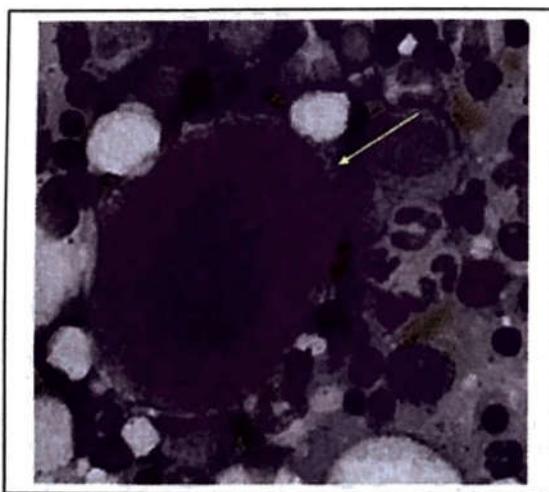
Số lượng: số lượng bạch cầu đơn nhân thấp không có ý nghĩa gì quan trọng. Trái lại số BC đơn nhân tăng cao là dấu hiệu đáng lưu ý. Được định nghĩa là tăng bạch cầu đơn nhân khi số đếm tuyệt đối bạch cầu đơn nhân vượt ngưỡng 1G/L, có thể gấp trong các trường hợp:

- Nhiễm trùng, nhiễm virus.
- Phản ứng viêm.
- Phản ứng phục hồi sau giai đoạn suy tủy của điều trị hóa chất.
- Bệnh ác tính dòng đơn nhân hay bạch huyết mạn dòng tủy - đơn nhân (CMML).

## 6. DÒNG TIỀU CẦU

Sau khi hình thành, CFU-GEMM tách thành CFU-GM tạo hệ BC dòng hạt, CFU-G, và dòng đơn nhân CFU-Mo, một nhánh thành tế bào tiền thân dòng HC, BFU-E, nhánh cuối cùng là CFU-Mk thành tế bào tiền thân dòng mẫu tiêu cầu *megakaryoblast*.

Trong tủy, nguyên mẫu tiêu cầu tích lũy chất liệu di truyền theo phương thức nội phân bào (*endomitose*) từ 2N lên 4N ... 32N và 64N trong tế bào chất, song song theo đó là tế bào chất phình lớn kích thước lên. Đến khoảng 32N, mẫu tiêu cầu chứa rất nhiều hạt bên trong, nhuộm xanh tím với phẩm Giemsa hay Wright, đó là mẫu tiêu cầu sinh tiểu cầu (*megakaryocyte thrombocytogene*). Từ thời điểm này, chúng có thể vỡ ra phóng xuất các tiểu cầu.



**Hình 1.15.** Mẫu tiêu cầu trong tủy  
(so sánh với kích thước các bạch cầu và hồng cầu chung quanh)

Các tiểu cầu do vậy, thực chất là các mảnh vụn từ tế bào chất của mẫu tiêu cầu, kích thước khoảng  $3\mu\text{m}$  (1/3 đường kính hồng cầu) dày  $1\mu\text{m}$ . Do là phần vỡ ra của tế

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

bào chất nên kích thước chúng không hoàn toàn đều nhau. Chúng chạy rời nhau và cách xa các thành mạch, không bao giờ bám vào. Tiểu cầu là loại tế bào không nhân, chứa rất nhiều chất tiết phục vụ cho hoạt động cầm máu đông máu.

Sự sinh tiểu cầu (*thrombopoiesis*) được điều hòa bởi thrombopoietine (TPO). Tương tự như erythropoietine, TPO cũng do gan và thận sản xuất ra. Hoạt động điều hòa sản xuất tiểu cầu chính là theo số thụ thể Mpl của tiểu cầu, tức là chính số lượng của tiểu cầu; khi số thụ thể Mpl hụt xuống sẽ kích hoạt sản xuất ra TPO. Một số yếu tố tăng trưởng khác cũng có vai trò tăng tạo tiểu cầu như IL-3, IL-6 nhưng mức độ thấp hơn.

Số lượng tiểu cầu bình thường dao động khoảng 150G - 450G/L. Được định nghĩa là giảm tiểu cầu nếu số đếm tiểu cầu < 150G/L, và tăng tiểu cầu nếu > 500G/L.

Người ta dùng kỹ thuật đánh dấu phóng xạ với technetium hay indium để tính thời gian sống và nơi chết của tiểu cầu. Thời gian sống trung bình của tiểu cầu khoảng 7-10 ngày; sau thời gian tuần hoàn, tiểu cầu sẽ bị hủy ở gan là lách.

Thăm dò tạo tiểu cầu: tuy đồ và sinh thiết tuy giúp ước lượng số mẫu tiểu cầu. Bình thường số mẫu tiểu cầu là khoảng 1/10000 tế bào tuy. Tuy nhiên do số mẫu tiểu cầu phân bố không đồng đều trên mặt lâm nên khó có thể đếm chính xác. Chỉ có thể ước lượng phóng chừng, bằng 2 kỹ thuật trên, là có mẫu tiểu cầu, có nhiều hay ít.

Chức năng chính của tiểu cầu là tham gia quá trình cầm máu. Ngoài ra, chúng có vai trò trong đáp ứng viêm bằng cách hoạt hóa các yếu tố hóa hướng động và bằng cách tiết các amin co mạch. Chúng cũng có khả năng thực bào các hạt từ nhỏ và vi khuẩn.

## 7. SINH LYMPHÔ VÀ MÔ LYMPHÔ

### 7.1. Cơ quan lymphô

Cơ quan miễn dịch của cơ thể được hình thành, phát triển và điều hòa không giống như các tế bào dòng tuy. Các hạch lymphô xuất hiện rất sớm vào tuần thứ 5 của phôi, tế bào lymphô xuất hiện ở lách vào tuần thứ 6 của phôi.

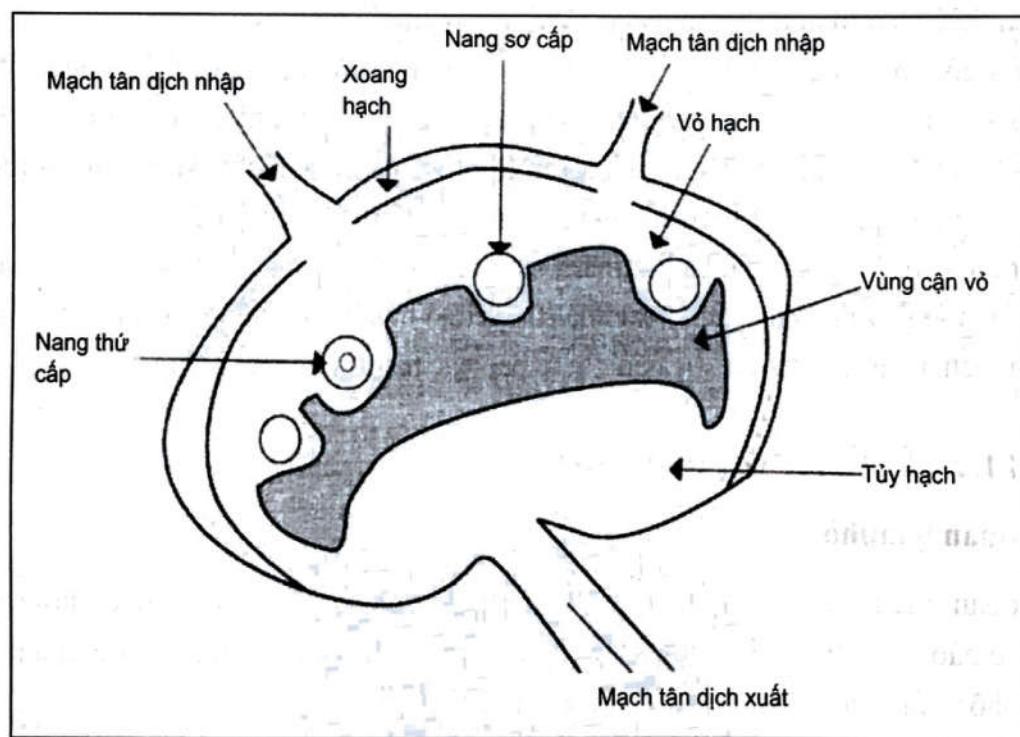
Tế bào gốc đa năng sau khi tiến đến giai đoạn phân định dòng tuy hay dòng lymphô sẽ rẽ đôi, một nhánh tạo các tế bào gốc dòng tuy (bạch cầu hạt, bạch cầu đơn nhân, hồng cầu, tiểu cầu), nhánh còn lại đi theo hướng tạo tế bào gốc dòng lymphô, biệt hóa thành lymphô B, lymphô T và NK. Tất cả sau đó di chuyển vào máu, thâm nhập vào các mô; trừ nhu mô não, tất cả các mô đều có lymphô hiện diện, và tất nhiên lymphô trở lại tuy xương rất nhiều và đến các cơ quan lymphô để được biệt hóa chín mùi ở đó, thí dụ lymphô B sẽ tiếp tục biệt hóa đến tương bào (*plasma cell*), các tế bào tiền-T đến tuyến úc sẽ biệt hóa hoàn thiện thành lymphô T.

Mô lymphô được chia là hai nhóm: cơ quan lymphô trung tâm và cơ quan lymphô ngoại biên.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- Cơ quan lymphô trung tâm: tuyến úc và tuy xương. Tuyến úc là cơ quan lymphô duy nhất không có cấu trúc nang, xuất hiện rất sớm, vào tuần thứ 6 của phôi, sau sinh thì nhỏ lại dần, đến tuổi dậy thì thì thu nhỏ tối thiểu. Tuyến úc chia làm nhiều mui, phần vỏ chứa 85% tế bào úc non (*thymocyte*) lymphô T mang dấu án CD4 và CD8; phần tuy chứa ít tế bào úc hơn, nhưng đều là tế bào lymphô T trưởng thành mang CD3 và CD4 hoặc CD8. Các tế bào lymphô trên sau đó trở ra máu và di chuyển đến các cơ quan lymphô ngoại biên và trở lại tuy xương.

- Cơ quan lymphô ngoại biên: cơ quan lymphô ngoại biên gồm hạch, amygdale, lách, mảng Peyer ở màng ruột, mảng lymphô dọc theo thành mạch máu, dọc theo dây phế quản phế nang, dọc theo ống và tuyến tiết sữa, và ở mô dưới da .... Mô lymphô ở thành ruột, ruột thừa, dạ dày và amygdale được xếp là nhóm MALT (mô lymphô kết hợp với niêm mạc, *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*).



Hình 1.16. Sơ đồ hạch lymphô

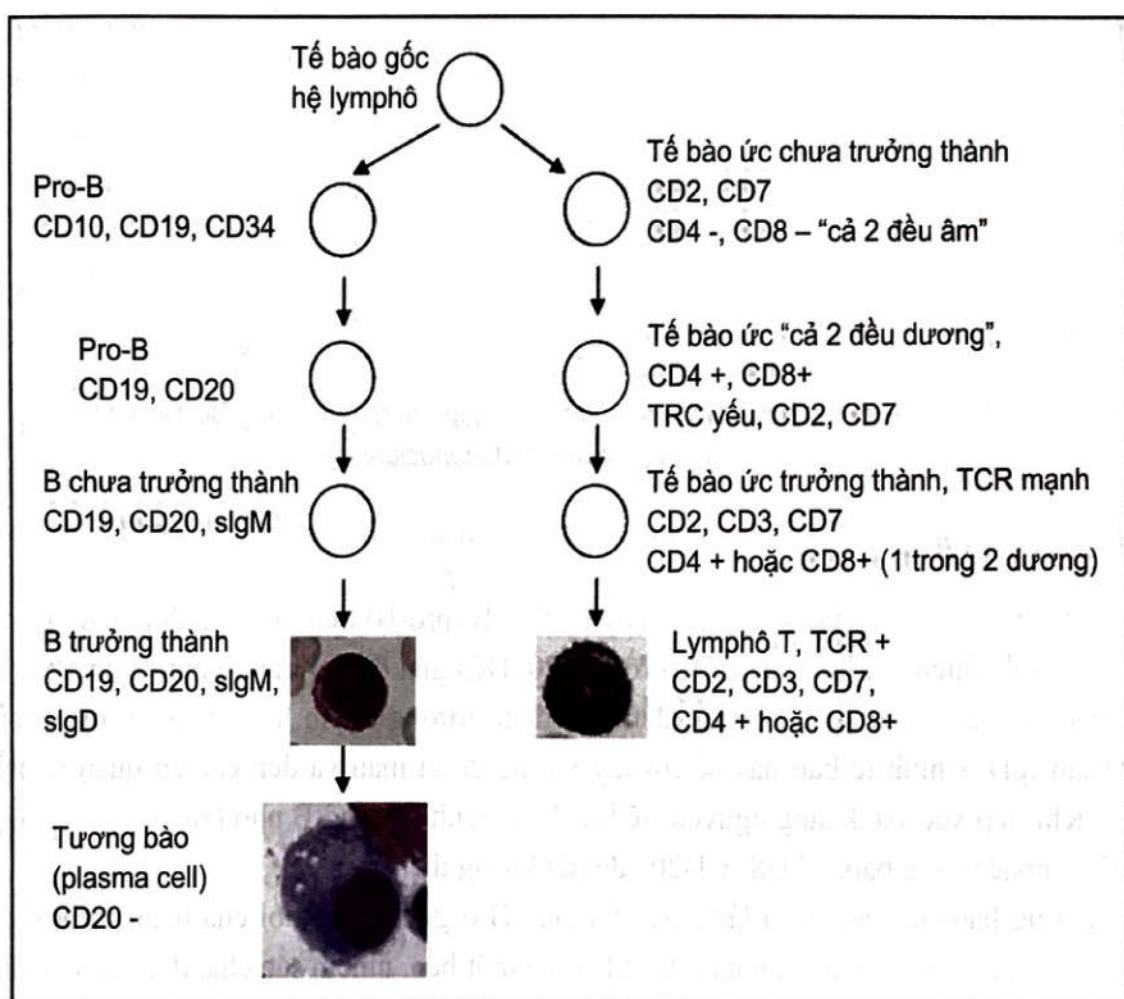
Hạch là một trong các cơ quan lymphô chính: không kể màng bao bên ngoài (*capsule*) thì hạch có 3 khu vực: vùng vỏ (*cortex*), cận vỏ (*paracortex*) và vùng tuy (*medulla*).

- Vùng vỏ chứa nang gồm 2 loại, nang sơ cấp (*primary*) và nang thứ cấp (*secondary*).
  - + Nang sơ cấp chứa lymphô B ở trạng thái tĩnh, ở yên không hoạt động, nang thứ cấp thực ra là nang sơ cấp bị kích hoạt do một kháng nguyên lạ xâm nhập

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

gây phản ứng miễn dịch hình thành lymphô B nhớ (*memory*) ghi nhớ đặc điểm kháng nguyên đã từng tiếp xúc, và tương bào, nơi sản xuất kháng thể tương ứng với kháng nguyên.

- Vùng cận vỏ chứa lymphô T và tế bào nhánh (*dendritic*), cơ quan trình diện kháng nguyên lên lymphô B.
- Vùng tủy hạch không chứa tế bào gì đáng quan tâm.



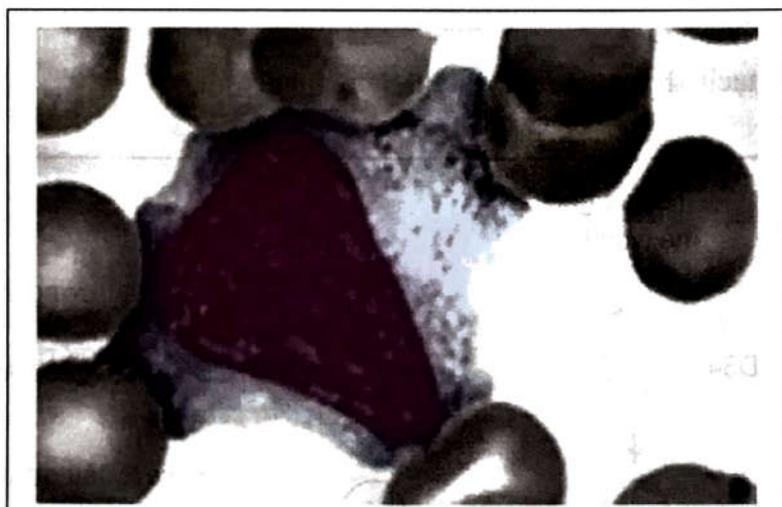
Hình 1.17. Biệt hóa của dòng lymphô và trình tự xuất hiện các dấu ấn đặc trưng

### 7.2. Tế bào lymphô

Tế bào lymphô trong máu vào khoảng 1-4,5G/L và trong các cơ quan lymphô. Vượt ngưỡng 5G/L được định nghĩa là có tăng lymphô (*lymphocytosis*).

- Về hình thái học, trong máu ngoại vi có 2 loại lymphô, lymphô nhỏ, kích thước 8-10 $\mu$ m, và lymphô lớn, kích thước 11-12 $\mu$ m; tuy nhiên, phân định về hình thái này không có ý nghĩa thực tiễn, vì tế bào lymphô trưởng thành, cả lymphô B lẫn lymphô T, không có khác biệt gì nhau về mô tả tế bào học.

Trong các mô, lymphô khi bị kích thích sẽ chuyển dạng thành nguyên bào lymphô miễn dịch (*immunoblast*), tế bào có kích thước to hẳn lên, tế bào chất rộng nhuộm kiềm đậm.



**Hình 1.18.** Nguyên bào miễn dịch (*immunoblast*) gặp trong bệnh Tăng BC Đơn nhân Nhiễm khuẩn (*Infectious Mononucleosis*)

### 7.2.1. Lymphô B

Các tế bào gốc lymphô sẽ biệt hóa thành tiền B (pro-B) tiếp theo thành tế bào trước B (pre-B) thể hiện lần lượt các CD19 rồi CD20. Đến giai đoạn lymphô non (*immature*), lymphô sẽ mang một IgM bề mặt, đến giai đoạn trưởng thành hoàn toàn sẽ mang cả IgM lẫn IgD. Chính tế bào này sẽ rời tuy xương để ra máu và đến các cơ quan ngoại biên. Khi tiếp xúc với kháng nguyên, sẽ biệt hóa thành lymphô B nhớ (*memory*), CD38<sup>-</sup> CD20<sup>+</sup>, hoặc tương bào, CD38<sup>+</sup> CD20<sup>-</sup>, để tiết kháng thể.

Tương bào (*plasma cell*) là tế bào lymphô B ở giai đoạn cuối của hành trình biệt hóa; kích thước lớn, nhân tròn nằm lệch hẳn về một bên, nhiễm sắc chất đậm xếp thành bó hình nan hoa bánh xe, tế bào chất kiềm có không bào mang tất cả các đặc điểm của tế bào tiết (*secretory*). Chúng tiết ra các *immunoglobulin*.

### 7.2.2. Lymphô T

Các tế bào tiền thân của lymphô T di chuyển đến tuyến ức và biệt hóa thành lymphô T trưởng thành, trên bề mặt có một thụ thể đặc hiệu kháng nguyên, thụ thể T. Có 2 thể loại: một thể loại đa số (90-95%) bao gồm các chuỗi α và β, và 1 thể loại thiểu số có các chuỗi γ và δ. Các Tαβ lại có 2 dân số: dân số CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD8-, chiếm 2/3 các lymphô T, và dân số CD3<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup>, 1/3 các lymphô T. Dân số CD4<sup>+</sup> nhận diện các kháng nguyên kết hợp phân tử HLA class II; dân số CD8+ phản ứng với các kháng

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

nguyên kết hợp HLA class I, nhóm này bao gồm các tế bào T độc tế bào (*cytotoxic*). Nhóm CD4<sup>+</sup> liên hợp với lymphô B để sản xuất kháng thể.

### 7.2.3. Lymphô NK (*natural killer*)

Tế bào giết tự nhiên NK là loại lymphô thứ ba, có hình thái chủ yếu là tế bào lymphô lớn có hạt, nhuộm xanh azurophil CD3<sup>-</sup> CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>, có khả năng tiết một số cytokines và hiệu lực độc tế bào trên các tế bào ung bướu và các tế bào bị nhiễm virus; hiệu lực này xảy ra tự nhiên trên các tế bào có thể hiện HLA class I và các tế bào có phủ kháng thể vì CD16 là thụ thể của mảnh Fc của IgG

Hoạt động của tế bào NK được điều hòa bởi tác dụng đối nghịch nhau của các thụ thể hoạt hóa (*activating*) và thụ thể ức chế (*inhibitory receptors*).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:95-104.
2. Christensen RD. Hematopoiesis in the fetus and neonate. *Pediatr Res* 1989;26:531-535.
3. Porter Pharr P, Ogawa M. *Pluripotent stem cells*. In: Golde DW, Takaku F, eds. *Hematopoietic stem cells*. New York: Marcel Dekker, 1985.
4. Robinson WA, Mangalik A. The kinetics and regulation of granulopoiesis. *Semin Hematol* 1975;12:7-25.
5. Weiss L, ed. *The blood cells and hematopoietic tissues*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Elsevier, 1984.
6. Williams Hematology, 8<sup>th</sup> ed., 2010
7. Wintrobe Hematology, 12<sup>th</sup> ed., 2009

## CÂU HỎI LUỢNG GIÁ

Câu 1: Hồng cầu là những tế bào vận chuyển oxy hiệu quả. Trong những đặc điểm sau đây, yếu tố chính nào đóng góp vào công suất vận chuyển oxy đáng kể ?

- A. Các tế bào hồng cầu thiếu ty thể
- B. Các tế bào hồng cầu không phân chia
- C. Các tế bào hồng cầu là những đĩa lõm 2 mặt
- D. Các tế bào hồng cầu chứa myoglobin
- E. Do màng hồng cầu mềm mại

Câu 2: Sau khi ly tâm, các thành phần máu đã được phân tách ra, thành phần của máu có chức năng miễn dịch ?

- A. Huyết tương
- B. Lớp Buffy coat
- C. Lớp hồng cầu
- D. Hematocrit
- E. Không có lớp nào cả

Câu 3: Chu trình chuyển hóa năng lượng của hồng cầu, **chọn câu đúng:**

- A. Chu trình Embden-Meyerhof yếm khí, chuyển hóa glucose và enzyme quan trọng là pyruvate kinase
- B. Chu trình Embden-Meyerhof yếm khí, chuyển hóa glucose và enzyme quan trọng là Glucose-6-phosphat dehydrogenase
- C. Chu trình pentose, hiếu khí, chuyển hóa pentose, và enzyme quan trọng là Glucose-6-phosphat dehydrogenase
- D. Chu trình pentose, hiếu khí, chuyển hóa pentose, và enzyme quan trọng là pyruvate kinase
- E. Câu a và c đúng

Câu 4: Đặc điểm của bạch cầu đa nhân ưa eosin, **chọn câu đúng:**

- A. Thường có 3-4 múi như bạch cầu đa nhân trung tính
- B. Tế bào chất có hạt tinh thể hình cầu bắt màu eosin
- C. Yếu tố điều hòa sản xuất chính là Interleukin 5
- D. Câu b và c đúng
- E. Tất cả đều đúng

## Tổng quan về máu, sự tạo máu và các dòng tế bào máu

Câu 5: Đặc điểm bạch cầu đa nhân trung tính, **chọn câu sai:**

- A. Tế bào chất chứa nhiều lysozyme, phosphat kiềm và peroxydase
- B. Được điều hòa tăng sinh bởi GM-CSF; G-CSF; IL3 và SCF
- C. Trong máu ngoại biên, tất cả các bạch cầu đa nhân trung tính đều lưu thông theo dòng tuần hoàn
- D. Trong mô bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển theo kiểu amib
- E. Sau khi sinh ra bạch cầu đa nhân trung tính có thể lưu lại trong tủy xương nhiều ngày

Câu 6: Đặc điểm của tế bào bón, **chọn câu đúng:**

- A. Có điểm tương đồng bạch cầu ura kiềm
- B. Được biệt hóa từ tế bào gốc của tủy xương
- C. Trong tế bào chất có chứa nhiều chất trung gian như histamine, serotonin
- D. Bề mặt có nhiều thụ thể IgE
- E. Tất cả đều đúng

Câu 7: Đặc điểm của dòng tiêu cầu, **chọn câu sai:**

- A. Nguyên mẫu tiêu cầu tích lũy chất liệu di truyền theo phương thức nội phân bào
- B. Mẫu tiêu cầu chứa nhiều hạt, nhuộm xanh tím với giemsa
- C. Tiêu cầu trưởng thành là những mảnh vụn từ tế bào chất của mẫu tiêu cầu
- D. Sự sinh tiêu cầu được điều hòa chính bởi IL6
- E. Bình thường số lượng mẫu tiêu cầu khoảng 1/10.000 tế bào tủy

Câu 8: Cơ quan bạch huyết nào đóng vai trò là nơi tế bào lymphocytes T trở thành tế bào T miễn dịch?

- A. Tuyến úc
- B. Tuyến giáp
- C. Lách
- D. Hạch dưới lưỡi
- E. Gan

Câu 9: Tại sao tiêu cầu không hình thành nút chặn TC tại các mạch máu không bị hư hỏng?

- A. Tiêu cầu không hình thành nút chặn cho đến khi mạch máu bị hư hỏng
- B. Các tiêu cầu chỉ tiếp xúc với các sợi collagen và yếu tố von Willebrand làm cho chúng trở nên dính và hình thành nút chặn TC
- C. Nút TC hình thành, nhưng sẽ được loại bỏ bởi đại thực bào

## HUYỆT HỌC CƠ SỞ

- D. Tiêu cầu không hình thành được nút chặn, chỉ có mẫu tiêu cầu có khả năng tạo nút chặn
- E. Do thiếu yếu tố co tiêu cầu

Đáp án: 1C, 2A, 3E, 4D, 5C, 6E, 7D, 8A, 9B.

# PHẦN HAI. DÒNG HỒNG CẦU

## Chương II. SINH LÝ HỒNG CẦU

PGS.TS.BS. Mai Phương Thảo

### MỤC TIÊU

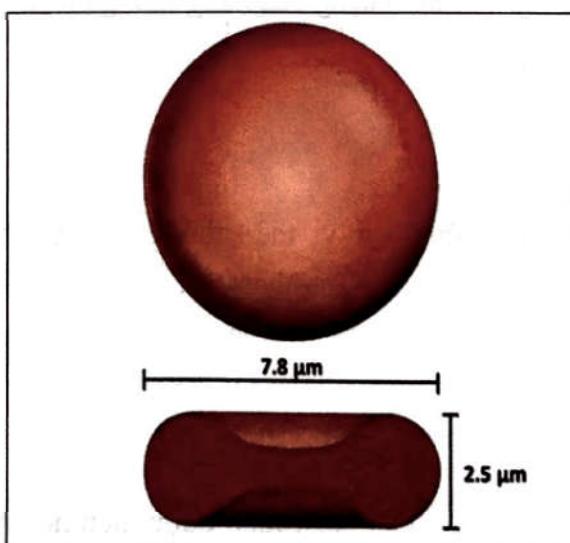
Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được đặc điểm hình dạng, cấu trúc của hồng cầu.
2. Nêu được số lượng hồng cầu ở người Việt Nam bình thường theo giới, lứa tuổi và giải thích được các yếu tố ảnh hưởng đến số lượng hồng cầu.
3. Phân tích bốn chức năng của hồng cầu.
4. Giải thích sự điều hòa sản sinh hồng cầu và sự tạo thành hồng cầu.
5. Trình bày sự bảo quản hồng cầu để truyền máu.

### 1. ĐẶC ĐIỂM HÌNH DẠNG, CẤU TRÚC VÀ SỐ LƯỢNG HỒNG CẦU

#### 1.1. Hình dạng

Hồng cầu (*red blood cell, erythrocyte*) chiếm khoảng 95% tổng số tế bào máu. Hồng cầu trưởng thành là những tế bào không nhân, hình đĩa, lõm hai mặt (**Hình 2.1**). Đường kính của hồng cầu từ 7-8  $\mu\text{m}$ . Chiều dày tế bào ở trung tâm là 1  $\mu\text{m}$  và ở ngoại vi là 2-3  $\mu\text{m}$ .



**Hình 2.1. Hình dạng hồng cầu**

Với cấu trúc hình đĩa lõm hai mặt giúp cho khả năng vận chuyển khí của hồng cầu được thuận lợi hơn nhờ việc:

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- Làm tăng diện tích tiếp xúc của hồng cầu lên 30% so với hồng cầu hình cầu với tổng diện tích tiếp xúc của hồng cầu trong cơ thể là  $3.000\text{m}^2$ .
- Làm tăng tốc độ khuếch tán khí.
- Làm hồng cầu có thể biến dạng dễ dàng khi đi qua các mao mạch có đường kính nhỏ.

### 1.2. Đặc điểm cấu trúc

Hồng cầu có cấu trúc màng bán thấm bao quanh. Màng hồng cầu không cho chất keo thấm qua (protein, lipid); đối với các ion muối khoáng, tính thấm của màng cũng không đồng đều: các ion  $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  và một số anion hữu cơ thấm qua dễ dàng, các ion  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  thấm qua rất ít và chậm, hoặc không qua được ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ).

Hồng cầu không thay đổi hình dạng khi đặt trong dung dịch đẳng trương (tương ứng với dung dịch  $\text{NaCl } 9\%$ ). Trong dung dịch ưu trương, nước trong hồng cầu thấm ra ngoài, làm hồng cầu teo lại. Trong dung dịch nhược trương, nước từ ngoài thấm vào hồng cầu làm nó trương to lên và cuối cùng vỡ ra gây tan huyết.

Màng hồng cầu gồm ba lớp: lớp ngoài, lớp lipid, lớp trong cùng.

**1.2.1. Lớp ngoài** là glycoprotein, glycolipid và axit sialic, có nhiều lỗ nhỏ (khoảng 100.000 lỗ), đường kính mỗi lỗ ~ 3-4 amstrong. Trong trường hợp số lỗ tăng (hồng cầu lưỡi liềm), hoạt động trao đổi chất của hồng cầu tăng, làm mất nhiều năng lượng nên hồng cầu dễ bị bể. Màng hồng cầu đưa ra ngoài các phân tử axit sialic tích điện âm, vì vậy, các hồng cầu không dính vào nhau.

**1.2.2. Lớp lipid** làm giữ nguyên hình dạng của hồng cầu, gồm có:

- Phospholipid chiếm 65%
- Cholesterol: 25%
- Glycolipid: 10%

**1.2.3. Lớp trong cùng** là những sợi vi thể, những ống vi thể và những phân tử calmodulin, protein gắn hemoglobin. Các phân tử calmodulin điều hòa hoạt động các enzym ở màng hồng cầu. Ngoài ra, trong hồng cầu còn có men G6PD (glucose 6-phosphate-dehydrogenase), carbonic anhydrase (CA).

### 1.3. Số lượng hồng cầu

Số lượng hồng cầu trong hệ tuần hoàn luôn được điều hòa một cách thích hợp để cung cấp đủ lượng oxy cho mô. Bất kỳ nguyên nhân nào gây nên sự giảm lượng oxy chuyên chở đến mô đều làm tăng sự sản xuất hồng cầu. Những người sống lâu nơi phân áp oxy trong không khí thấp (ở vùng núi cao) thì số lượng hồng cầu tăng.

Số lượng hồng cầu phụ thuộc vào mức độ hoạt động của mỗi người: số lượng hồng cầu hạ thấp khi ngủ và tăng lên khi làm việc nhiều, lao động nặng.

Số lượng hồng cầu phụ thuộc vào lứa tuổi: hồng cầu ở trẻ sơ sinh khoảng từ 5 - 7 triệu/mm<sup>3</sup> máu, nhưng trong vòng một - hai tuần lễ đầu sau khi sanh, một số lượng lớn hồng cầu bị tiêu hủy gây ra chứng vàng da tán huyết sinh lý. Sau vài tháng thì số lượng hồng cầu xấp xỉ như ở người lớn.

Số lượng hồng cầu phụ thuộc vào sự bài tiết erythropoietin vì erythropoietin tác động lên tủy xương, làm tủy xương tăng sản xuất hồng cầu. Ở người bình thường khoảng 80 – 90% erythropoietin do thận sản xuất, phần còn lại do gan sản xuất. Sự tổng hợp erythropoietin chịu ảnh hưởng của hormon sinh dục nam. Testosteron kích thích sự sản xuất erythropoietin. Đó cũng là một trong những lý do làm cho số lượng hồng cầu, nồng độ Hb và hematocrit của nam cao hơn nữ. Sự sản xuất erythropoietin giảm trong bệnh suy thận hoặc các bệnh viêm nhiễm cấp tính hoặc mạn tính.

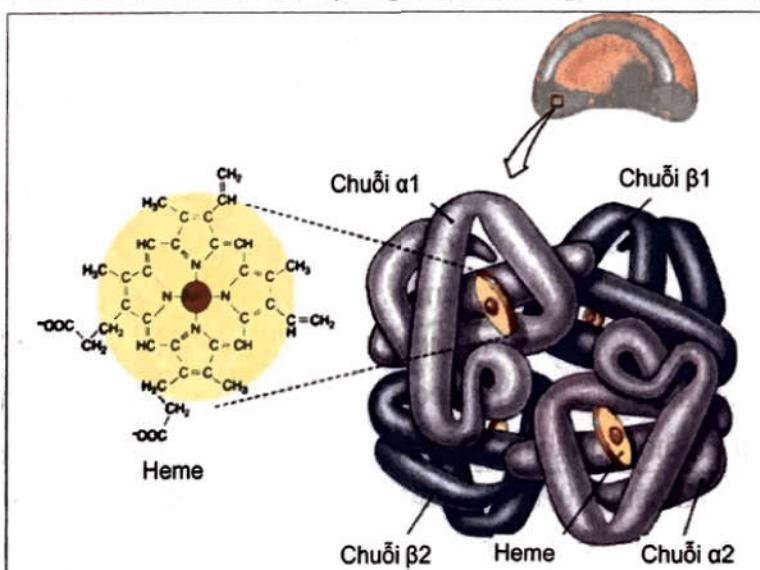
## 2. CHỨC NĂNG HỒNG CẦU

### 2.1. Chức năng hô hấp

#### 2.1.1. Sự thành lập hemoglobin

Sự tổng hợp Hb bắt đầu từ cuối giai đoạn tiền nguyên hồng cầu, tiếp tục cho đến tận cùng giai đoạn hồng cầu lười.

Hemoglobin có phân tử lượng 68.000 dalton, có khả năng chuyên chở chất khí. Hemoglobin gồm hai thành phần là globin và hem. Phân tử hemoglobin ở người trưởng thành là HbA gồm 2 chuỗi α và 2 chuỗi β – globin kết hợp với hem (**Hình 2.2**).



**Hình 2.2.** Cấu trúc của hemoglobin

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### 2.1.2. *Chức năng hô hấp của hemoglobin*

#### \* *Hemoglobin vận chuyển oxy từ phổi đến các mô*

Hb gắn với O<sub>2</sub> tạo thành oxyhemoglobin (HbO<sub>2</sub>). Hb gắn oxy có màu đỏ tươi, trong khi Hb không gắn với oxy có màu đỏ sẫm hơn. Oxy được gắn với Fe<sup>++</sup> trong thành phần hem. Hb chịu trách nhiệm chuyên chở khoảng 98,5% tổng lượng oxy trong máu. Khoảng 1,5% oxy ở trong huyết tương dưới dạng hòa tan.

Một phân tử Hb có thể gắn với bốn phân tử O<sub>2</sub>. Sự gắn với một phân tử O<sub>2</sub> đầu tiên vào Hb làm tăng ái lực của Hb với phân tử O<sub>2</sub> tiếp theo.

Đây là phản ứng gắn oxy vào nguyên tử Fe<sup>++</sup> chứ không phải là phản ứng oxy hóa, nên sắt vẫn có hóa trị 2 (Fe<sup>+</sup>). Vì một phân tử Hb gắn tối đa 4 phân tử O<sub>2</sub> nên 1 gam Hb gắn được 1,34 mL O<sub>2</sub>. Như vậy, trung bình 100 mL máu, có 13 - 16g Hb, gắn được tối đa ~ 20 mL O<sub>2</sub>.

Sự tạo thành và phân ly oxyhemoglobin xảy ra rất nhanh ở hồng cầu, tùy thuộc vào phân áp oxy. Khi hồng cầu đến phổi, O<sub>2</sub> từ phổi sẽ di chuyển và kết hợp với Hb. Khi đến mô nơi có nồng độ oxy thấp hơn ở máu, O<sub>2</sub> sẽ rời khỏi Hb vào huyết tương, rồi vào mô. Trong kết hợp này, O<sub>2</sub> vẫn ở dạng phân tử, mô dễ hấp thu.

Trong trường hợp máu tiếp xúc với nhiều loại thuốc khác nhau, và nhiều tác nhân oxy hóa khác nhau, ion Fe<sup>++</sup> trở thành ion Fe<sup>+++</sup>, khi đó Hb sẽ chuyển thành methemoglobin (metHb) không có khả năng vận chuyển O<sub>2</sub> nữa.

Các yếu tố ảnh hưởng lên ái lực của Hb và O<sub>2</sub>: (1) nhiệt độ tăng làm Hb giảm ái lực đối với O<sub>2</sub>, Hb giao O<sub>2</sub> cho mô dễ dàng hơn; (2) pH giảm làm Hb giảm ái lực đối với O<sub>2</sub> (ví dụ khi CO<sub>2</sub> trong mô tăng); (3) chất 2,3-DPG (2,3-diphospho glycerate) có nhiều trong hồng cầu làm tăng sự nhả O<sub>2</sub> từ HbO<sub>2</sub> (2,3-DPG hồng cầu tăng khi lên vùng cao, tăng O<sub>2</sub> giao cho mô; 2,3-DPG cũng tăng khi hoạt động); (4) hợp chất phosphate thải ra lúc hoạt động làm giảm ái lực với O<sub>2</sub>; (5) phân áp CO<sub>2</sub> tăng làm tăng phân ly HbO<sub>2</sub>.

#### \* *Hemoglobin vận chuyển carbon đioxít (CO<sub>2</sub>)*

Khoảng 20% CO<sub>2</sub> trong máu được kết hợp với Hb để tạo thành carbaminohemoglobin. CO<sub>2</sub> kết hợp vào Hb qua các nhóm amin (NH<sub>2</sub>) của globin. Đây là phản ứng thuận nghịch, còn gọi là phản ứng carbamin.

Phản ứng thuận nghịch này xảy ra theo chiều nào tùy thuộc vào phân áp CO<sub>2</sub>. Ở các mô, phân áp CO<sub>2</sub> cao, phản ứng xảy ra theo chiều thuận. Ngược lại, ở phổi, HbCO<sub>2</sub> sẽ phân ly và CO<sub>2</sub> được thải ra khỏi cơ thể qua các động tác hô hấp (CO<sub>2</sub> được vận chuyển đến phổi rồi thải qua hơi thở). Khoảng 70% CO<sub>2</sub> được vận chuyển trong máu dưới dạng bicacbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Nhờ có enzyme carbonic anhydrase, được tìm thấy chủ yếu ở bên trong hồng cầu, xúc tác phản ứng biến đổi carbon đioxit và nước thành ion hydro và ion bicacbonat.

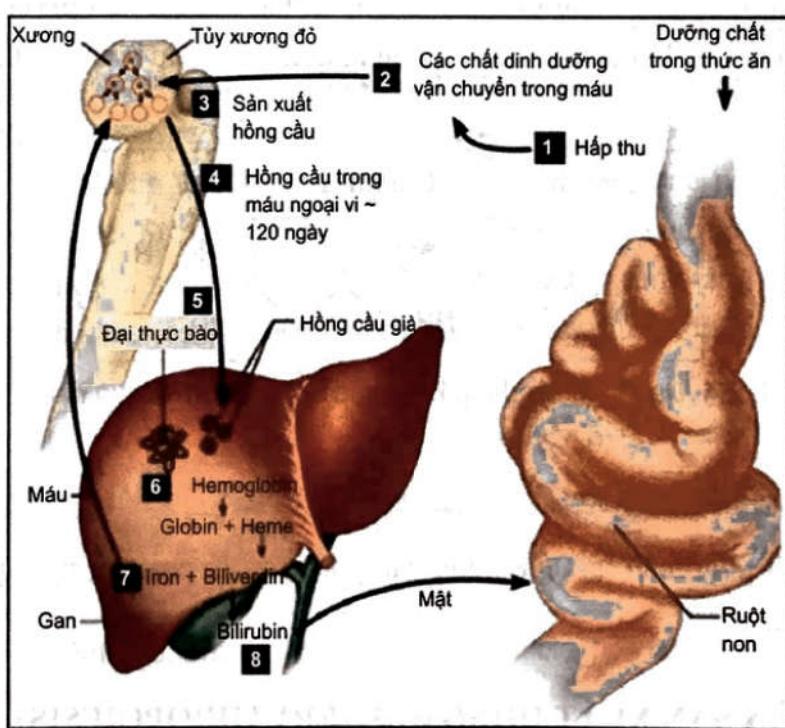
23% lượng CO<sub>2</sub> trong máu được vận chuyển dưới dạng kết hợp với Hb hoặc các protein khác có trong máu, 7% CO<sub>2</sub> còn lại tồn tại dưới dạng hòa tan trong huyết tương.

\* *Hemoglobin kết hợp với CO (oxit cacbon hay cacbon monoxit)*

CO là một chất khí được tạo ra do sự đốt cháy không hoàn toàn của các hợp chất hydrocarbon. CO gắn với sắt trong phân tử Hb để tạo thành carboxyhemoglobin với ái lực cao gấp 210 lần so với phản ứng gắn với O<sub>2</sub>, làm cho phân tử Hb không còn khả năng kết hợp với O<sub>2</sub> nữa. HbCO là một hợp chất rất bền vững và không vận chuyển được oxy, gây tình trạng ngạt bên trong, với các triệu chứng nôn, đau đầu, mất ý thức và có thể dẫn đến tử vong nếu tiếp xúc với CO lâu. Một lượng lớn oxy có thể làm phân ly HbCO, vì vậy muốn trị ngộ độc CO, người ta cho thở một hỗn hợp khí có 95% O<sub>2</sub> và 5% CO<sub>2</sub> (để kích thích hô hấp).

### 2.1.3. Sự thoái biến hemoglobin

Đời sống trung bình của hồng cầu trong máu ngoại vi khoảng 120 ngày ở nam và 110 ngày ở nữ. Các tế bào hồng cầu ở trong máu tuần hoàn không có nhân, nhưng có chứa những chất men cần thiết cho sự dị hóa glucose hay những chất khác và sử dụng oxy. Hệ thống chuyển hóa này ở hồng cầu càng già càng trở nên ít hoạt động hơn. Màng hồng cầu khi già trở nên cứng giòn, dễ bể và bị đào thải khỏi hệ tuần hoàn.



Hình 2.3. Sự thoái biến của hồng cầu.

Khi các hồng cầu già bị phá vỡ trong hệ thống võng nội mô (*reticulo-endothelial system*), Hb được tách ra thành globin và hem. Globin được chuyển hóa như các protein

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

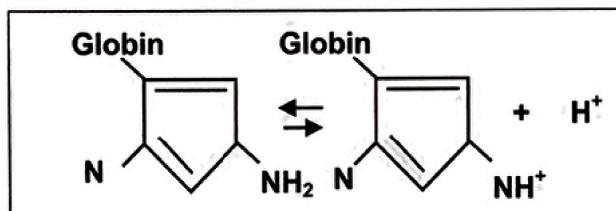
khác trong cơ thể, còn phần hem được phân hủy như sau: đầu tiên, Fe được tách ra và được giải phóng vào huyết tương, transferrin sẽ vận chuyển Fe đến tủy xương để tạo hồng cầu mới, hoặc đến gan và các tổ chức khác để dự trữ dưới dạng ferritin. Phần còn lại của hem biến thành bilirubin. Bilirubin vào máu và được đưa đến gan. Tại gan, bilirubin kết hợp với axit glucuronic và bài xuất vào hệ thống ống mật rồi vào ruột non. Tại đây các vi khuẩn đường ruột chuyển bilirubin thành urobilinogen. Đa số urobilinogen được đào thải theo phân dưới dạng stercobilin, một số nhỏ được hấp thu vào máu rồi đào thải qua nước tiểu dưới dạng urobilin.

### 2.2. Chức năng miễn dịch hồng cầu

- Giữ lấy các phức hợp kháng nguyên - kháng thể - bổ thể tạo thuận lợi cho quá trình thực bào.
- Hồng cầu có khả năng bám vào các lymphô T giúp cho sự “giao nộp” các kháng nguyên cho tế bào này, và hồng cầu còn có các enzym hoạt động bề mặt (*peroxydase*).
- Các kháng nguyên của màng hồng cầu đặc trưng của các nhóm máu.

### 2.3. Chức năng điều hòa cân bằng toan – kiềm của cơ thể

Hb trong hồng cầu là một hệ thống đệm quan trọng. Nhân imidazol của histidin trong globin có một sự cân bằng giữa dạng axit và dạng kiềm nên pH ít thay đổi (**Hình 2.3**). Tác dụng đệm của Hb chiếm 70% tác dụng đệm của máu toàn phần.



**Hình 2.4.** Dạng axit và dạng kiềm của nhân imidazol của histidine

### 2.4. Chức năng tạo áp suất keo

Những thành phần cấu tạo của hồng cầu phần lớn là protein, nên góp phần tạo áp suất keo của máu.

## 3. SỰ ĐIỀU HÒA SẢN XUẤT HỒNG CẦU (ERYTHROPOIESIS)

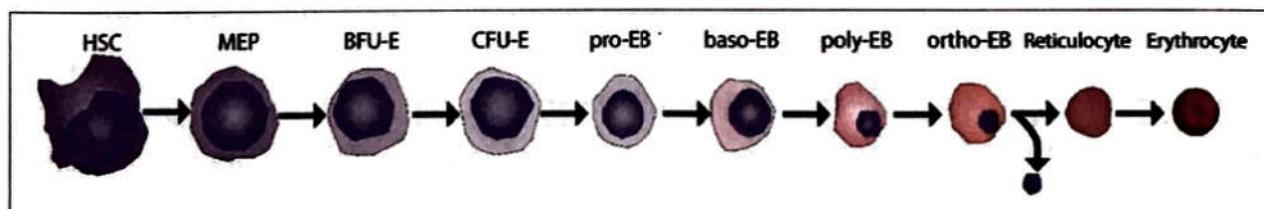
### 3.1. Nơi sản sinh hồng cầu

Hồng cầu được sinh sản ngay từ trong bào thai, nhưng từ lúc còn trong bào thai cho tới lúc cơ thể trưởng thành, hồng cầu được sản xuất ở những cơ quan khác nhau. Trong

những tuần đầu của phôi, hồng cầu được sinh ra từ nội mô mạch máu dưới dạng những hồng cầu to, gọi là **nguyên hồng cầu**. Từ tháng thứ ba của thai trở đi, gan, lách, tuyến ức và hạch lymphô sinh ra **hồng cầu có nhân**. Từ tháng thứ năm của thai trở đi cho tới khi thai lọt lòng, phát triển, trưởng thành,... tuy xương là nơi duy nhất sản sinh ra hồng cầu. Ở trẻ em dưới 5 tuổi, tuy của tất cả các xương đều có khả năng sinh hồng cầu. Sau đó, tuy của xương dài dần mõm hóa gọi là tuy vàng, không sinh hồng cầu nữa. Sau 20 tuổi chỉ có tuy các xương dẹp như xương ức, xương sườn, xương sống, xương sọ, xương chậu,... là nơi sản sinh hồng cầu. Sự sản sinh hồng cầu của những tuy xương này cũng giảm dần khi tuổi tăng lên. Vì vậy, ở những người cao tuổi thường thiếu máu nhẹ. Trong một số bệnh về máu, hồng cầu có thể được tạo ra ở bên ngoài tuy xương như ở gan và lách.

### 3.2. Sự sản sinh hồng cầu

Trong điều kiện sinh lý, khoảng 2,5 triệu hồng cầu bị phá hủy mỗi giây. Tuy nhiên, tuy xương sản xuất mỗi ngày từ 0,5 - 1% hồng cầu để thay thế 1% hồng cầu chết mỗi ngày trong máu ngoại vi và trong lách. Khi có nhu cầu (bệnh tán huyết nặng), tuy xương có thể tăng sản xuất gấp 6 - 8 lần so với bình thường. Các tế bào gốc (*stem cells*) tạo nên các tiền nguyên hồng cầu (*proerythroblasts*). Hồng cầu trưởng thành là kết quả của hàng loạt quá trình phân chia tế bào. Hồng cầu non là những tế bào có nhân, dần dần các nhân đồng đặc và teo lại. Đến giai đoạn nguyên hồng cầu ưa axit, nhân tế bào lệch về một phía rồi bị đẩy ra ngoài, tế bào trở thành hồng cầu lười với mạng lưới nội bào bắt màu kiềm. Hồng cầu lười xuyên mạch ra máu ngoại vi, sau 24 giờ mạng lưới biến mất, hồng cầu lười trở thành hồng cầu trưởng thành. Tỷ lệ hồng cầu lười trong máu ngoại vi khoảng 0,7 - 0,9% tổng số hồng cầu. Sự tổng hợp hemoglobin bắt đầu từ cuối giai đoạn tiền nguyên hồng cầu – đầu giai đoạn nguyên hồng cầu ưa kiềm và ngày càng tăng dần. Đến giai đoạn nguyên hồng cầu ưa axit, nồng độ hemoglobin trong hồng cầu đạt mức bão hòa (34%).



Hình 2.5. Các giai đoạn của quá trình biệt hóa hồng cầu

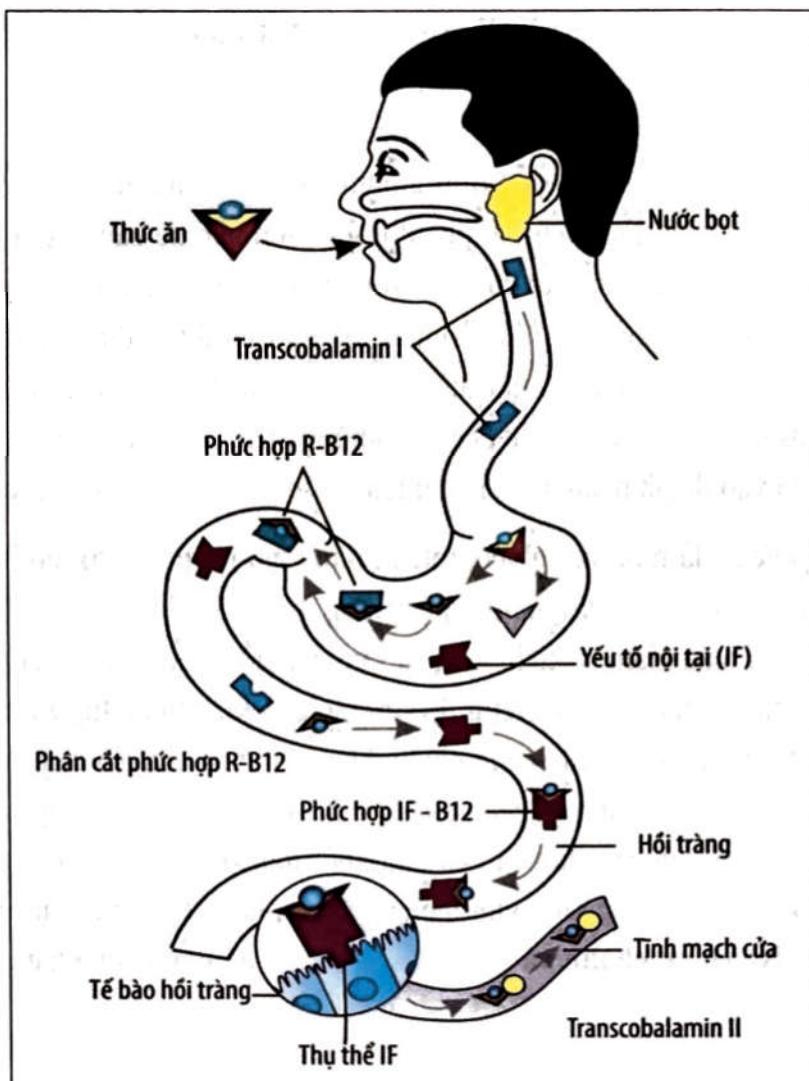
### 3.3. Các chất cần thiết cho sự thành lập hồng cầu

#### 3.3.1. Vitamin B<sub>12</sub>

B<sub>12</sub> cần thiết để biến đổi ribonucleotit (*ribonucleotide*) thành deoxyribonucleotit (*deoxyribonucleotide*), một trong những giai đoạn quan trọng trong sự tạo thành ADN. Do đó, thiếu B<sub>12</sub> sẽ ngăn chặn sự phân chia tế bào và sự trưởng thành của nhân. Đối với sự sản xuất hồng cầu, thiếu B<sub>12</sub> sẽ gây ức chế sự sản xuất hồng cầu. Các tế bào nguyên hồng cầu (*erythroblast*) của tủy xương trở nên lớn hơn bình thường, được gọi là hồng cầu non lớn (*megaloblast*) và hồng cầu trưởng thành có kích thước lớn được đặt tên là đại hồng cầu (*macrocyte*). Các đại hồng cầu sau khi vào máu tuần hoàn không thực hiện được chức năng chuyên chở oxy do chúng dễ bị bể, gây **thiếu máu HC không lồ**.

Trong bệnh thiếu máu ác tính, không phải do thiếu B<sub>12</sub> trong thức ăn mà do cơ thể không hấp thu được B<sub>12</sub> vì dạ dày thiếu sự bài tiết yếu tố nội tại (là chất tiết ra từ phân đáy và thân dạ dày), bản chất là *mucopolysaccharide* hoặc *mucopolypeptide*. Yếu tố nội tại (*intrinsic factor, IF*) sẽ kết hợp với B<sub>12</sub> để tạo thành một hợp chất thích ứng trong cơ chế hấp thu ở ruột (**Hình 2.5**).

Sau khi được hấp thu từ bộ máy tiêu hóa, B<sub>12</sub> sẽ được dự trữ trong gan, và được phóng thích ra một cách từ từ khi tủy xương hoặc các mô khác của cơ thể cần đến B<sub>12</sub>. Lượng B<sub>12</sub> cần thiết mỗi ngày để duy trì sự trưởng thành bình thường của hồng cầu từ 1 – 3 microgam, trong khi đó gan có khả năng dự trữ số lượng B<sub>12</sub> khoảng 1000 lần nhiều hơn. Chính vì vậy khi thiếu B<sub>12</sub> trong nhiều tháng mới có thể gây tình trạng thiếu máu ác tính này. Ví dụ: bệnh nhân bị teo niêm mạc dạ dày, hoặc cắt bỏ dạ dày toàn bộ mà không chích B<sub>12</sub> thường xuyên hoặc khi một bệnh tự miễn làm mất yếu tố nội tại của dạ dày bởi hệ thống miễn dịch của bệnh nhân sản xuất ra kháng thể tấn công những tế bào viền của dạ dày là tế bào sản xuất ra yếu tố nội tại.



**Hình 2.6.** Vitamin B<sub>12</sub> và yếu tố nội tại trong quá trình sản xuất hồng cầu

### 3.3.2. Axit folic

Axit folic là một vitamin tan trong nước, có nhiều trong rau cải xanh, hoa quả, óc, gan, thịt. Hàng ngày cần 50 - 100 µg. Axit folic cần thiết cho sự trưởng thành các hồng cầu do tăng sự methyl hóa quá trình thành lập ADN. Sự hấp thu axit folic diễn ra ở ruột, nhưng chủ yếu là ở h้อง tràng dưới dạng monoglutamate. Thiếu axit folic có thể do cung cấp thiếu (suy dinh dưỡng, không ăn các loại rau xanh, nghiện rượu) hoặc do tăng nhu cầu (đa thai, thiếu máu tán huyết, ung thư) hay do dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

### 3.3.3. Chất sắt

Sắt là một chất quan trọng trong sự thành lập Hb, cần thiết cho sự vận chuyển oxy. Chính vì vậy, 2/3 lượng sắt trong cơ thể được tìm thấy ở Hb. Sắt được hấp thu ở phần

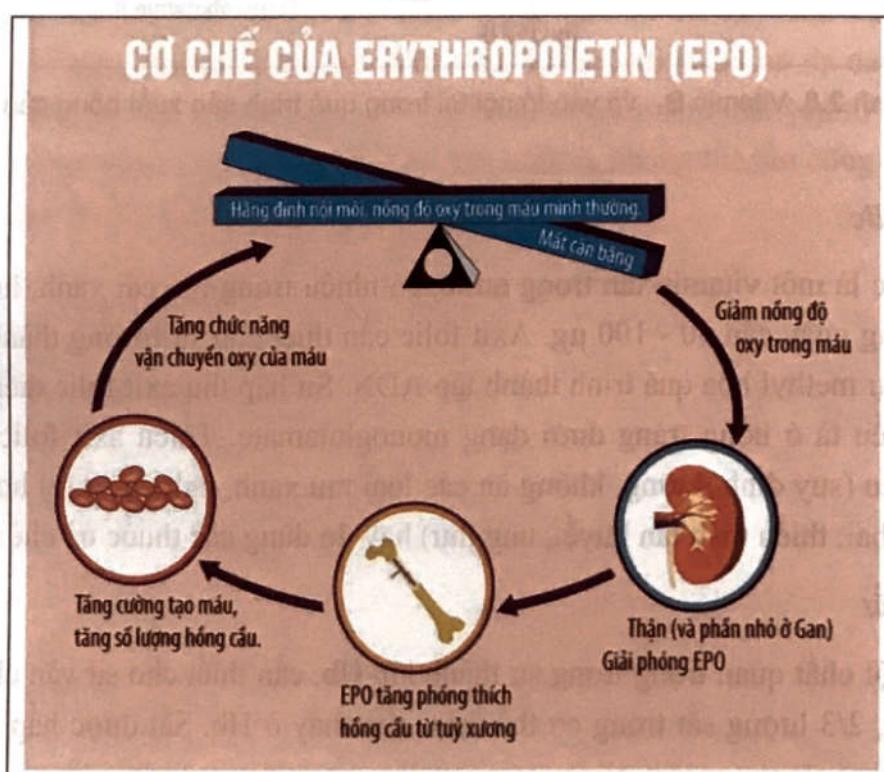
## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

trên của bộ máy tiêu hóa, chủ yếu là ở tá tràng. Sắt được hấp thu dưới dạng  $\text{Fe}^{2+}$  (*ferrous ion*) hơn là ở dạng  $\text{Fe}^{3+}$  (*ferric ion*).

Sự chuyên chở và dự trữ chất sắt trong cơ thể theo cơ chế sau: khi chất sắt được hấp thu từ ruột, nó nhanh chóng kết hợp với  $\beta$ -globulin để tạo thành transferrin. Dưới dạng này, sắt kết hợp một cách lỏng lẻo với phân tử globulin nên dễ dàng được phóng thích khi các mô của cơ thể cần. Chất sắt dư thừa trong máu sẽ được dự trữ trong hầu hết các tế bào của cơ thể, đặc biệt là trong tế bào gan. 60% số sắt dư sẽ được dự trữ ở gan, tại đây nó kết hợp với apoferritin để tạo thành ferritin. Khi lượng sắt trong huyết tương giảm thấp, sắt từ ferritin được chuyên chở đến những phần cơ thể cần thiết.

Sắt tham gia vào thành phần hem, nên thiếu sắt sẽ gây thiếu máu nhược sắc.

**3.3.4. Erythropoietin** là một loại glycoprotein, được tạo ra từ yếu tố tạo hồng cầu của thận (REF: *renal erythropoietic factor*) phản ứng với một globulin của huyết tương. Nồng độ oxy trong máu giảm sẽ kích thích sự sản xuất hồng cầu bằng cách tăng sự hình thành và phóng thích của erythropoietin. Erythropoietin kích thích tuy xương tạo nhiều hồng cầu hơn. Số lượng hồng cầu càng nhiều, khả năng vận chuyển oxy của máu càng tăng. Cơ chế phản hồi âm tính (*negative-feedback*) này không chỉ giúp làm tăng khả năng vận chuyển oxy mà còn duy trì cân bằng nội môi (*homeostasis*). Ngược lại, khi lượng oxy trong máu tăng sẽ có ít erythropoietin được phóng thích nên sự sản sinh hồng cầu sẽ giảm đi. Ngoài ra, **cholin** và **thymidin** cần thiết để tạo thành chất nền và màng hồng cầu.



**Hình 2.7.** Erythropoietin điều hòa quá trình sản xuất hồng cầu.

#### 4. BẢO QUẢN HỒNG CẦU ĐỂ TRUYỀN MÁU

Muốn dự trữ máu để truyền, người ta chú ý bảo quản hồng cầu - thành phần chủ yếu nhằm bảo đảm hô hấp cho người nhận máu. Ngoài chất chống đông máu (Natri citrat), người ta còn cho thêm vào máu một lượng muối khoáng, glucose và một chất diệt khuẩn. Máu được bảo quản ở nhiệt độ từ 4 – 6°C. Máu dự trữ có thể sử dụng trong một tháng nhưng tốt nhất trong thời gian 2 tuần đầu. Máu để lâu sẽ có sự biến đổi: glucose được huyết cầu tiêu thụ sản sinh ra axit lactic, chất này tích lũy lại làm cho pH của máu chuyển dần sang pH axit, và ion K<sup>+</sup> trong hồng cầu thoát ra ngoài huyết tương, hồng cầu bị bể không sử dụng được.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sinh lý học Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. *Sinh lý học y khoa*. Nhà Xuất Bản Y học, 2018, tr. 8-17.
2. *Ganong's Review of Medical Physiology* 23<sup>th</sup> ed., Lange McGraw Hill Companies, 2009, tr. 523-527.
3. Gerard J. Tertora; Bryan Derrickson. *Principles of Anatomy and Physiology*, 12<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc. 2009, tr. 695-699.
4. Guyton A. C. and Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology*, 11<sup>th</sup> ed., Elsevier Saunders, 2004, tr. 419-428.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### CÂU HỎI TỰ LUỢNG GIÁ

Câu 1. Yếu tố sau đây làm ảnh hưởng đến số lượng hồng cầu:

- A. Sóng ở vùng đồng bằng
- B. Lao động
- C. Nhiễm trùng
- D. Nghỉ ngơi
- E. Cơ thể thừa oxy

Câu 2. Sự thay đổi tốc độ lắng máu phụ thuộc vào các chất cấu tạo màng tế bào hồng cầu mà chủ yếu là chất nào sau đây?

- A. Phospholipid
- B. Glycoprotein
- C. Glycolipid
- D. Axit sialic
- E. Cholesterol

Câu 3. Các câu sau đây đều đúng với phản ứng kết hợp giữa Hb và O<sub>2</sub>:

- A. O<sub>2</sub> được gắn với Fe<sup>++</sup> trong thành phần heme
- B. Một phân tử Hb có thể gắn với 2 phân tử O<sub>2</sub>
- C. Đây là phản ứng oxy hóa
- D. O<sub>2</sub> chỉ gắn lỏng lẻo với nguyên tử Fe<sup>+++</sup>
- E. Sự kết hợp hay phân ly giữa Hb và O<sub>2</sub> phụ thuộc vào phân áp CO

Câu 4. Trong trường hợp ngộ độc CO, người ta cho bệnh nhân thở một hỗn hợp khí có 95% O<sub>2</sub> và 5% CO<sub>2</sub> để làm gì?

- A. Phân ly HbCO
- B. Kích thích hô hấp
- C. Tăng ái lực của O<sub>2</sub> với Hb
- D. A và B đúng
- E. B và C đúng

Câu 5. Khi dự trữ máu lâu trên một tháng, yếu tố nào sau đây trong máu sẽ thay đổi?

- A. Thành phần protein
- B. pH
- C. Áp suất thẩm thấu
- D. Áp suất keo
- E. Độ nhớt

Đáp án: 1C, 2A, 3A, 4B, 5B.

## Chương III.

# NHÓM MÁU

*PGS.TS.BS. Mai Phương Thảo*

### **MỤC TIÊU**

Sau khi học xong bài này sinh viên có khả năng:

1. *Phân loại nhóm máu hệ ABO và Rh.*
2. *Trình bày đặc điểm kháng nguyên - sự thành lập kháng thể hệ ABO và Rh.*
3. *Giải thích các phương pháp định nhóm máu hệ ABO và Rh.*
4. *Giải thích nguyên tắc truyền máu và phản ứng trong truyền máu.*

### **1. PHÂN LOẠI NHÓM MÁU**

Các kháng nguyên hồng cầu hệ ABO là các chất đa đường (*mucopolysaccharide*). Những kháng nguyên A và B thể hiện các gen A và B trên bề mặt hồng cầu. Các kháng nguyên A và B cũng có thể khu trú ở những nơi khác ngoài hồng cầu như trong nước bọt, trong các tế bào bạch cầu, tiểu cầu, tế bào biểu mô, tế bào nội mô mạch máu. Khoảng 80% số người có kháng nguyên A và B trong nước bọt. Các kháng nguyên này là những kháng nguyên tan trong nước. Các kháng nguyên A, B có thể phát hiện được từ lúc bào thai 5 đến 6 tuần. Trong suốt thời kỳ bào thai, lượng kháng nguyên tăng không đáng kể, chỉ từ sau khi sanh mới tăng dần, nhưng từ 2 đến 4 năm sau mới phát triển tới mức ổn định và tồn tại hằng định suốt đời.

#### **1.1. Bốn nhóm máu hệ ABO**

Dựa vào sự có mặt của các kháng nguyên trên màng hồng cầu, năm 1901, Landsteiner phân loại máu thành bốn nhóm: A, B, AB và O (**Hình 3.1**).

##### **1.1.1. Phương pháp định nhóm máu**

Cần xác định nhóm máu cả người cho và người nhận máu bằng hai phương pháp sau:

- *Nghiệm pháp hồng cầu (định nhóm xuôi)*
  - + Đây là nghiệm pháp trực tiếp nhằm xác định kháng nguyên hệ ABO trên hồng cầu. Nguyên tắc phương pháp này là sử dụng những kháng huyết thanh, đã chuẩn hóa, chứa kháng thể anti-A, anti-B, anti-AB trộn với máu cần thử, dựa trên phản ứng凝聚 kết với hồng cầu để định nhóm máu người thử.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

	Nhóm A	Nhóm B	Nhóm AB	Nhóm O
Loại tế bào hồng cầu				
Kháng thể	Kháng thể B	Kháng thể A	Không có	Kháng thể A và B
Kháng nguyên	Kháng nguyên A	Kháng nguyên B	Kháng nguyên A và B	Không có

Hình 3.1. Kháng nguyên – kháng thể của hệ ABO.

### - Nghiệm pháp huyết thanh (định nhóm ngược)

- + Đây là nghiệm pháp xác định kháng thể hệ ABO trong huyết tương. Nguyên tắc là sử dụng những hồng cầu chứa kháng nguyên đã biết, đem làm phản ứng ngưng kết với huyết thanh của người cần định nhóm máu, nhằm xác định sự có mặt hay không có mặt của kháng thể anti-A, anti-B trong huyết thanh. Từ đó suy ra được nhóm máu người thử.
- + Để đảm bảo chính xác, khi định nhóm máu ABO cần:
  - Tiến hành đồng thời cả hai nghiệm pháp nói trên, và kết quả của hai nghiệm pháp phải khớp nhau, nếu không phải dùng thêm kỹ thuật cao hơn để xác định.
  - Huyết thanh mẫu phải đủ anti-A, anti-B, anti-AB.
  - Hồng cầu mẫu phải đủ hồng cầu A, B, O.
  - Huyết thanh mẫu phải đạt đủ độ nhạy, độ mạnh và hiệu giá.
  - Hồng cầu mẫu phải là hồng cầu mới đã rửa sạch ba lần bằng nước muối ( $\text{NaCl } 9\%$ ) rồi pha thành huyền dịch 5/100-10/100.

### 1.1.2. Đặc điểm kháng nguyên hệ ABO

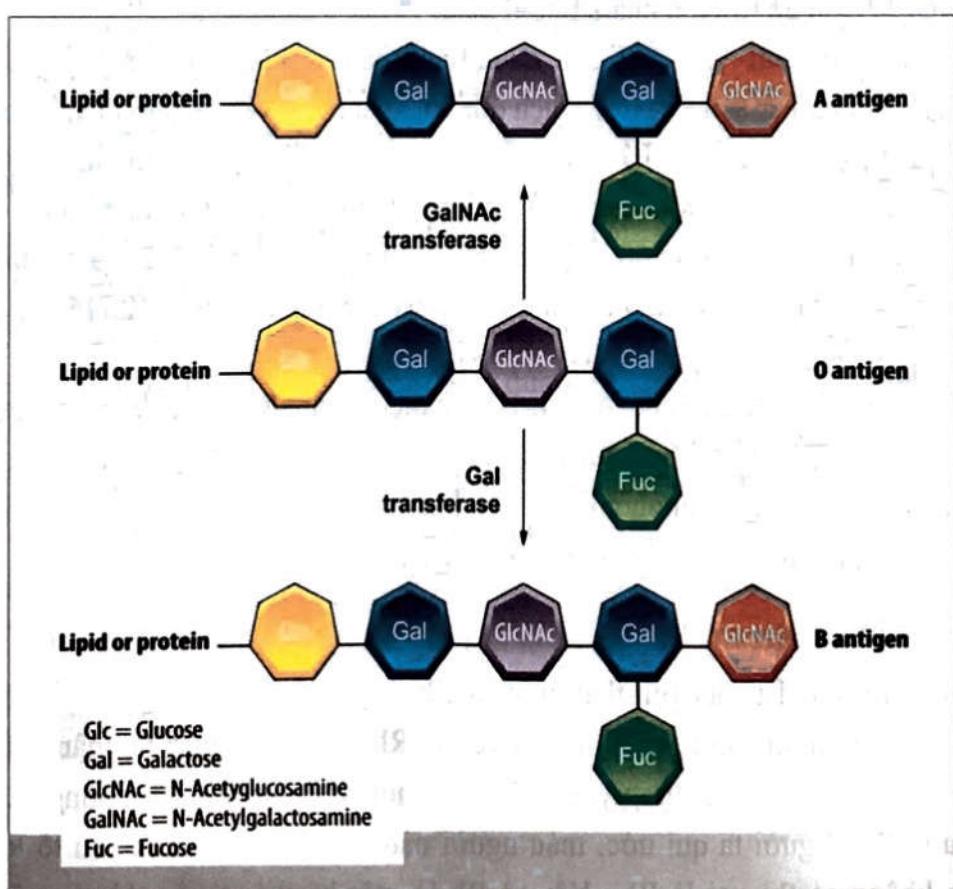
Kháng nguyên của hệ ABO do gen nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 9 ở người (9q34). Allele  $I^A$  cho ra nhóm máu A,  $I^B$  cho ra nhóm B, và  $i$  cho ra nhóm O. Do cả  $I^A$  lẫn  $I^B$  đều là trội so với  $i$ , chỉ có những người  $ii$  mới có nhóm máu O.

Nhóm O được xác định là không có kháng nguyên A và B trên bề mặt hồng cầu. Tuy nhiên, trên thực tế có nhiều chất ở động vật và thực vật làm ngưng kết hồng cầu nhóm O, kháng nguyên gây ngưng kết là kháng nguyên H.

Năm 1952, tại Bombay, Bhende phát hiện người có nhóm máu lạ: hồng cầu không bị ngưng kết với các kháng thể anti-A, anti-B và anti-H, nhưng trong huyết thanh có cả 3 loại kháng thể anti-A, anti-B và anti-H làm ngưng kết hồng cầu tất cả các nhóm kể cả nhóm O. Đến nay, người ta biết rằng kháng nguyên H là chất tiền thân của kháng nguyên A và B. Kháng nguyên H không chỉ có mặt riêng ở nhóm O mà cả ở nhóm A, B, AB nhưng số vị trí kháng nguyên không đều và phụ thuộc vào kiểu hình ABO, nên hệ ABO còn gọi là hệ ABH.

Sự có mặt kháng nguyên H là do hệ thống gen Hh - là hệ thống độc lập với ABO, người nhóm máu O-Bombay là người có kiểu gen hh. Người nhóm O có gen H nên có kháng nguyên H, nhưng không có gen A, gen B nên không chuyển chất H thành kháng nguyên A, kháng nguyên B được.

Các gen ABO không tạo ra kháng nguyên trực tiếp mà tạo ra men *glycosyltransferase* để tổng hợp nên kháng nguyên. Các enzyme này khi thêm một phân tử đường đặc biệt vào vị trí của một carbohydrate cột trụ mà kết thúc bằng đường fucose (Kháng nguyên H) sẽ dẫn tới làm thay đổi lượng kháng nguyên A (*N-acetyl-D-galactosamine*) hoặc lượng kháng nguyên B (*D-galactose*) trên bề mặt hồng cầu, từ đó xác định các nhóm máu A hoặc B, hoặc AB, hoặc O (Hình 3.2).

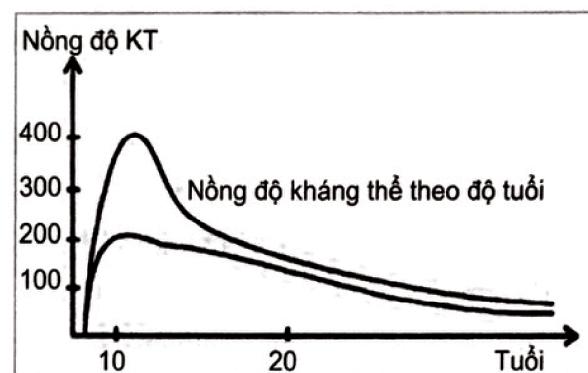


Hình 3.2. Đặc điểm kháng nguyên A-B-O

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### 1.1.3. Sự thành lập kháng nguyên - kháng thể hệ ABO

Ở trẻ sơ sinh hầu như không tìm thấy sự có mặt các kháng thể nhóm máu. 2 - 8 tháng sau, cơ thể đứa trẻ bắt đầu sản xuất các kháng thể trong huyết tương với nồng độ tăng dần và đạt tối đa vào khoảng 8 - 10 tuổi, sau đó giảm dần theo tuổi già (Hình 3.3).



Hình 3.3. Biểu đồ sự thay đổi nồng độ kháng thể theo tuổi.

Các kháng thể anti-A, anti-B tự nhiên, bản chất hóa học là *gamma-globulin* (IgM) được hình thành tự nhiên do các tế bào miễn dịch của cơ thể sản xuất, hằng định suốt đời. Kháng thể tự nhiên không qua được nhau thai. Chính những kháng thể này gây ra tai biến truyền máu khi truyền nhầm nhóm máu.

Các kháng thể anti-A, anti-B loại miễn dịch, bản chất hóa học là IgG, được hình thành sau một quá trình đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên lạ xâm nhập vào cơ thể.

Các kháng thể miễn dịch khác với các kháng thể tự nhiên ở chỗ có khả năng gây vỡ hồng cầu rất mạnh, qua được màng nhau thai từ tuần hoàn mẹ sang tuần hoàn thai nhi; hoạt tính mạnh ở 37°C; cường độ, hiệu giá và độ nhạy cao hơn nhiều; hoạt tính khuếch tán mạnh, nếu kích thích lặp lại thì hoạt tính cao lên, nhưng nếu không bị lặp lại sẽ giảm dần đến bị mất hẳn.

Các kháng thể miễn dịch anti-A, anti-B (đặc biệt là anti-A) thường gặp ở người nhóm máu O, vì vậy những người này được gọi là người có nhóm máu O nguy hiểm, không dùng để truyền phổ thông như nhóm máu O thông thường. Các kháng thể miễn dịch cũng có thể gặp trong những người nhóm máu A hoặc B, nhưng hiếm hơn.

### 1.2. Hệ Rhesus

Năm 1940, Landsteiner tìm thấy một loại kháng nguyên ở hồng cầu khỉ Macacus Rhesus, ông đặt tên kháng nguyên này là yếu tố Rh. Sau đó, người ta nhận thấy ở một số người có hồng cầu chứa đựng yếu tố Rh, và một số người khác thì hồng cầu không chứa yếu tố Rh. Người ta qui ước: máu người nào hồng cầu có chứa yếu tố Rh gọi là Rh<sup>+</sup>, còn không có thì gọi là Rh<sup>-</sup>. Yếu tố Rh là một hệ thống gồm khoảng 50 kháng

nguyên khác nhau, bản chất là protein, do gen nằm trên nhiễm sắc thể số 1 qui định, trong đó có yếu tố D là mạnh nhất, có ý nghĩa quan trọng trong truyền máu.

Các kháng thể hệ Rh không có sẵn trong máu, mà nó chỉ xuất hiện do có sự tiếp xúc với kháng nguyên. Vì vậy, người ta gọi kháng thể hệ Rh là kháng thể miễn dịch. Trong các kháng thể của hệ Rh, anti-D là kháng thể quan trọng nhất, còn các kháng thể khác yếu và mức độ gây phản ứng cũng rất thấp. Anti-D là một loại IgG.

Những phản ứng do yếu tố Rh thường xảy ra trong hai trường hợp: (1) người có máu Rh<sup>-</sup> nhận nhiều lần liên tục máu Rh<sup>+</sup>, (2) mẹ có máu Rh<sup>-</sup> nhiều lần mang bào thai có máu Rh<sup>+</sup>.

### Sự thành lập kháng thể anti-D

Khi hồng cầu có chứa yếu tố Rh truyền vào người máu Rh<sup>-</sup>, thì anti-D hình thành chậm, nồng độ tối đa xảy ra sau 2 - 4 tháng. Khi tiếp xúc nhiều lần với yếu tố Rh, người máu Rh<sup>-</sup> nhạy cảm mạnh với Rh tạo lượng lớn anti-D. Anti-D gắn vào hồng cầu Rh<sup>+</sup> và gây ngưng kết. Tuy nhiên, màng hồng cầu ít có phản ứng Rh hơn là phản ứng A và B, nên muốn phát hiện phản ứng ngưng kết Rh phải có lượng lớn kháng thể anti-D được thành lập, và xảy ra nhanh khi hồng cầu được treo trong dung dịch protein huyết tương.

Anti-D không gây tan huyết trực tiếp nhưng khi có ngưng kết hồng cầu, những tế bào ngưng kết thành nút chặn ở mao mạch ngoại biên, và bị phá hủy dần dần bằng thực bào trong vài giờ đến vài ngày, và cuối cùng gây tan huyết.

Rh có trong mô thai từ thời kỳ sớm nhất của sự phát triển và có trong tất cả tế bào cơ thể. Khi có bất cứ phần nào của thai hay hồng cầu thai thoái hóa, vài yếu tố Rh phóng thích vào trong dịch của bào thai và khuếch tán qua màng nhau thai, vào cơ thể mẹ. Ở tại cơ thể mẹ sẽ xuất hiện kháng thể chống Rh.

Người mẹ máu Rh<sup>-</sup> có con đầu tiên Rh<sup>+</sup>, thường không thành lập đủ lượng kháng thể chống Rh cao có thể gây hại. Nhưng từ đứa con thứ hai có Rh<sup>+</sup>, thường phát triển nhanh anti-D vì đã nhạy cảm, có khoảng 3% đứa con thứ hai mắc bệnh tiêu huyết (*erythroblastosis fetalis*) do đó gây thiếu máu trầm trọng khi trẻ mới sinh. Tỷ lệ mắc bệnh này sẽ tăng dần ở những đứa con kế tiếp. Phản ứng do anti - D nhẹ hơn nếu thời gian giữa hai thời kỳ có thai dài hơn. Để phân loại Rh người ta làm như sau: trộn 6 nhóm kháng huyết thanh với huyền trọc dung dịch sinh lý - hồng cầu và lượng nhỏ protein huyết tương. Dựa vào các phản ứng ngưng kết xảy ra để xác định nhóm Rh.

nhóm máu của bạn là...? .S.S

nhóm máu của bạn là...? .A.S.S

và...? Nhóm máu của bạn là...? .B.S.S

.AB.S.S

## 2. TRUYỀN MÁU

### 2.1. Chỉ định, nguyên tắc truyền máu

#### 2.1.1. Chỉ định

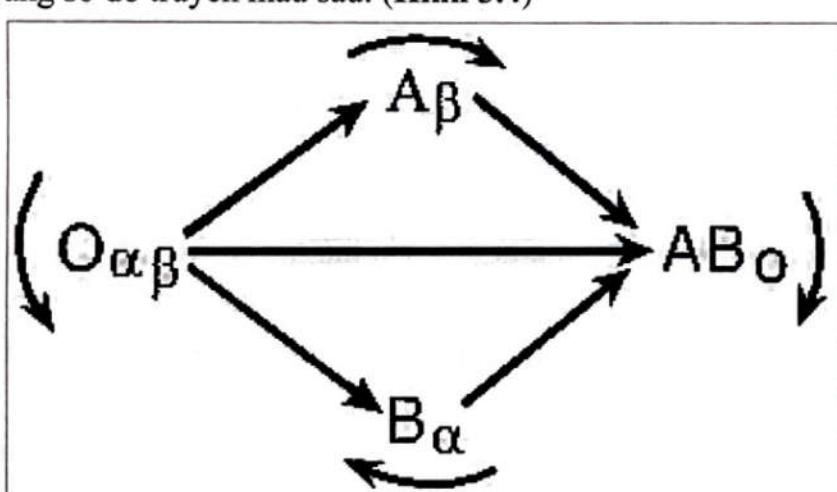
Người ta tiến hành truyền máu trong: giảm thể tích máu, điều trị thiếu máu, cung cấp vài thành phần của máu ngoài hồng cầu, truyền huyết tương cho bệnh nhân huyết hữu,...

#### 2.1.2. Nguyên tắc truyền máu

Nguyên tắc chung là người có nhóm máu nào thì truyền cho đúng nhóm máu đó. Tuy nhiên, khi không có máu cùng loại, người ta vẫn có thể truyền khác nhóm theo nguyên tắc sau: kháng nguyên trên màng hồng cầu người cho không bị ngưng kết bởi kháng thể tương ứng có trong huyết tương người nhận. Như thế có hai trường hợp đáng lưu ý:

- Nhóm **O**: không có kháng nguyên trên màng hồng cầu, nên không bị kháng thể trong huyết tương người nhận làm ngưng kết, do đó có thể cho cả ba nhóm và cho chính nó.
- Nhóm **AB**: không có kháng thể trong huyết tương, nên không thể ngưng kết bất kỳ hồng cầu người cho nào. Do đó, nhóm AB có thể nhận máu của cả ba nhóm, và nhận chính nó.

Tóm tắt bằng sơ đồ truyền máu sau: (Hình 3.4)



Hình 3.4. Sơ đồ truyền máu

### 2.2. Phản ứng trong truyền máu

#### 2.2.1. Những phản ứng không gây tán huyết

Gồm phản ứng sốt, rét run, dị ứng, gây miễn dịch cho cơ thể nhận máu, lây truyền bệnh do máu truyền đưa mầm bệnh vào.

### 2.2.2. Những phản ứng gây tan huyết

- **Nguyên nhân miễn dịch:** không hòa hợp các kháng nguyên và kháng thể thuộc hệ nhóm hồng cầu, sẽ gây ra phản ứng kết hợp giữa kháng nguyên và kháng thể tương ứng trong máu tuần hoàn người nhận, dẫn tới tiêu hủy hồng cầu (*hemolysis*).

#### - Nguyên nhân ngoài miễn dịch

- + Điều kiện giữ máu không bảo đảm  $t^o = 4^oC$ .
- + Dung dịch giữ máu không đủ nồng độ đường dextrose.
- + Dung dịch chống đông pha chế không đúng nồng độ và pH quy định.
- + Máu có thể bị hủy khi một áp lực truyền quá cao.
- + Máu có thể bị hủy vì máu người nhận bị những bệnh thiếu men (thiếu G6PD) hoặc bị những trạng thái có *myoglobin* máu, *myoglobin* niệu từ trước.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sinh lý học Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. *Sinh lý học y khoa*. Nhà xuất bản Y học, 2018, tr. 41-46.
2. *Ganong's Review of Medical Physiology* 23<sup>th</sup> ed., Lange McGraw Hill Companies, 2009, tr. 527-530.
3. Gerard J. Tertora; Bryan Derrickson. *Principles of Anatomy and Physiology*, 12<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc. 2009, tr. 708-712.
4. Guyton A. C. and Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology*, 11<sup>th</sup> ed., Elsevier Saunders, 2004, tr. 451-456.

## CÂU HỎI TỰ LUỢNG GIÁ

Đối với mỗi nhóm máu sau đây hãy chọn kháng nguyên và/hay kháng thể phù hợp nhất:

1. Kháng nguyên A và B
2. Kháng nguyên A và kháng thể anti-B
3. Kháng thể anti-A và anti-B
4. Kháng nguyên B và kháng thể anti-A
5. Kháng nguyên Rh
  - A. Nhóm máu A
  - B. Nhóm máu B
  - C. Nhóm máu AB
  - D. Nhóm máu O
  - E. Nhóm máu Rh<sup>+</sup>

## Chương IV.

# XÁC ĐỊNH NHÓM MÁU

BS. Nguyễn Bình Thư,  
PGS.TS.BS. Mai Phương Thảo

### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các phương pháp định danh nhóm máu ABO, Rh.
2. Thực hiện phương pháp định nhóm máu ABO, Rh sử dụng huyết thanh máu.
3. Xác định được nhóm máu ABO, Rh.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Khi cơ thể mất một lượng máu và cần bù một lượng máu tương ứng, người ta thường chủ động truyền máu. Nhưng khi truyền máu từ người này sang người khác, chúng ta có thể gặp các phản ứng ngưng kết hoặc tan huyết, có thể gây ra tử vong nếu không tuân thủ các nguyên tắc truyền máu. Những phản ứng đó là do trên màng hồng cầu của những người khác nhau có kháng nguyên khác nhau, kháng thể trong huyết tương nhóm máu này sẽ phản ứng với kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu nhóm máu khác. Do đó cần phải xác định trước kháng nguyên, kháng thể tương ứng trong máu người cho và người nhận để tránh tai biến trong truyền máu.

Việc phân loại các nhóm máu là dựa trên sự hiện diện của kháng nguyên trên màng tế bào hồng cầu. Có hai loại kháng nguyên chính gây ra các phản ứng trong truyền máu là kháng nguyên trong hệ nhóm máu ABO và hệ nhóm máu Rhesus.

#### 1.1. Hệ ABO

Trên màng hồng cầu người, có hai loại kháng nguyên là A và B, trong huyết tương có hai loại kháng thể tương ứng là anti A ( $\alpha$ ) và anti B ( $\beta$ ). Dựa vào sự có mặt của kháng nguyên trên màng hồng cầu mà chia ra 4 nhóm máu A, B, AB và O. Trong đó nhóm máu O không có cả kháng nguyên A và B trên bề mặt hồng cầu, trong khi đó nhóm máu AB có cả kháng nguyên A và B. Khi có kháng nguyên A trên bề mặt hồng cầu thì sẽ không có kháng thể kháng A (anti A) trong huyết tương. Tương tự vậy, khi có kháng nguyên B thì không có kháng thể kháng B (anti B).

Khi kháng nguyên trên màng hồng cầu gặp kháng thể tương ứng trong huyết tương sẽ gây hiện tượng ngưng kết hồng cầu.

Định nhóm máu của một người là xác định kháng nguyên trên màng hồng cầu và/hoặc kháng thể trong huyết tương của người đó.

### 1.2. Hệ Rh (*Rhesus*)

Người ta qui ước: máu người nào có chứa yếu tố Rh gọi là  $Rh^+$ , còn không có thì gọi là  $Rh^-$ . Yếu tố Rh là một hệ thống gồm nhiều kháng nguyên trong đó có yếu tố D là mạnh nhất, có ý nghĩa quan trọng trong truyền máu.

Ở Việt Nam hầu hết là  $Rh^+$ , người Âu Mỹ  $Rh^+ \approx 85\%$ . Các kháng thể hệ Rh không có sẵn trong máu mà nó chỉ xuất hiện do có sự tiếp xúc với kháng nguyên. Vì vậy người ta gọi kháng thể Rh là kháng thể miễn dịch.

## 2. THỰC HÀNH ĐỊNH DANH NHÓM MÁU ABO

Để xác định nhóm máu hệ ABO, người ta dùng hai phương pháp:

- Phương pháp dùng huyết thanh mẫu của Beth Vincent.
- Phương pháp dùng hồng cầu mẫu của Simonin.

Cần dùng cả 2 phương pháp xác định nhóm máu để có thể chẩn đoán chính xác và loại được các hiện tượng giả.

### 2.1. Phương pháp dùng huyết thanh mẫu (phân loại trực tiếp)

❖ Nguyên tắc: Dùng huyết thanh mẫu chứa kháng thể đặc hiệu đã biết để xác định loại kháng nguyên của hồng cầu qua phản ứng ngưng kết, từ đó xác định nhóm máu.

❖ Dụng cụ:

- Lam kính.
- 2 đũa thủy tinh hay tăm tre.
- Dụng cụ sát trùng và lấy máu.
- Ba lọ huyết thanh mẫu:
  - + Huyết thanh anti A (màu xanh)
  - + Huyết thanh anti B (màu vàng)
  - + Huyết thanh anti AB (màu trắng)

❖ Tiến hành:

- Chuẩn bị lam kính:
  - + Đánh dấu vào lam kính để tránh nhầm lẫn huyết thanh.
  - + Nhỏ giọt huyết thanh mẫu lên ba vị trí cách đều nhau của lam kính. Đường kính mỗi giọt huyết thanh khoảng 5 mm.
- Sát trùng chích máu.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- Đặt 3 giọt máu lên phiến kính, cạnh 3 giọt huyết thanh mẫu, đường kính mỗi giọt bằng khoảng 1/3 đường kính giọt huyết thanh.

- Trộn đều máu với huyết thanh mẫu, chú ý dùng các đầu thủy tinh khác nhau để trộn, không để huyết thanh lẫn sang nhau. Đợi 2 phút đọc kết quả.

❖ Kết quả:

- Nếu có hiện tượng ngưng kết, hồng cầu bị tụ lại thành từng đám (có hình như chùm nho) giữa huyết thanh trong suốt.

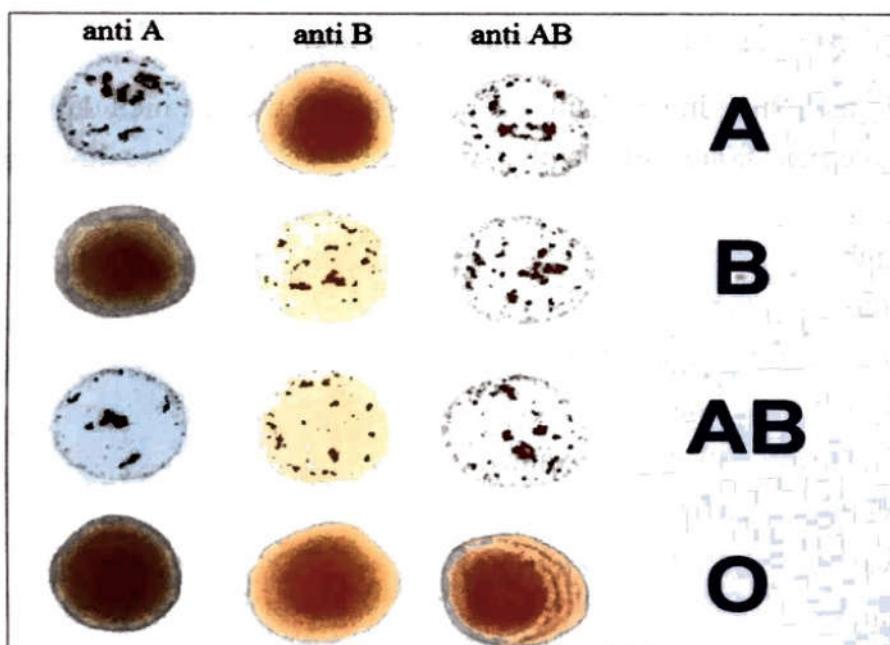
- Nếu không có hiện tượng ngưng kết: hồng cầu phân bố đều, hòa tan với huyết thanh như pha loãng máu.

- Có 4 trường hợp tương ứng với 4 nhóm máu là:

Anti A	Anti B	Anti A, B	Nhóm máu
+	-	+	A
-	+	+	B
+	+	+	AB
-	-	-	O

+: Ngưng kết

-: Không ngưng kết



Hình 4.1. Hình ảnh 4 nhóm máu ABO xác định bằng phương pháp dùng huyết thanh mẫu (trực tiếp).

### 2.2. Phương pháp dùng hồng cầu mẫu (phân loại gián tiếp)

❖ Nguyên tắc: Dùng hồng cầu mẫu chứa kháng nguyên đặc hiệu đã biết để định loại kháng thể trong huyết thanh qua phản ứng ngưng kết.

❖ Dụng cụ:

- Lam kính.
- 2 đũa thủy tinh hay tăm tre.
- Huyết thanh của bệnh nhân đã loại bỏ thể ở  $56^{\circ}\text{C}$  trong 30 phút hay  $63^{\circ}\text{C}$  trong 3 phút.
- Ba lọ hồng cầu mẫu: Hồng cầu A, Hồng cầu B, Hồng cầu O.

❖ Tiến hành:

- Như trên, chỉ thay huyết thanh mẫu bằng hồng cầu mẫu.

❖ Kết quả:

- Quan sát hiện tượng ngưng kết như trên.
- Có 4 trường hợp tương ứng với 4 nhóm máu là:

HC A	HC B	HC O	Nhóm máu
-	+	-	A
+	-	-	B
-	-	-	AB
+	+	-	O

+: Ngưng kết

-: Không ngưng kết

**Bảng 3.** Tổng hợp kết quả của 2 phương pháp:

Nhóm máu	PP Huyết thanh mẫu			PP Hồng cầu mẫu		
	Anti A	Anti B	Anti A,B	HC A	HC B	HC O
A	+	-	+	-	+	-
B	-	+	+	+	-	-
AB	+	+	+	-	-	-
O	-	-	-	+	+	-

+: Ngưng kết

-: Không ngưng kết

### 2.3. Các yếu tố gây sai lệch kết quả

- Do kháng nguyên A trên bề mặt hồng cầu bệnh nhân có chất lượng yếu (hiếm xảy ở kháng nguyên B) nên có thể làm lẩn nhóm máu A thành nhóm máu O, nhóm máu AB thành nhóm máu B.
- Do có sự hiện diện của một loại kháng thể mạnh trong huyết thanh (*cold agglutinin*) làm cho tất cả các nhóm máu đều trở thành nhóm máu AB.
- Huyết thanh hết hạn sử dụng hoặc được bảo quản không tốt, có chuẩn độ kháng thể yếu, mất hoạt tính hay đã bị nhiễm tạp khuẩn.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- Hồng cầu bị biến chất, máu bị nhiễm trùng hoặc bạch cầu quá nhiều.
- Nhầm tên bệnh nhân.

### 3. THỰC HÀNH ĐỊNH DANH NHÓM MÁU Rh

❖ Nguyên tắc: Dùng huyết thanh mẫu chứa kháng thể anti D tác dụng với hồng cầu của bệnh nhân.

❖ Dụng cụ:

- Lam kính.
- Đũa thủy tinh hay tăm tre.
- Dụng cụ sát trùng và lấy máu.
- Lọ huyết thanh mẫu chứa anti D.

❖ Tiến hành:

Như trên, chỉ thay thế các huyết thanh khác thành huyết thanh anti D.

❖ Kết quả:

Anti D	Nhóm máu
+	Rh +
-	Rh -

+: Ngưng kết

-: Không ngưng kết

- Có ngưng kết: Rh<sup>+</sup>
- Không ngưng kết: kiểm tra lại kháng nguyên D<sup>u</sup> (một loại biến thể của kháng nguyên D).

❖ Các yếu tố gây nhiễu:

- Huyết thanh kháng D mất hiệu lực.

### 4. KỸ THUẬT ĐỊNH DANH NHÓM MÁU ABO, Rh BẰNG GEL-CARD

❖ Nguyên tắc: Trong hệ thống gel, sự ngưng kết xảy ra trong những microtube đặc biệt của Gel Card bằng nhựa. Phương pháp ngưng kết cột gel được sử dụng để phát hiện phản ứng của kháng nguyên bề mặt hồng cầu và kháng thể trong microtube.

Để xét nghiệm xác định nhóm, hồng cầu bệnh nhân pha loãng được nhỏ vào phần trên của microtube. Còn với xét nghiệm định nhóm bằng phương pháp hồng cầu mẫu, huyết tương bệnh nhân được nhỏ vào microtube thích hợp. Cột gel đóng vai trò như cái sàng để tách hồng cầu ngưng kết với hồng cầu tự do

❖ Dụng cụ:

- Gel-card.

- Máu toàn phần hoặc hồng cầu pha loãng hoặc huyết tương của bệnh nhân.
- Máy ủ và ly tâm.



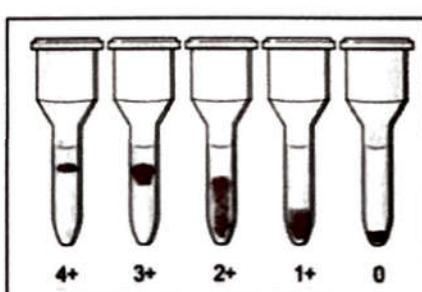
**Hình 4.2.** Card định nhóm máu 1 phương pháp trực tiếp (huyết thanh mẫu; hình trái) và card định nhóm máu 2 phương pháp (trực tiếp, gián tiếp; hình phải)

❖ Tiến hành:

- Viết tên của bệnh nhân hoặc số nhận dạng bệnh nhân lên thẻ.
- Gỡ bỏ các lá nhôm phía trên bản gel-card.
- Nhỏ mẫu vào các microtube.
- Ly tâm.
- Đọc kết quả.

❖ Kết quả:

- Trường hợp không có phản ứng, hồng cầu sẽ tự do lọt qua cột gel và tụ thành viên tròn ở đáy microtube.
- Trường hợp có phản ứng, hồng cầu ngưng kết bị cột gel giữ lại ở những mức độ khác nhau tùy thuộc vào mức độ ngưng kết.



**Hình 4.3.** Hiện tượng ngưng kết hồng cầu trong các cột gel

❖ Ưu điểm:

- Kết quả xét nghiệm tồn tại lâu dài.
- Lượng mẫu nhỏ.
- Tăng độ nhạy.
- Giải thích kết quả một cách khách quan.
- Tiết kiệm thời gian.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sinh lý học, ĐHYD Tp.HCM (2018), *Sinh lý học Y khoa*, Nhà Xuất Bản Y Học chi nhánh Tp.HCM.
2. Bộ môn Sinh lý học, ĐHYD Tp.HCM (2017), *Thực tập Sinh lý học*, Nhà Xuất Bản Y Học chi nhánh Tp.HCM.
3. Trần Văn Bé (1998) *Lâm sàng huyết học*, Nhà Xuất Bản Y Học chi nhánh Tp.HCM.
4. Benyó Z., Ivabics T., Kollai M. (2011), *Physiology Laboratory Manual*, 2<sup>th</sup> ed, Semmelweis, Budapest.
5. Hall J.E., Guyton A.C. (2011), Guyton & Hall: *Textbook of Medical Physiology*, 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA.
6. Kaushansky K., LichtmanM., BeutlerE., et al (2010), *Williams Hematology*, 8<sup>th</sup> ed, The McGraw-Hill Companies, Inc, China.

## Chương V. HỘI CHỨNG THIẾU MÁU

ThS.BS. Quách Thanh Lâm

### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Nêu định nghĩa thiếu máu.*
2. *Giải thích được cơ chế thiếu máu do mất máu.*
3. *Giải thích được cơ chế thiếu máu do tán huyết.*
4. *Giải thích được cơ chế thiếu máu do giảm sản xuất.*
5. *Trình bày được hoạt động thích nghi của cơ thể khi thiếu máu.*

### 1. ĐỊNH NGHĨA

Thiếu máu là tình trạng giảm số lượng hồng cầu (HC) hoặc hemoglobin (Hb) hoặc cả hai dưới mức bình thường.

Thiếu máu không phải là một bệnh, nó là biểu hiện của một quá trình bệnh lý hay sự thay đổi chức năng của cơ thể. Biểu hiện thiếu máu có thể chia thành 3 nhóm: rối loạn vận chuyển oxy; thay đổi cấu trúc hồng cầu; triệu chứng và biểu hiện của bệnh lý gốc.

### 2. PHÂN LOẠI

#### 2.1. Phân loại theo hình thái HC

- Thiếu máu HC nhỏ, nhược sắc.
- Thiếu máu HC bình thường, đăng sắc.
- Thiếu máu HC to.

#### 2.2. Phân loại theo cơ chế bệnh sinh

Thiếu máu có thể do:

- Mất máu.
- Tán huyết: vỡ HC.
- Giảm sản xuất do thiếu nguyên liệu hoặc do rối loạn ở tủy xương.

### 3. CƠ CHẾ GÂY THIẾU MÁU THEO CƠ CHẾ BỆNH SINH

#### 3.1. Thiếu máu do mất máu

Khi mất máu,  $\text{Fe}^{++}$  và các thành phần của HC bị mất khỏi cơ thể, mất máu có thể cấp hoặc mạn.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- **Thiếu máu do mất máu cấp** ví dụ do chấn thương, xuất huyết tiêu hóa... Khi lượng máu mất hơn 10%, dù cơ thể vận dụng cơ chế bù trừ (co mạch, tăng nhịp tim, tăng sức co bóp, tái phân phối máu) huyết áp vẫn giảm dần do giảm thể tích tuần hoàn. Khi lượng máu mất đến 30-40% thì xảy ra sốc. Trong trường hợp này thiếu máu đắng sắc, đắng bào. Nếu sự mất máu được kiểm soát, cung cấp đầy đủ  $\text{Fe}^{++}$  và các chất dinh dưỡng, số lượng HC sẽ phục hồi sau 3-4 tuần.

- **Thiếu máu do mất máu mạn** ví dụ do trĩ, rong kinh, giun móc... Cơ thể có thể thích nghi với tình trạng thiếu máu. Thiếu máu nhược sắc HC nhỏ. Trong phết máu ngoại vi có HC nhỏ, nhược sắc, đa hình dạng, đa màu sắc, đa kích thước, HC còn nhân. Sắt huyết thanh giảm.

### 3.2. Thiếu máu do tán huyết

Thiếu máu huyết tán có đặc điểm là HC vỡ sớm, tích tụ lại trong cơ thể  $\text{Fe}^{++}$  và các sản phẩm từ sự phá hủy HC. Hầu hết các loại thiếu máu huyết tán là thiếu máu đắng sắc, đắng bào. Do đời sống hồng cầu ngắn nhưng tuy xương thường ở trạng thái hoạt động mạnh gây tăng số lượng HC lười trong máu. Ngoài các biểu hiện của thiếu máu còn có biểu hiện vàng da nhẹ. Nếu hồng cầu vỡ nhiều gây Hb máu và Hb niệu. Sắt huyết thanh và bilirubin tự do tăng trong máu.

Nguyên nhân có thể tại chính HC hoặc do các yếu tố bên ngoài HC.

#### 3.2.1. Tán huyết do bẩm sinh hồng cầu

Đa số tán huyết thuộc nhóm này là do di truyền.

##### - **Khiếm khuyết ở màng HC:**

Bệnh HC hình cầu di truyền (*hereditary spherocytosis = Minkowski Chauffard*). Trong bệnh này, có sự bất thường của protein màng HC (chất spectin), sự rối loạn về cấu trúc và chức năng của men ATPase, chất phospholipid ở màng HC giảm. Các rối loạn về cấu trúc của màng làm cho màng HC tăng tính thấm đối với  $\text{Na}^+$  làm cho HC phồng lên có dạng hình cầu vẫn vận chuyển được oxy nhưng dễ vỡ khi đi qua các xoang tĩnh mạch và tuần hoàn ở lách. Di truyền mang tính trội, nhiễm sắc thể thường.

##### - **Tán huyết do rối loạn men bẩm sinh:**

Thiếu men G6PD (Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase) là một bệnh di truyền liên quan với nhiễm sắc thể X, bệnh thường có ở nam hoặc nữ đồng hợp tử. HC dễ bị tổn thương bởi các chất oxy hoá (Primaquine, Quinacrine, Sulfonamides, Nitrofurantoin, Aspirin, Phenacetin). Các gốc tự do sản xuất bởi các phagocyte khi nhiễm khuẩn cũng có thể gây tan máu. Sự tan máu thường nặng gây Hb niệu, chẩn đoán nhờ định lượng men G6PD.

##### - **Tán huyết do Hb bất thường (Hemoglobinopathy):**

- + **Bệnh thiếu máu HC hình liềm (Sickle cell anemia):** là một bệnh thường xảy ra ở người da đen, di truyền mang tính lặn. Trên chuỗi  $\beta$  của HbA một axit amin ở vị trí 6 là Glutamin bị thay thế bởi Valin. Khi thiếu Oxy HbS tác động với nhau trở thành dạng semisolid polymer làm HC biến dạng hình liềm gây tắc nghẽn dòng máu ở vi tuần hoàn. HbS là bệnh do rối loạn gien cấu trúc.
- + **Bệnh Thalassemia:** do không có hay khiếm khuyết tổng hợp chuỗi  $\alpha$  hoặc  $\beta$ . Hai yếu tố góp phần gây thiếu máu ở bệnh Thalassemia đó là sự giảm tổng hợp Hb và sự mất thăng bằng trong sản xuất chuỗi globin. Sự khiếm khuyết chuỗi globin đưa đến khiếm khuyết sản xuất Hb gây tình trạng thiếu máu nhược sắc HC nhỏ. Chuỗi bất thường tiếp tục sản xuất chứa trong HC góp phần hủy hoại HC và gây thiếu máu.

Trong  $\beta$  Thalassemia có thừa chuỗi  $\alpha$ , chúng bị biến tính tạo thành thể lảng đọng Heinz (*Heinz body*) trong các tế bào tiền thân HC trong tủy xương, thể Heinz có thể gây rối loạn tổng hợp DNA gây tổn thương màng tế bào làm cho các tế bào tiền thân (*precursor*) bị hủy trong tủy, các HC không bị hủy hoại thoát khỏi tủy có nguy cơ bị hủy ở lách.

Biểu hiện bệnh nặng nếu là đồng hợp tử, còn ở dạng dị hợp tử thường có đủ số lượng Hb bình thường nên tránh được tình trạng thiếu máu nặng. Người bệnh có biểu hiện chậm phát triển, có sự tăng tạo máu gây tăng tủy làm mỏng vỏ xương, gây biến dạng xương hàm, xương trán. Các xương dài, xương sườn, xương sống dễ gãy. Trong máu có tình trạng thừa chất sắt, tích lại ở cơ tim, gan, tụy gây tổn thương cho các cơ quan này. Hb trong máu thuộc loại HbF, HC có dạng HC hình bia.

### 3.2.2. Tán huyết do các nguyên nhân ngoài HC

Có một số yếu tố làm tan máu vì tổn thương màng HC bao gồm kháng thể, thuốc, chất hóa học, nọc rắn, vi khuẩn, ký sinh trùng sốt rét, yếu tố cơ học như van tim nhân tạo, phỏng, viêm mạch máu.

- **Kháng thể:** Kháng thể gây phá hủy HC có thể xếp thành 2 loại:
  - + Kháng thể nóng (*warm reacting antibody*) thuộc nhóm IgG, tác động tối ưu ở nhiệt độ  $37^{\circ}\text{C}$ .
  - + Kháng thể lạnh (*cold reacting antibody*) thuộc nhóm IgM, tác động tối ưu ở  $4^{\circ}\text{C}$ .

Kháng thể nóng không gây thay đổi hình dạng HC và chuyển hóa của HC. Tác động giữa kháng thể (KT) với kháng nguyên trên màng HC gây sự hủy hoại màng, sau đó chúng bị hủy diệt ở lách và hệ liên vông (ngoại trừ kháng thể của nhóm máu ABO và Rh).

Kháng thể lạnh gây tình trạng thiếu máu kinh niên xảy ra cùng với sự tăng sinh hệ lymphô hoặc vô căn. Tan máu xảy ra ở các phần xa của cơ thể, nơi mà nhiệt độ cơ thể

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

thấp hơn 30°C. Vùng cơ thể tiếp xúc với lạnh như tay chân với nước lạnh có thể tím tái đau buốt, hiện tượng Raynaud. Vì bản chất kháng thể là loại kháng thể không hoàn chỉnh nên không có ngưng tụ, muốn phát hiện phải làm phản ứng Coombs. Coombs trực tiếp (*DAT: direct antiglobulin test*) phát hiện kháng thể bám trên bề mặt HC. Coombs trực tiếp được thực hiện bằng cách trộn HC rửa với KT kháng globulin người, nếu có ngưng tụ thì phản ứng dương tính. Coombs gián tiếp (*IAT: indirect antiglobulin test*) để phát hiện KT trong huyết thanh.

### **Thuốc:**

- + Tồn thương do tính oxy hoá của thuốc: xảy ra đối với các loại HC nhạy cảm như thiếu G6PD, thiếu các men khác, các loại Hb bất thường.
- + Tồn thương do miễn dịch: thuốc là hapten bám trên HC (như penicillin); tự miễn dịch (như Aldomet); KN-KT bám lên HC. Kháng thể chống thuốc thuộc loại IgM. Khi dùng thuốc, KT bám trên HC gây vỡ HC.

### **- Nhiễm khuẩn:**

Do tác dụng trực tiếp của độc tố của vi khuẩn: *Clostridium perfringens* (*C.Welchii*) tiết lecithinase tác động lên lipoprotein gây vỡ HC.

- + Do cơ chế miễn dịch: polysaccharide từ vi khuẩn được gắn lên bề mặt HC, cơ thể tạo kháng thể chống lại vi khuẩn, kháng chéo lên kháng nguyên trên bề mặt HC gây vỡ HC.
- + Ký sinh trùng có tác động trực tiếp gây vỡ HC.
- + Đóng máu nội mạch rải rác: gây tan máu do HC qua lòng vi mạch bị hẹp (*microangiopathic hemolytic anemia*: thiếu máu tán huyết vi mạch).

### **- Hóa chất và các chất độc khác:**

- + Các kim loại nặng như arsenic, chì, đồng.
- + Nọc độc của ong, nhện, rắn.

### **3.3. Thiếu máu do giảm sản xuất**

Sự sản xuất HC muôn thực hiện được đòi hỏi tuy xương phải bình thường và được cung cấp đủ nguyên liệu ( $\text{Fe}^{++}$ , protid, vitamin B12, folic axit).

#### **3.3.1. Thiếu nguyên liệu tạo HC**

##### **- Thiếu máu do thiếu sắt:**

Là loại thiếu máu thường gặp, có thể chiếm tỷ lệ 10-30% dân số nhất là ở các nước đang phát triển. Chuyển hóa sắt theo một chu kỳ kín, lượng sắt mất đi bằng lượng hấp thu, vào khoảng 1mg mỗi ngày. Sắt được hấp thu ở ruột non sau khi sắt từ dạng  $\text{Fe}^{+++}$  trong thức ăn được khử thành  $\text{Fe}^{++}$  ở ruột, vận chuyển nhờ một protein do gan sản xuất

là siderophillin mà bình thường có tỷ lệ bão hòa Fe<sup>++</sup> là 30%. Đa số Fe<sup>++</sup> ở trong Heme (75%). Sắt được trữ ở gan, lách, ruột non dưới dạng ferritin.

Nguyên nhân gây thiếu sắt có thể là do giảm cung cấp (thiếu ăn, thiếu sữa, trẻ thiếu tháng...), giảm hấp thu (tiêu chảy, cắt dạ dày), mất sắt do xuất huyết kéo dài (giun móc, trĩ, xuất huyết ở đường tiêu hóa, rong kinh). Sắt huyết thanh giảm < 50µg/dl, độ bão hòa của siderophillin < 15%. Khi thiếu sắt sự sản xuất Hb giảm, gây thiếu máu nhược sắc HC nhỏ (MCV, MCHC, MCH giảm). Ngoài triệu chứng thiếu máu, còn có các biểu hiện khác như móng tay dẹt dễ gãy, lưỡi nhẵn, mắt gai. Nếu được cung cấp Fe, lượng Hb tăng chậm # 1g/tuần.

#### - Thiếu máu do thiếu vitamin B12 và folic axit:

Vitamin B12 và folic axit cần thiết cho sự tổng hợp DNA, khi thiếu sẽ gây rối loạn tổng hợp axit nucleic dẫn đến sự rối loạn tăng sinh và trưởng thành của hồng cầu, tạo ra các nguyên HC không lò (*megaloblast*). Đồng thời cũng có rối loạn các dòng tế bào khác: như bạch cầu, tiểu cầu, tế bào mô da, sinh dục. Biểu hiện máu của thiếu Vitamin B12 và folic axit là các HC to hơn bình thường, bạch cầu có nhiều mui (5-6 mui), giảm tiểu cầu.

Có sự tăng sinh tùy, sự tăng sinh các tế bào tiền thân HC nhưng các HC bị chết vào cuối giai đoạn trưởng thành. Tình trạng này gây thiếu máu, mặc dù các tế bào sinh hồng cầu ở tuy tăng gấp 3 lần, ngoài ra còn có tán huyết do kích thước HC to. Chỉ cần cung cấp vitamin B12 và folic axit, trong vòng 7-10 ngày, lượng HC lưới có thể đạt đến 50%, số lượng HC bình thường sau 3 tháng.

Thiếu vitamin B12 do ăn thiếu rất hiếm, có thể có ở người ăn chay. Kém hấp thu vitamin B12 có thể xảy ra nếu cắt bỏ toàn bộ dạ dày nhưng chỉ xảy ra sau 2-6 năm, rất hiếm gặp nếu chỉ cắt một phần dạ dày. Ngoài ra kém hấp thu vitamin B12 nếu cắt bỏ một phần hòi tràng, lao ruột, tiêu chảy kéo dài, sán dẹp *Diphyllobothrium latum*. Đa số thiếu vitamin B12 là do thiếu yếu tố nội tại (*intrinsic factor*) do teo niêm mạc dạ dày (*gastric atrophy*). Teo niêm mạc dạ dày do bẩm sinh (di truyền, nhiễm sắc thể thường, tính lặn) hoặc do có tự kháng thể chống yếu tố nội tại. Kháng thể chống bào tương của tế bào thành dạ dày, gây teo niêm mạc, không có axit, pepsin, gastrin trong máu tăng. Khoảng 75% ở những người bị thiếu máu ác tính có kháng thể chống yếu tố nội tại trong máu, nước bọt, dịch dạ dày. Kháng thể thuộc loại IgA, IgG, có thể có tác động như kháng thể khóa (*blocking antibody*) ngăn cản sự kết hợp yếu tố nội tại với vitamin B12, hoặc ở dạng ngăn cản sự hấp thu (*binding antibody*) vitamin B12 qua ruột non.

Trong thiếu máu do thiếu vitamin B12 có rối loạn ở hệ thần kinh như rối loạn vị giác, thị giác, khứu giác, chóng mặt, liệt chi dưới dạng gồง cứng, rối loạn thần kinh ngoại vi.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

Thiếu folic axit cũng có biểu hiện như thiếu vitamin B12, nhưng không có biểu hiện thần kinh. Thiếu folic axit nếu không ăn trái cây và rau, suy dinh dưỡng, nghiện rượu, tiêu chảy, có thai, thuốc chống folic axit (*methotrexate*), thuốc chống co giật (*hydantoinate*).

### 3.3.2. Thiếu máu do tủy xương kém hoặc không hoạt động

Sự sinh HC giảm nếu tủy xương bị cốt hóa hoặc xơ tủy (*myelosclerosis*); tủy xương bị xâm lấn như trong bệnh bạch cầu hoặc bị xâm lấn bởi u ác tính; tủy xương bị ngộ độc bởi thuốc, hóa chất (*pyramidon*, *chloramphenicol*, *sulfonamides*, *benzen*, chì, tia xạ...); thiếu hormon erythropoietine như suy thận mạn; bất sản tủy không rõ nguyên nhân.

Ngày nay người ta nghĩ rằng bất sản tủy do:

- (1) Tồn thương tế bào gốc làm giảm số lượng tế bào gốc.
- (2) Tồn thương vi môi trường ở tủy xương (tồn thương tế bào chất đệm).

Do cơ chế miễn dịch, là cơ chế được đề cập nhiều nhất, do quá trình miễn dịch hay tự miễn, gây tình trạng ức chế tế bào gốc ở tủy xương. Các tế bào lymphô đã hoạt hóa sản xuất ra các chất  $\gamma$ INF và  $\beta$ TNF có tác động ức chế sự tăng trưởng của tế bào gốc (tế bào có dấu án  $CD34^+$ ) và làm chết tế bào gốc, tế bào chất đệm thì bị ức chế bởi  $\gamma$ INF.

## 4. HOẠT ĐỘNG THÍCH NGHI CỦA CƠ THỂ KHI THIẾU MÁU

### 4.1. Hệ hô hấp: thiếu oxy kích thích trung tâm hô hấp gây thở nhanh.

### 4.2. Hệ tuần hoàn

- Thiếu oxy gây tăng nhịp tim, tăng sức co bóp cơ tim nhằm tăng lưu lượng tim có thể dẫn đến tim to (gây hở van tim cơ nang), suy tim.
- Thiếu oxy gây đau thắt ngực, mệt, yếu.
- Tăng huy động máu dự trữ vào vòng tuần hoàn, tái phân bố máu cho da và giảm Hb làm da, niêm tái nhợt.

### 4.3. Hệ thần kinh trung ương: chóng mặt, ngủ lịm, ngất.

### 4.4. Tuỷ xương tăng sản xuất HC (không do suy tuỷ) gây đau xương lan toả.

### 4.5. Gan, lách sinh HC như thời kỳ bào thai.

## 5. KẾT LUẬN

- Thiếu máu là giảm số lượng hồng cầu và hemoglobin.
- Biểu hiện thiếu máu gồm rối loạn vận chuyển oxy - thay đổi cấu trúc hồng cầu - biểu hiện của bệnh lý gốc.

- Phân loại thiếu máu theo hình dạng hoặc theo cơ chế bệnh sinh.
- Phân loại theo cơ chế bệnh sinh: do mất máu, do tán huyết, do giảm sản xuất.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McCance, Huether, *Pathophysiology- The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*, Elsevier Mosby 7<sup>th</sup> ed, 2014, p. 982- 1007.
2. Uptodate 2017.

## CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

Chọn một câu trả lời đúng nhất:

Câu 1. Chẩn đoán hội chứng thiếu máu khi:

- A. Mệt mỏi mạn tính
- B. Khó thở khi gắng sức
- C. Chóng mặt khi thay đổi tư thế
- D. Giảm số lượng hồng cầu và/hoặc hemoglobin

Câu 2. Các phân loại thiếu máu sau dựa vào cơ chế bệnh sinh, **ngoại trừ**:

- A. Thiếu máu do mất máu
- B. Thiếu máu tán huyết
- C. Thiếu máu do giảm sản xuất
- D. Thiếu máu hồng cầu nhỏ, nhược sắc

Câu 3. Mất máu cấp tính có các đặc điểm sau, **ngoại trừ**:

- A. Có khả năng bù trừ khi mất dưới 10% thể tích tuần hoàn
- B. Mất cả hồng cầu và huyết tương
- C. Thiếu máu đắng sắc, đắng bào
- D. Vàng da nặng

Câu 4. Thiếu máu tán huyết có các đặc điểm sau, **ngoại trừ**:

- A. Sắt huyết thanh tăng
- B. Hồng cầu lưới tăng
- C. Thể tích máu bình thường
- D. Bilirubin tự do giảm

Câu 5. Thiếu máu do thiếu sắt có các đặc điểm sau, **ngoại trừ**:

- A. Thiếu máu nhược sắc, hồng cầu nhỏ
- B. Ferritin tăng
- C. Móng tay dẹt dễ gãy
- D. Lưỡi nhẵn, mắt gai

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

Câu 6. Cơ chế của thiếu máu trong bệnh cảnh truyền nhầm nhóm máu ABO là:

- A. Khiếm khuyết ở màng hồng cầu
- B. Hemoglobin bất thường
- C. Rối loạn men bẩm sinh
- D. Kháng thể gây hủy hoại hồng cầu

Câu 7. Hoạt động thích nghi của cơ thể khi thiếu máu gồm, *ngoại trừ*:

- A. Kích thích trung tâm hô hấp
- B. Gan, lách giảm tạo máu
- C. Tăng nhịp tim
- D. Tăng tạo erythropoietin

Câu 8. Bệnh nhân nam 45 tuổi đến khám vì cảm thấy gầy dây hay mệt mỏi, khó thở khi gắng sức, đỡ hơn khi nghỉ ngơi

Khám: M 80 lần/p, HA 120/80 mmHg, HH 25 lần/p, T 37 °C

Da xanh, niêm mạc mắt nhợt

Tim đều, phổi trong, bụng mềm không đau

X quang ngực, ECG, siêu âm tim bình thường

CTM: HC 3.300.000, Hb 10,5g/dL, BC 9800, TC 370.000

Chẩn đoán sơ bộ có thể là:

- A. Viêm phổi
- B. Suy tim
- C. Thiếu máu
- D. Nhiễm siêu vi

## Chương VI.

# BỆNH THALASSEMIA

*BSCKI. Nguyễn Quốc Thành*

### **MỤC TIÊU HỌC TẬP**

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Nêu được định nghĩa và đặc điểm dịch tể bệnh thalassemia*
2. *Hiểu được cơ chế di truyền bệnh thalassemia.*
3. *Liệt kê được các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thalassemia*
4. *Trình bày các thể bệnh alpha-thalassemia và beta-thalassemia*
5. *Nhận biết đặc điểm bệnh beta thalassemia thể nặng*
6. *Trình bày nội dung điều trị bệnh beta thalassemia thể nặng*
7. *Nêu các biện pháp phòng bệnh thalassemia*

### **1. TỔNG QUAN VỀ BỆNH THALASSEMIA**

Bệnh thalassemia là bệnh di truyền phổ biến nhất ở loài người. Bệnh xảy ra với tần suất cao khắp dân số Địa Trung Hải, Trung Đông, Ấn Độ, Myanmar, trải dọc từ Nam Trung Quốc qua Thái Lan và Malaysia, và các dân số đảo ở Thái Bình Dương. Bệnh cũng có thể gặp ở các nước có dân nhập cư từ các dân số có tần suất mắc bệnh cao. Có 2 loại thalassemia chính, α và β (có liên quan đến gen α và β), và những dạng hiếm gặp hơn gây ra do bất thường gen globin khác. Tất cả những tình trạng này là do sự mất cân bằng trong việc sản xuất các chuỗi globin trong phân tử hemoglobin người lớn, làm dư thừa chuỗi α trong β thalassemia và dư chuỗi β trong α thalassemia. Có hàng trăm loại đột biến khác nhau tại locus globin α và β đã được xác định là nguyên nhân của giảm hay mất sản xuất α và β.

### **2. LỊCH SỬ PHÁT HIỆN BỆNH VÀ ĐỊNH NGHĨA**

1910, J.B. Herrick báo cáo một trường hợp thiếu máu nặng ở một sinh viên da đen người Jamaica với hồng cầu (HC) có dạng lạ: khum như hình trăng lưỡi liềm, kéo dài ra.

1917, Emmel báo cáo gấp hình dạng bất thường của HC ở người có vẻ ngoài bình thường, trường hợp này được biết sau này thuộc dạng dị hợp tử.

1927, Hahn và Gillespie ghi nhận có thể gây biến dạng *in vitro* HC ở một số bệnh nhân thành HC hình liềm bằng cách làm thay đổi pH môi trường, thay đổi nồng độ oxy... Hai ông cũng sau đó nhận thấy có thể gây liềm hóa *in vivo* HC các BN trên bằng

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

cách gây giảm nồng độ oxy-máu. Hahn gọi tên những người lành có HC hình dạng bình thường nhưng có thể bị đổi dạng thành hình liềm nếu bị giảm oxy-máu là “sickle cell trait”. Khi tiến hành khảo sát gia đình những BN thì thấy đặc điểm này được di truyền theo tính trội.

1925, Cooley mô tả bệnh thiếu máu mạn tính, thường gặp ở các dân cư vùng Địa Trung Hải. BN có các đặc điểm biến dạng xương, thâm da, suy tim, lách to, gan to, HC hình dạng khác nhau, kích thước không đồng nhất, có HC nhân xuất hiện ở máu ngoại vi, ... và BN thường tử vong rất sớm.

1932, George H. Whipple và William L. Bradford xuất bản một bài báo về triệu chứng trong bệnh này. Whipple đưa ra thuật ngữ thiếu máu miền biển (*thalassic anemia*) và viết liền lại thành *thalassemia*, vì tất cả những BN đầu tiên đều là người Địa Trung Hải.

1940, M. Wintrobe mô tả một bệnh cảnh lâm sàng nhẹ hơn nhưng với đặc điểm tế bào tương tự như các trường hợp bệnh do Cooley mô tả, sau này được biết là dạng dị hợp tử. Đến thời điểm này, bệnh được mô tả bởi Cooley và Lee là dạng đồng hợp tử của một gen nằm trên NST thường, trong khi dạng dị hợp tử thường kèm với những biến đổi huyết học nhẹ hơn. Tình trạng đồng hợp tử nặng được gọi là *thalassemia major* (thể nặng). Tình trạng dị hợp tử, *thalassemia trait*, để chỉ *thalassemia minor* (thể nhẹ) hay *thalassemia minima* (rất nhẹ). Sau này, thuật ngữ *thalassemia intermediate* (thể vừa) được dùng để mô tả những rối loạn nhẹ hơn thể nặng nhưng nặng hơn *thalassemia trait*.

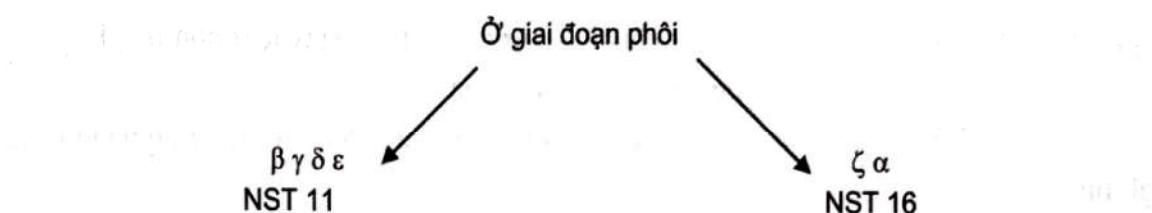
1949, Linus Pauling và Itano điện di và phân tách ra được các Hemoglobin (Hb) khác nhau, đặt nền móng cho khái niệm về cơ chế sinh lý của bệnh ở mức độ sinh học phân tử.

1956, Ingram chứng minh có sự thay đổi một hoặc một đoạn axit amin trên chuỗi phân tử Hb và đổi chiếu với các công trình nghiên cứu của Watson và Crick về gen, đưa ra khái niệm về bệnh lý gen đầu tiên là bệnh Hemoglobin (*Hemo-globinopathy*).

### 3. ĐẶC ĐIỂM DI TRUYỀN VÀ DANH PHÁP

Các gen điều khiển tổng hợp Hb nằm ở các nhiễm sắc thể 11 và 16. Ở loài người, Hb có 6 tiêu đơn vị do 6 nhóm gen tạo ra: nhóm gen trên nhiễm sắc thể 16 được gọi là nhóm gen “giống α” ( $\alpha$ -like), còn nhóm gen trên nhiễm sắc thể 11 được gọi là “giống β” ( $\beta$ -like) hoặc “không-α” (non- $\alpha$ ).

Việc sản xuất các chuỗi ấy thay đổi tuần tự từ giai đoạn phôi, thai, sơ sinh, nhũ nhi đến người trưởng thành. Thực tế, trẻ con qua khỏi 6 tháng tuổi đã phải có các thành phần Hb tương tự như người lớn bình thường.



Hình 6.1. Minh họa việc mã hóa sản xuất các chuỗi globin

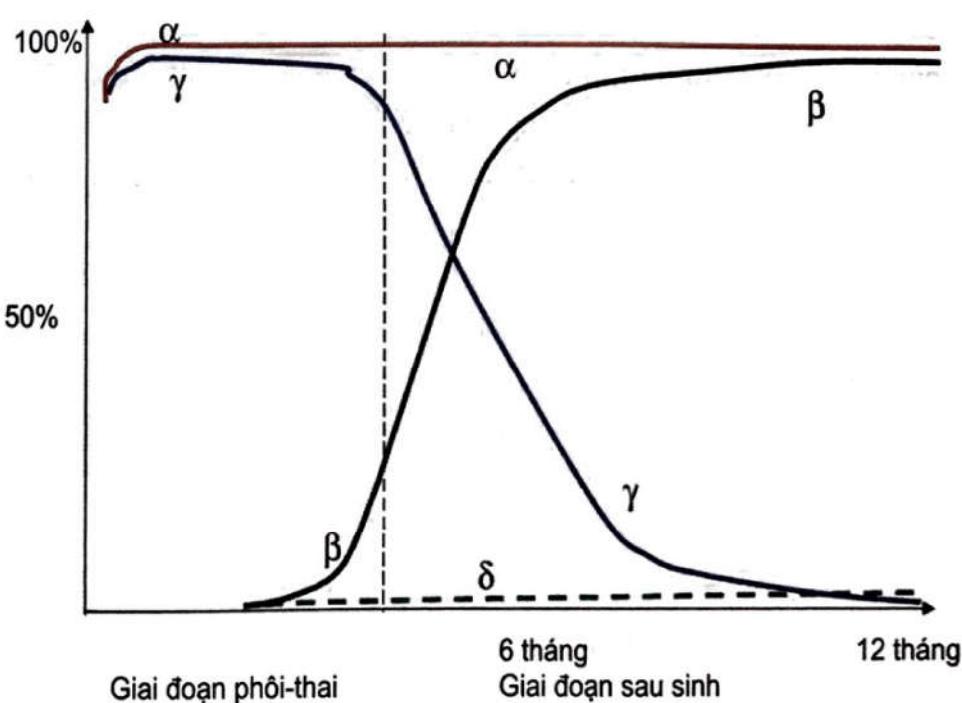
Theo sơ đồ tổng hợp các chuỗi Hb, bình thường các Hb sau đây sẽ tuần tự xuất hiện và biến mất đi theo thời gian phát triển của phôi thai và giai đoạn sau sinh:

#### \* Giai đoạn phôi

		$\zeta_2\epsilon_2$	$\epsilon$	$\gamma$	$\delta$	$\beta$
Hb Gower 1 :		$\zeta_2\epsilon_2$				
Hb Gower 2 :		$\alpha_2\epsilon_2$				
Hb Portland :		$\zeta_2\gamma_2$	$\zeta$ -	$\text{HbG1}$	$\text{HbPLd}$	

#### \* Giai đoạn thai

HbF :	$\alpha_2\gamma_2$					
* Giai đoạn sau sinh :		$\alpha$ -	$\text{HbG2}$	$\text{HbF}$		
HbA :	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha$ -			$\text{HbA2}$	$\text{HbA}$



Hình 6.2. Sơ đồ sản xuất các chuỗi globin theo từng thời kỳ trước và sau sinh

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

Do tính cân đối trong sản xuất các chuỗi, ở người bình thường tỷ lệ  $\alpha/\text{non-}\alpha = 1$

Rồi loạn di truyền của Hb xảy ra có thể được chia làm 3 nhóm lớn:

- **Bệnh Hb (hemoglobinopathy)**: có đột biến gây thay đổi cấu trúc polypeptid của globin.

- **Thalassemia**: giảm hoặc không tổng hợp được một hoặc vài chuỗi globin làm mất cân bằng tỷ lệ tương đối giữa các chuỗi globin.

- **Tồn lưu di truyền Hb thai (HPFH: Hereditary Persistence of Fetal Hb)**, một nhóm bệnh lành tính; cơ chế chuyển đảo tổng hợp từ  $\gamma$  sang  $\beta$ -globin sau khi chào đời không được thực hiện, chuỗi  $\beta$  được tổng hợp thiếu, không đầy đủ để tạo HbA, nhưng đồng thời chuỗi  $\gamma$  **không biến mất vẫn được mã hóa tiếp ở lượng nhiều** (đồng hợp tử) hoặc một phần (dị hợp tử) do vậy BN chỉ bị thiếu máu nhẹ và HbF vẫn tồn tại.

Bệnh di truyền theo định luật Mendel và hầu hết các gen đều đồng trội, thí dụ:

- AA: người lành bình thường
- FF: bệnh Cooley, Thalassemia major
- AF: dị hợp tử, có bệnh nhung nhẹ
- AS: bệnh HC hình liềm nhẹ
- SF: S- $\beta$ -Thalassemia
- SS: bệnh HC hình liềm nặng

90% các trường hợp bệnh chỉ liên quan đến một gen, gây thay thế một axit amin trên chuỗi globin, hay thay đổi mã đóng mở gen tổng hợp chuỗi globin này hay globin khác; 10% các trường hợp còn lại là các sai lệch, đảo đoạn, đứt đoạn, ghép đoạn gen hay kéo dài gen mã hóa một globin bất thường...

Hemoglobin giữ vai trò tối quan trọng trong cơ thể là giao-nhận-vận chuyển khí; nhận oxy ở phổi, vận chuyển trong hồng cầu, và nhường oxy cho mô, làm động tác ngược lại đối với CO<sub>2</sub>. Lượng oxy khuếch tán trong huyết tương cũng làm vai trò tương tự, nhưng ở một lượng rất thấp. Hb có khả năng vận chuyển oxy cao gấp 80 lần so với huyết tương, do vậy biến động trong thành phần và cấu trúc phân tử của Hb có thể làm thay đổi nghiêm trọng sinh lý HC, gây ba hậu quả cơ bản:

- Tân huyết: thiếu máu nặng.
- Nếu ái lực Hb với oxy tăng cao: BN bị đa HC thứ phát, da dẻ màu đỏ rực.
- Nếu ái lực Hb với oxy giảm thấp: BN bị tím tái.

## 4. DANH PHÁP

Các chuỗi globin được gọi theo chữ Hy-Lạp:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , .... Các đột biến trên chuỗi được ghi chú lên trên như số mũ, thí dụ:  $\beta^A$  là chuỗi  $\beta$ -globin bình thường,  $\beta^S$  là chuỗi  $\beta$  bị đột biến gây bệnh HC liềm (HbS). Để minh họa cụ thể hơn loại đột biến, người ta ghi

chú vị trí axit amin bị đột biến và tên axit amin thay vào bất thường, thí dụ: HbS có thể được ghi là  $\beta^{6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}}$ , nghĩa là trên chuỗi  $\beta$ -globin của bệnh HC liêm, axit amin thứ 6 là glutamin bị thay thế bởi valin; tương tự như vậy HbE có thể ghi là  $\beta^{26\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}}$  cùng ý nghĩa như trên.

Theo quy ước đó, ta có thể hiểu như sau:

$\beta^A/\beta^A$ : người bình thường

$\beta^A/\beta^S$ : dị hợp tử HC liêm

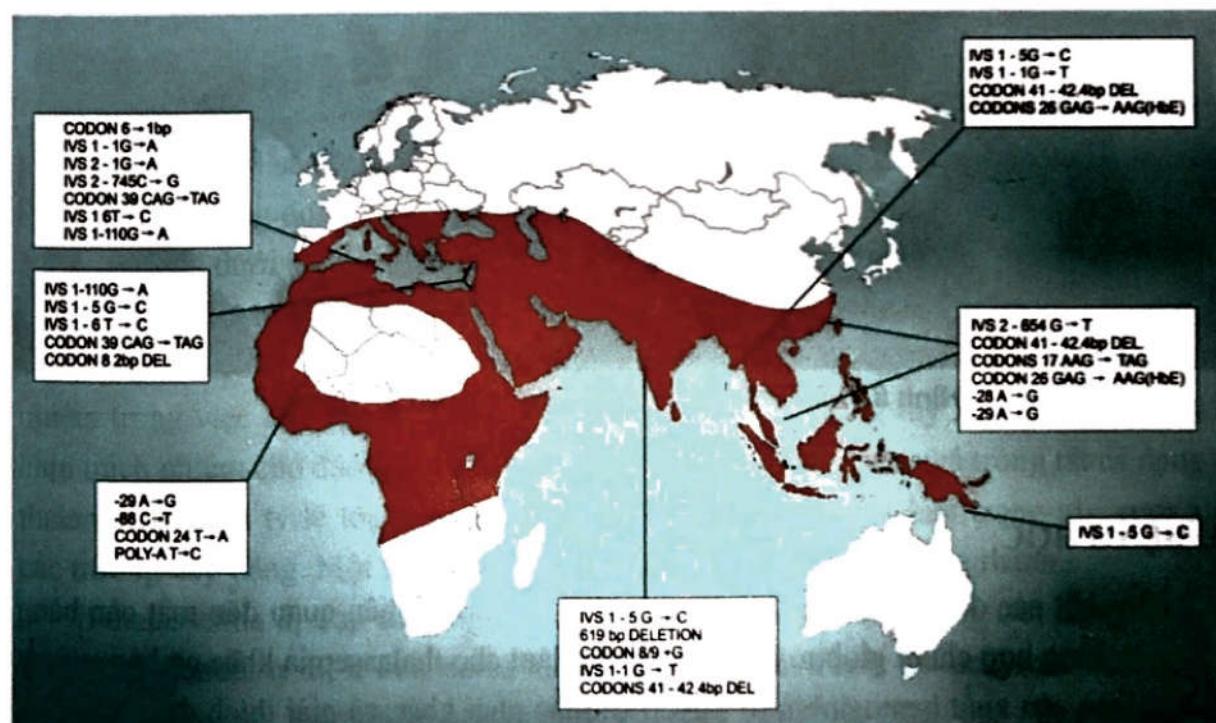
$\beta^S/\beta^S$ : đồng hợp tử HC liêm

$\beta^A/\beta^E$ : dị hợp tử HbE

## 5. DỊCH TỄ

$\beta$  thalassemia phân bố rộng ở dân số Địa Trung Hải, Trung Đông, các vùng của Ấn Độ và Pakistan và khắp Nam Á. Bệnh phổ biến ở Tajikistan, Turkmenistan, Kyrgyzstan và Trung Quốc. Vì có sự di dân từ các khu vực có tần suất bệnh cao như vùng Địa Trung Hải (Ý, Hy Lạp), Châu Phi, và Châu Á đến Mỹ, gen  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia và bệnh đã trở nên tương đối phổ biến, đặc biệt ở khu vực Bắc Mỹ cũng như Nam Mỹ.

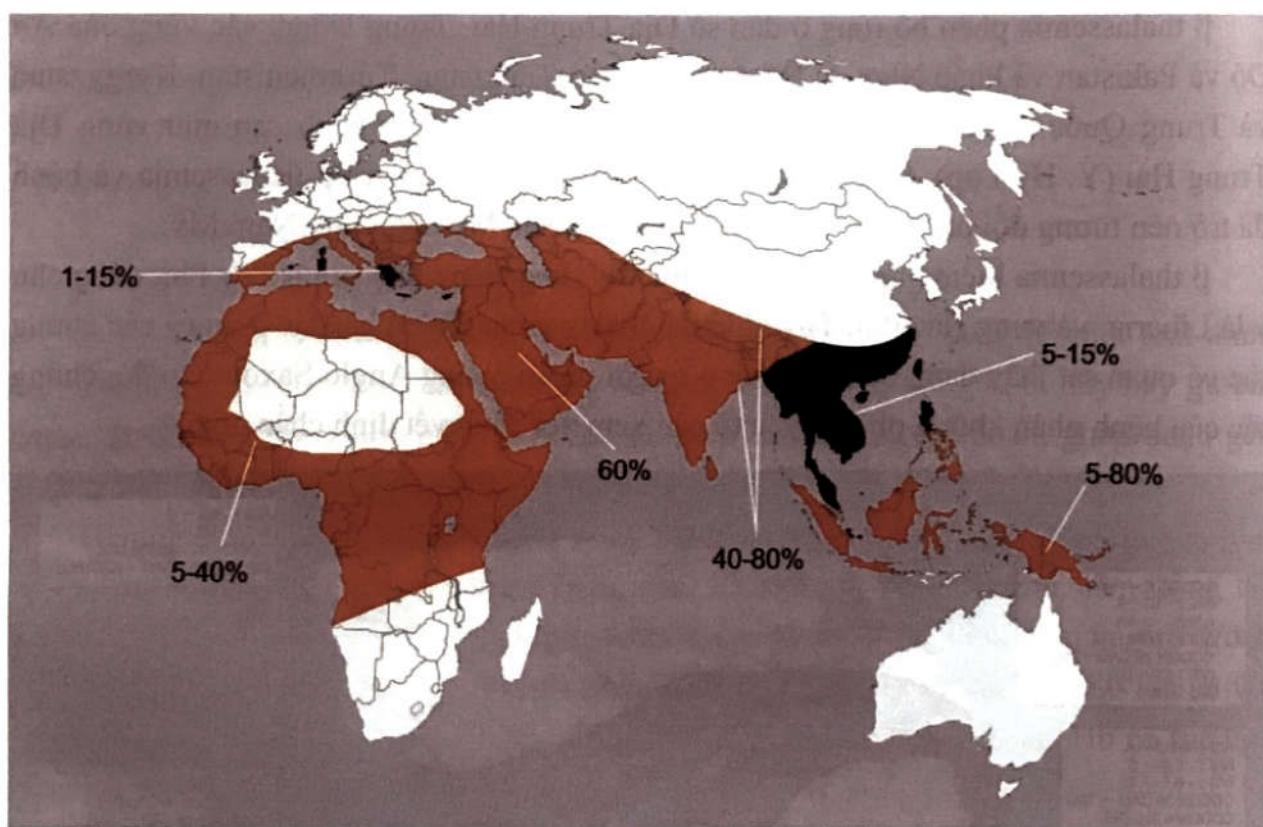
$\beta$  thalassemia hiếm gặp ở châu Phi, trừ vài vùng riêng biệt trong Tây Phi, đáng chú ý là Liberia, và vùng Bắc Phi. Tuy nhiên,  $\beta$  thalassemia xảy ra lác đác ở tất cả các chủng tộc và quan sát thấy dạng đồng hợp tử ở người thuần chủng Anglo Saxon. Do đó, chủng tộc của bệnh nhân không phải là yếu tố cần xem xét để quyết định chẩn đoán.



Hình 6.3. Sự phân bố  $\beta$  thalassemia trên thế giới

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

$\alpha$  thalassemia xảy ra khắp Châu Phi, Địa Trung Hải, Trung Đông, và Nam Á.  $\alpha^0$  thalassemia được tìm thấy hầu như phổ biến ở cộng đồng người Địa Trung Hải và Phương Đông, nhưng cực kỳ hiếm ở cộng đồng người Trung Đông và châu Phi. Tuy nhiên, dạng  $\alpha^+$  thalassemia xảy ra với tần suất cao khắp Tây Phi, Địa Trung Hải, Trung Đông và Nam Á. Ở Mỹ, khoảng 30% người Mỹ gốc Phi mang gen  $\alpha^+$  thalassemia. Có đến 80% cộng đồng người ở một số vùng của Papua New Guinea là người mang gen của  $\alpha^+$  thalassemia. Mức phổ biến của  $\alpha^+$  thalassemia ở những cộng đồng riêng biệt thì chưa được xác định, nhưng bệnh được báo cáo khá nhiều ở một số cộng đồng người Trung Đông và Nam Á. Những đặc điểm kết thúc chuỗi  $\alpha$  như hemoglobin Constant Spring, dường như đặc biệt hay gặp ở Nam Á. Khoảng 4% cộng đồng người ở Thái Lan là người mang gen.



**Hình 6.4.** Sự phân bố  $\alpha^0$  thalassemia (phần tô đen) và  $\alpha^+$  thalassemia (phần màu đỏ)

## 6. BỆNH HỌC

Hầu hết các đặc điểm sinh lý bệnh của thalassemia có liên quan đến mất cân bằng trong sự tổng hợp chuỗi globin. Hiện tượng này làm cho thalassemia khác cơ bản với tất cả rối loạn sản xuất hemoglobin di truyền và mắc phải khác và giải thích được mức độ nặng của bệnh trong thể đồng hợp tử và dị hợp tử.

Thiểu máu của β thalassemia có 3 cơ chế chính, trong đó quan trọng nhất là tạo hồng cầu không hiệu quả với sự phá hủy trong tuy xương với các tỷ lệ khác nhau của dòng tế bào tiền thân hồng cầu đang phát triển. Thứ 2 là tán huyết do hủy hồng cầu trưởng thành có chứa thể vùi của chuỗi α, và cuối cùng là hồng cầu nhỏ và nhược sắc do giảm tổng hợp hemoglobin chung.

Vì sự khiếm khuyết ban đầu trong β thalassemia liên quan đến sự giảm sản xuất chuỗi β, việc tổng hợp hemoglobin F và A2 không bị ảnh hưởng. Sự sản xuất hemoglobin thai nhi trong tử cung diễn ra bình thường. Biểu hiện lâm sàng của thalassemia chỉ xuất hiện khi trẻ sơ sinh có sự thay đổi sản xuất từ chuỗi γ sang β. Các trường hợp β thalassemia dị hợp tử có sự tăng nồng độ hemoglobin A2. Mức gia tăng có vẻ không chỉ phản ánh sự giảm tương đối hemoglobin A do tổng hợp thiếu hụt chuỗi β mà còn là sự tăng tuyệt đối đầu ra của chuỗi δ ở cả 2 dạng *cis* và *trans* với gen globin β đột biến.

Vì chuỗi α được chia cho các hemoglobins F, A, và A2, nên không có sự gia tăng hemoglobin F trong α thalassemia. Chuỗi γ và β dư thừa được tạo ra là kết quả của thiếu hụt sản xuất chuỗi α tạo thành thể vùi lắng đọng trên màng hồng cầu trưởng thành. Do đó sự tạo hồng cầu không hiệu quả ít hơn trong β thalassemia, nguyên nhân chính của thiếu máu là tình trạng tán huyết và nồng độ hemoglobin kém trong hồng cầu.

### 6.1. Sự tổng hợp chuỗi globin không cân bằng

Việc đo sự tổng hợp chuỗi globin trong máu hay *in vitro* ở các bệnh nhân với các nhóm bệnh thalassemia khác nhau và các nghiên cứu gia đình cho phép khám phá hoạt động của các gen thalassemia cung cấp một bức tranh rõ ràng về hoạt động của các yếu tố quyết định bệnh.

Ở β thalassemia đồng hợp tử, sự tổng hợp globin β có thể không có hay bị giảm nhiều. Hậu quả là sản xuất chuỗi globin α bị dư thừa. Chuỗi globin α tự do có thể tồn tại, kết tủa và lắng đọng trong tế bào tiền thân hồng cầu. Các thể vùi được tạo ra có thể quan sát được dưới cả kính hiển vi quang học và điện tử. Trong tuy xương, sự lắng đọng chuỗi α có thể nhìn thấy ở các tế bào tiền thân hồng cầu được hemoglobin hóa sớm nhất và trong suốt con đường trưởng thành của hồng cầu. Những thể vùi này chịu trách nhiệm trong việc làm phá hủy tế bào tiền thân hồng cầu trong tuy xương và đồng thời chịu trách nhiệm cho đặc điểm cho việc tạo hồng cầu không hiệu quả trong tất cả dạng β thalassemia. Một tỷ lệ lớn nguyên hồng cầu đang phát triển bị hủy trong tuy xương ở các trường hợp nặng. Một số hồng cầu đã bị phá hủy trước khi trưởng thành.

β thalassemia dị hợp tử cũng có sự tổng hợp chuỗi globin không cân bằng, nhưng độ dư thừa chuỗi α thì ít hơn nhiều và có thể được giải quyết bởi enzymes của tế bào tiền thân hồng cầu. Tuy nhiên, một mức độ tạo hồng cầu không hiệu quả nhẹ xảy ra.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

Dù có sự mất cân bằng chuỗi globin sâu sắc xảy ra ở α thalassemia thê nặng, chuỗi γ và β dư thừa tạo ra thê vùi mà không kết tủa trong tế bào tiền thân hồng cầu giống như mức độ của chuỗi α dư trong β thalassemia. Do đó sinh bệnh học của thiếu máu khác nhau cơ bản.

### 6.2. Cơ chế của hủy tế bào hồng cầu và tế bào tiền thân hồng cầu

Sự hủy màng tế bào hồng cầu do quá trình kết tủa chuỗi globin xảy ra bởi 2 đường chính: thê vùi tạo bởi các chuỗi α dư làm phá hủy cấu trúc màng hồng cầu, và sự phá hủy tương tự qua trung gian sản phẩm thoái giáng của chuỗi α dư. Các sản phẩm thoái giáng của chuỗi globin α tự do, heme, hemin (*oxidized heme*), và Fe tự do cũng đóng vai trò trong quá trình phá hủy màng hồng cầu. Chuỗi globin dư thừa gắn kết với các protein màng khác nhau và làm thay đổi cấu trúc và chức năng của chúng. Sắt dư thừa, bằng cách tạo ra các gốc oxy hóa tự do, phá hủy thành phần màng hồng cầu (gồm lipids và protein) và tiêu cơ quan nội bào. Heme và sản phẩm của nó có thể xúc tác sự hình thành các dạng oxygen phản ứng có thể phá hủy màng hồng cầu. Các hồng cầu bị cứng và mất nước (*underhydrated*), rò rỉ kali, tăng nồng độ calcium và nồng độ ATP thấp, không bền. Sự phá hủy hồng cầu cũng có thể qua sự hiện diện các thê vùi cứng khi hồng cầu di chuyển ngang qua lách.

Kết quả của việc sản xuất chuỗi không α dư thừa trong α thalassemias khá khác biệt. Vì chuỗi α được chia sẻ bởi cả 2 hemoglobin thai và người lớn, việc sản xuất chuỗi α thiếu hụt biểu hiện ở cả 2 đời sống thai và người lớn. Ở thai, việc này dẫn đến việc sản xuất dư thừa chuỗi γ; ở người lớn, việc này dẫn đến việc sản xuất dư thừa chuỗi β. Chuỗi γ dư thừa tạo nên homotetramer  $\gamma_4$  hay hemoglobin Bart's; chuỗi β dư thừa tạo nên homotetramer  $\beta_4$  hay hemoglobin H.<sup>179</sup> Thực tế chuỗi γ và β tạo nên homotetramer là nguyên nhân của sự khác nhau cơ bản trong sinh bệnh học của α và β thalassemia. Vì tetramer  $\gamma_4$  và  $\beta_4$  có thể hòa tan, nên chúng không tủa trong tuy, và do đó α thalassemia không đặc trưng bởi sự tạo hồng cầu không hiệu quả. Tuy nhiên, tetramer  $\beta_4$  tủa khi hồng cầu già, với sự hình thành các thê vùi. Chính vì vậy, thiếu máu của α thalassemia nặng hơn ở người lớn do hồng cầu bị phá hủy trong các vi mạch của lách bởi sự hiện diện thê vùi. Mặc dù, như trong trường hợp β thalassemia, chuỗi α dư thừa làm phá hủy, oxy hóa và không ổn định cơ học nhiều loại protein màng. Tuy nhiên, trong α thalassemia, màng hồng cầu thì rất bền, và không có bằng chứng oxy hóa hay rối loạn chức năng protein này. Hơn nữa, tình trạng hydrat hóa hồng cầu thì khác trong α thalassemia, sự lắng đọng các chuỗi β gây nên sự hydrat hóa gia tăng.

Yếu tố khác làm nặng thêm sự thiếu oxy của tình trạng thiếu máu của α thalassemia. Cả hai hemoglobin Bart's và hemoglobin H không thể hiện sự tương tác heme–heme và hầu như đường cong phân ly oxygen hình hyperbol với ái lực với oxy rất cao. Do đó,

chúng không thể phóng thích oxygen tại mô sinh lý. Vì vậy, trong thực tế, chúng chuyên chờ oxy vô dụng. Hậu quả, trẻ em có hemoglobin Bart's cao thường thiếu oxy trong thai kỳ nghiêm trọng. Đây là điều cơ bản trong bệnh cảnh lâm sàng  $\alpha^0$  thalassemia đồng hợp tử, dẫn đến thai phù, chết lưu muộn trong thai kỳ hay trong lúc sanh. Sự thiếu oxy được phản ánh bằng tình trạng phù nghiêm trọng ở trẻ, có thể là hậu quả của tăng tính thẩm mao mạch, và chứng tăng hồng cầu nghiêm trọng. Sự cung cấp oxy cho thai thiếu hụt có khả năng chịu trách nhiệm cho loạn dưỡng nhau thai to lớn và có thể đi kèm bất thường phát triển thường xảy ra ở thể nặng  $\alpha$  thalassemia trong tử cung.

### **6.2.1. Hậu quả của cơ chế bù của thiếu máu trong thalassemia**

Thiếu máu nặng trong  $\beta$  thalassemia đồng hợp tử và ái lực oxygen tương đối cao của hemoglobin F kết hợp với nhau tạo nên tình trạng thiếu oxy mô trầm trọng. Vì ái lực với oxy cao của hemoglobins Bart's và H, một tình trạng thiếu hụt oxy mô tương tự xảy ra trong  $\alpha$  thalassemia thể nặng. Đáp ứng thích nghi chủ yếu với thiếu oxy mô là tăng sản xuất erythropoietin. Ảnh hưởng chính của nồng độ erythropoietin cao này là sự gia tăng tạo hồng cầu. Hậu quả là sự biến dạng của xương sọ và mặt và sự xốp các xương dài. Búrú tạo máu ngoài tuy có thể phát triển trong vài trường hợp. Ngoài tạo biến dạng xương, tuy xương còn có thể gây gãy xương bệnh lý và nhiễm trùng xoang và tai giữa do dẫn lưu không hiệu quả.

Một ảnh hưởng quan trọng khác của sự dãn rộng khói tuy xương quá mức là làm chêch hướng mức năng lượng cần cho sự phát triển các tế bào tiền thân hồng cầu không hiệu quả. Vì vậy, bệnh nhân bị ảnh hưởng nặng bởi thalassemia thường biểu hiện hao mòn sức khỏe và kém phát triển. Sự quay vòng lớn của tế bào tiền thân hồng cầu có thể gây ra tăng axit uric máu thứ phát, gout và thiếu folate.

Ảnh hưởng của thiếu oxy trong tử cung trong  $\alpha^0$  thalassemia đồng hợp tử đã được mô tả. Trong dạng  $\alpha$  thalassemia có triệu chứng (bệnh hemoglobin H) thấy rõ sự tương ứng với sự sống ở người lớn, thay đổi xương và hậu quả của dãn rộng khói hồng cầu, dù ít gặp hơn trong  $\beta$  thalassemia.

### **6.2.2. Lách to**

Sự tiếp xúc hằng định của lách với hồng cầu có thành phần thề vùi của chuỗi globin kết tua là nguyên nhân gây lách to. Lách to tiến triển xảy ra ở cả 2 dạng  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia và làm trầm trọng thêm thiếu máu. Một lách to hoạt động như một hố chứa hồng cầu, cô lập một tỷ lệ đáng kể khói hồng cầu. Hơn nữa, lách to có thể gây ra sự gia tăng thể tích huyết tương. Sự phối hợp pha trộn hồng cầu trong lách và sự gia tăng thể tích huyết tương có thể làm nặng thêm cả  $\alpha$  và  $\beta$  thalassemia.

### 6.2.3. Chuyển hóa sắt bất thường

$\beta$  Thalassemia đồng hợp tử thiếu máu thường biểu hiện tăng hấp thu sắt qua đường ruột. Sự hấp thu sắt bị giảm do truyền máu. Sự hấp thu tăng gây nên sự lắng đọng sắt bền vững, trước tiên ở tế bào Kupffer của gan và đại thực bào ở lách và sau đó là tế bào võng mô ở gan. Hầu hết bệnh nhân đồng hợp tử  $\beta$  thalassemia đòi hỏi phải truyền máu định kỳ; do đó, ú sắt do truyền máu làm tăng thêm tình trạng lắng đọng sắt. Sắt lắng đọng trong các tuyến nội tiết, đặc biệt là tuyến phó giáp, tuyến yên, tuyến tụy, gan, và quan trọng nhất là ở cơ tim.

Sự lắng đọng sắt ở cơ tim dẫn đến tử vong do liên quan dẫn truyền hay do bởi suy tim khó chữa. Hậu quả khác của quá tải sắt gồm tiêu đường, suy tuyến phó giáp, suy giáp, và bất thường chức năng vùng hạ đồi - tuyến yên dẫn đến chậm phát triển và suy sinh dục. Sắt ở gan, phản ánh chính xác lượng sắt trong cơ thể, mà bn có nguy cơ biến chứng nặng do quá tải sắt. Các nghiên cứu này, suy luận dự liệu từ bệnh nhân ú sắt di truyền, đề nghị rằng những trường hợp có LIC # 80  $\mu\text{mol/g}$  gan tươi ( $\sim 15 \text{ mg/g}$  gan khô), tăng nguy cơ bệnh gan và các bệnh nội tiết khác. Bệnh nhân với gánh nặng sắt cao hơn đặc biệt tăng nguy cơ bệnh tim và chết sớm. Rối loạn chuyển hóa sắt ít gặp hơn ở bệnh nhân người lớn bị  $\alpha$  thalassemia. Nguyên nhân chưa rõ, nhưng có thể do mức độ thiếu máu nhẹ hơn, truyền máu ít hơn, và sự gia tăng của tùy tạo hồng cầu ít hơn. Cơ chế hủy mô qua trung gian sắt, đặc biệt là NTBI (*non-transferrin-bound iron*), và các bằng chứng gần đây về vai trò trung tâm của hepcidin trong điều hòa hấp thu sắt bất thường trong các rối loạn như thalassemia vẫn đang được tranh cãi.

### 6.2.4. Nhiễm trùng

Tất cả các dạng thalassemia thể nặng có vẻ đi kèm với sự tăng nhạy với nhiễm trùng. Lý do không rõ ràng và vẫn đang được xác định. Nồng độ sắt huyết thanh cao tương đối có lẽ thích hợp với sự phát triển vi trùng. Cũng có một cơ chế khác là phong tỏa hệ thống monocyte-macrophage như là hậu quả của tỷ lệ phá hủy hồng cầu gia tăng. Không có khiếm khuyết nào trong chức năng bạch cầu hay miễn dịch được báo cáo, và nồng độ sắt huyết thanh cao là yếu tố quan trọng đã được chứng minh rõ. Một ngoại lệ là nhiễm *Yersinia enterocolitica*, một tác nhân không phải virus có thể tự sản xuất sắt bình thường và do đó có thể làm tăng mạnh tình trạng dư thừa sắt. Bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu có nguy cơ cao mắc các bệnh do truyền máu như viêm gan B, viêm gan C, HIV/AIDS, và sốt rét.

### 6.2.5. Bất thường đông máu

Hiểu biết ngày càng nhiều về tình trạng tăng đông tiềm ẩn trong một số trường hợp thalassemia đã được xem xét chi tiết. Nhiều bằng chứng cho thấy các ở các bệnh nhân

này, đặc biệt sau cắt lách và có số lượng tiểu cầu tăng cao, có thể có bệnh động mạch phổi tiến triển là hậu quả của sự kết cụm tiểu cầu trong tuần hoàn phổi. Hơn nữa, việc sử dụng hồng cầu thalassemia như là nguồn phospholipid, đã làm tăng sản phẩm thrombin đã được chứng minh trong xét nghiệm prothrombinase.

Càng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy trong thiếu máu hồng cầu hình liềm, phần tán huyết của β thalassemia thường kèm với phóng thích hemoglobin và arginase gây ra tăng áp phổi tiến triển với nitric oxide bị hủy và rối loạn chức năng nội mạc. Có nhiều yếu tố khác góp phần gây nên biến chứng này gồm tình trạng tăng đông và phá hủy cấu trúc phổi do lắng đọng sắt dư thừa.

### 6.3. Đặc điểm lâm sàng

#### **β Thalassemia**

Dạng β thalassemia có kiểu hình lâm sàng nặng nhất là thalassemia thể nặng. Một bệnh cảnh lâm sàng nhẹ hơn, đặc trưng bởi khởi phát trễ và không đòi hỏi truyền máu hay số lần truyền máu ít hơn so với thể nặng, là β thalassemia trung gian. Bên cạnh đó, β thalassemia nhẹ là thuật ngữ mô tả tình trạng người mang dị hợp tử β thalassemia.

#### **β Thalassemia thể nặng**

Dạng đồng hợp tử hay phức hợp dị hợp tử của β thalassemia, thalassemia thể nặng, gây ra bệnh cảnh lâm sàng được mô tả lần đầu bởi Cooley và Lee vào năm 1925. Các trẻ bị bệnh thì bình thường lúc sinh. Thiếu máu thường phát triển trong những tháng đầu của cuộc đời và ngày càng trở nên nặng hơn. Trẻ không lớn nhanh và có thể có vấn đề về ăn, những đợt sốt, tiêu chảy, và triệu chứng dạ dày-ruột. Phần lớn trẻ β thalassemia phụ thuộc truyền máu đến khám vì triệu chứng trong năm đầu đời. Tình trạng khởi phát trễ hơn sẽ là một trong các dạng β thalassemia thể trung gian.

Tiến triển bệnh ở trẻ em tùy thuộc gần như hoàn toàn vào việc trẻ có được duy trì một chế độ truyền máu hợp lý hay không. Bệnh cảnh thiếu máu Cooley được mô tả trên y văn là bệnh cảnh khi chưa được truyền máu hợp lý. Nếu được truyền máu hợp lý, trẻ có thể tăng trưởng và phát triển bình thường và không có bất kỳ dấu chứng bất thường nào. Một vài biến chứng có thể xảy ra trong thời niên thiếu. Các triệu chứng sẽ rõ ràng hơn khi có tình trạng quá tải sắt vào cuối thập niên đầu đời do tạo hồng cầu không hiệu quả và do truyền máu lặp đi lặp lại. Trẻ được điều trị thải sắt hợp lý sẽ phát triển bình thường, dù có một số vẫn bị lùn. Trẻ truyền máu không hợp lý sẽ phát triển triệu chứng điển hình của thiếu máu Cooley. Sự tăng trưởng bị chậm lại. Với sự phồng lên của sọ và tăng trưởng quá mức của xương hàm trên, mặt dần dần có vẻ ngoài như "mongoloid". Những thay đổi này thường kèm với hình ảnh X quang đặc trưng của sọ, xương dài, và bàn tay. Mô xốp xương sọ dần rộng, với hình ảnh "hair on end" hay "sun ray" sự rõ của xương dài và xương đốt ngón. Biến dạng xương nhiều có thể xảy ra. Gan và lách to lên,

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

và xạm da. Một số đặc điểm của tăng chuyển hóa, như sốt, đờ mồ hôi, và tăng axit uric máu có thể có.

Tiền triễn lâm sàng được đặc trưng bởi tình trạng thiếu máu nặng với các biến chứng hay gặp. Những trẻ này đặc biệt dễ nhiễm trùng, và đây là nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất. Gãy xương tự phát thường xảy ra do sự giãn rộng của khoang tủy và với sự mỏng đi của xương dài và xương sọ. Biến dạng xương hàm trên thường dẫn đến các vấn đề về răng do răng mọc sai vị trí. Sự hình thành các khối tạo máu ngoài tuy lớn có thể gây các biến chứng thần kinh. Kèm với lách lớn, giảm tiêu cầu và giảm bạch cầu thứ phát có thể xảy ra, dẫn đến nhiễm trùng nặng hơn và chảy máu. Cắt lách thường thực hiện để giảm số lần truyền máu và giảm tình trạng giảm tiêu cầu; tuy nhiên, nhiễm trùng sau cắt lách đặc biệt thường gặp. Khuynh hướng chảy máu có thể có cả khi không có giảm tiêu cầu. Các vấn đề chảy máu thường kèm với suy chức năng gan trong một số trường hợp. Loét chân mạn tính có thể xảy ra nhưng thường hay gặp ở thalassemia thể trung gian. Trẻ tăng trưởng và phát triển bình thường trong khoảng 10 năm đầu đời nhờ truyền máu đều đặn sẽ bắt đầu có biểu hiện do ứ sắt khi bước vào tuổi dậy thì, đặc biệt nếu không có liệu pháp thải sắt phù hợp. Biểu hiện đầu tiên của quá tải sắt thường là dậy thì muộn và không có kinh. Qua thời gian, nhiều rối loạn nội tiết khác có thể phát triển, đặc biệt tiêu đường, suy sinh dục giảm kích dục, và thiếu hormon tăng trưởng. Suy giáp cũng có thể xảy ra nhưng ít phổ biến. Đến cuối thập kỷ thứ 2, biến chứng tim xuất hiện, và bệnh nhân thường chết trong thập kỷ thứ 2 hay 3 do suy tim. Suy tim có thể gây chết do tim cấp tính do loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền, hay suy tim khó chữa. Cả 2 biến chứng này có thể đến sớm bởi nhiễm trùng lặp đi lặp lại.

Kể cả khi trẻ được truyền máu và thải sắt hợp lý cũng có thể có một số biến chứng. Bệnh nhiễm trùng do truyền máu, đáng chú ý là viêm gan B, C, HIV, hay sốt rét rất thường gặp, dù tần suất này đang giảm nhờ chương trình tầm soát rộng rãi máu người cho. Việc chậm tăng trưởng và dậy thì thường gặp và có thể phản ánh sự suy sinh dục giảm kích dục và suy tuyến yên. Loãng xương ngày một tăng và có lẽ phần nào phản ánh sự suy sinh dục.

### **β Thalassemia thể trung gian**

Kiểu hình bệnh nhân thalassemia trung gian nặng hơn thalassemia thể ẩn không triệu chứng nhưng nhẹ hơn thalassemia thể nặng phụ thuộc vào truyền máu. Bệnh nhân thường đến khám muộn hơn do thiếu máu trễ hơn so với bệnh nhân đồng hợp từ β thalassemia phụ thuộc truyền máu. Có thể duy trì hemoglobin # 6g/dL mà không cần truyền máu. Tuy nhiên, trẻ vẫn sẽ có biểu hiện chậm tăng trưởng và chậm phát triển. Bệnh nhân trở nên nặng, với biến dạng xương rõ, viêm khớp, và đau xương; lách to tiến triển; chậm tăng trưởng; và loét n tính vùng trên mắt cá chân. Một mặt khác, bệnh nhân

vẫn có thể hoàn toàn không có triệu chứng cho đến khi lớn và không phụ thuộc truyền máu, với hemoglobin cao 10-12 g/dL. Tất cả các dạng nặng khác nhau của thể trung gian đều có. Một số ca trở nên nặng hơn do tác động của cường lách.

Nhìn chung, đặc điểm lâm sàng của β thalassemia thể trung gian tương tự như β thalassemia thể nặng. Ở những trường hợp nặng, đặc biệt là chậm tăng trưởng, bệnh nhân cần phải được truyền máu định kỳ. Tuy nhiên, một số biến chứng quan trọng như cường lách tiến triển có thể gặp ở vài thể nhẹ hơn. Ú sắt do tăng hấp thu có thể có ở những bệnh nhân không truyền máu thường xuyên. Ú sắt gây biến chứng tiêu đường và rối loạn nội tiết đặc biệt hay gặp ở thập kỷ thứ 4 của cuộc đời. Một tỷ lệ cao sỏi mật, biến dạng xương, bệnh xương và khớp, loét chân, và huyết khối, đặc biệt sau cắt lách, có thể có.

### **β Thalassemia thể nhẹ**

Tình trạng dị hợp tử của β thalassemia thường được xác định trong khi nghiên cứu gia đình bệnh nhân β thalassemia thể nặng, nghiên cứu dân số, hoặc do tình cờ phát hiện các thay đổi huyết học trong xét nghiệm thường quy. Có nhiều y văn đề cập đến tình trạng này, một số trong đó đề nghị rằng các cá nhân bị bệnh có thể có triệu chứng thiếu máu, và lách to nhẹ hoặc không to. Một nghiên cứu có kiểm chứng ghi nhận rằng bệnh nhân β thalassemia thể nhẹ có thể có biểu hiện mệt mỏi và các triệu chứng khác mà không thể phân biệt với những người thiếu máu do các nguyên nhân khác. Không có sự khác biệt nào của tỷ lệ lách to có thể sờ được giữa bệnh nhân thalassemia và nhóm chứng.

### **α Thalassemia**

*Hội chứng phù thai hemoglobin Bart's (Hemoglobin Bart's hydrops fetalis syndrome)*

Đây là nguyên nhân thường gây thai chết lưu ở khu vực Đông Nam Á. Trẻ có thể chết lưu giữa tuần 34 - 40 của thai kỳ hoặc sinh ra vẫn sống nhưng chết trong vài giờ đầu sau sinh. Xanh xao, phù, và gan lách to là các biểu hiện thường gặp. Bệnh cảnh lâm sàng tương tự phù nhau thai do bất đồng nhóm máu Rh. Tử thiết thường cho thấy có tạo máu ngoài tuy và phù nhau thai. Một số bất thường di truyền có thể có kèm theo.

Một vài trường hợp đã được cứu nhờ chẩn đoán trước sanh và truyền thay máu đã được báo cáo. Những trẻ này tăng trưởng và phát triển bình thường dù phải phụ thuộc truyền máu.

Tình trạng này thường đi kèm tỷ lệ nhiễm độc thai cho mẹ và khó sanh vì nhau lớn. Nguyên nhân của tăng dưỡng nhau vẫn chưa biết, dù thiếu oxy trong tử cung nặng bị nghi ngờ nhất vì kiểu hình tương tự xảy ra ở trẻ phù do bất thuận hợp Rh.

#### 6.4. Bệnh hemoglobin H

Bệnh Hemoglobin H được mô tả độc lập tại United States và Greece vào 1956. Dấu hiệu lâm sàng rất đa dạng. Một số bệnh nhân bị ảnh hưởng nghiêm trọng như  $\beta$  thalassemia thể nặng, nhưng đa số có diễn tiến nhẹ hơn nhiều. Thiếu máu kéo dài với lách to nhiều mức độ có thể xảy ra; biến dạng xương thường ít gặp.

Nhiều nỗ lực đã được thực hiện để tìm mối liên hệ giữa kiểu gen và kiểu hình bệnh hemoglobin H. Nhìn chung, bệnh nhân  $\alpha$  thalassemia không đột biến có gen  $\alpha_2$  kết hợp với yếu tố quyết định  $\alpha^0$  thalassemia ( $\alpha^T \alpha/-$ , hay  $\alpha^{ConstantSpring} \alpha/-$ ) có nồng độ hemoglobin H cao hơn, mức độ thiếu máu nhiều hơn, và diễn tiến biểu hiện lâm sàng nặng hơn bệnh nhân có kiểu gen  $--/\alpha$ .

#### 6.5. Thể $\alpha$ thalassemia nhẹ hơn, gồm trait $\alpha^t \alpha/-$ hay $\alpha^{constantSpring} \alpha/-$

Vì 2 gen globin  $\alpha$  tồn tại trên mỗi nửa kiểu gen (*haploid genome*), một loạt nhiều tình trạng khác nhau với các kiểu hình trùng lắp được tạo nên bởi sự tương tác giữa chúng. Người mang  $\alpha$  thalassemia mất đoạn và không mất đoạn,  $-\alpha/\alpha\alpha$  và  $\alpha^T \alpha/\alpha\alpha$  thường không có triệu chứng lâm sàng. Tương tự, tình trạng đồng hợp tử của  $\alpha^+$  thalassemia mất đoạn,  $-\alpha/\alpha$ , và dị hợp tử của  $\alpha^0$  thalassemia,  $--/\alpha\alpha$ , cũng không có triệu chứng, dù một số bệnh nhân có thể có thiếu máu nhẹ và thay đổi hồng cầu. Mặt khác, tình trạng đồng hợp tử của dạng  $\alpha$  thalassemia không mất đoạn,  $\alpha^T \alpha/\alpha^T \alpha$ , thường có kiểu hình cực kỳ đa dạng. Một số bệnh nhân thường chỉ có thiếu máu nhược sắc nhẹ. Dạng đồng hợp tử của đột biến kết thúc chuỗi, đáng chú ý là hemoglobin Constant Spring, là một trường hợp đặc biệt vì nó tạo ra kiểu hình đặc trưng: thiếu máu tán huyết mức độ vừa kèm lách to nhẹ.

#### 6.6. $\alpha$ Thalassemia và chậm phát triển tâm thần

Kiểu hình lâm sàng của tình trạng này thường kèm với locus globin  $\alpha$  dị hợp tử.

Trong những trường hợp kèm mất đoạn NST (đầu của NST 16; ATR-16), biểu hiện lâm sàng thay đổi theo phạm vi khiếm khuyết NST; chỉ  $\alpha$  thalassemia và chậm phát triển tâm thần là hằng định.

Biểu hiện lâm sàng của nhóm thứ 2, do đột biến ATR-X, gồm bất thường xương sọ, mặt biến dạng, giảm trương lực sơ sinh (*neonatal hypotonus*), bất thường di truyền, và một số đặc điểm ít hằng định hơn bên cạnh biểu hiện đặc trưng của  $\alpha$  thalassemia và chậm phát triển tâm thần.

## 7. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG

### 7.1. β Thalassemia

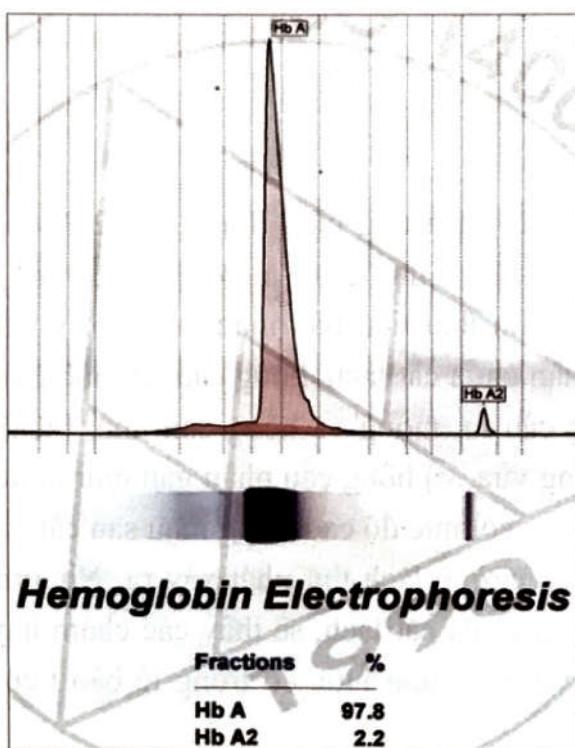
#### 7.1.1. *β thalassemia thể nặng*

Mức hemoglobin của bệnh nhân khi đến khám trung bình thường từ 2-3g/dL hay thậm chí thấp hơn. Hồng cầu đa hình dạng, đa kích thước rõ, nhược sắc, có hồng cầu bia, và các chấm basophile nhiều mức độ. Hình thái tiêu bản máu thay đổi tùy thuộc lách tình trạng cắt lách hay chưa. Ở bệnh nhân chưa cắt lách, hồng cầu đa hình dạng rất hay gấp. Tuy nhiên, sau khi cắt lách, hồng cầu to, mỏng và hồng cầu nhỏ, biến dạng thường gặp. Đếm số lượng hồng cầu lưới tăng vừa, và hồng cầu nhân gần như luôn có trong máu. Những loại hồng cầu này thường có mức độ cao trong máu sau cắt lách.

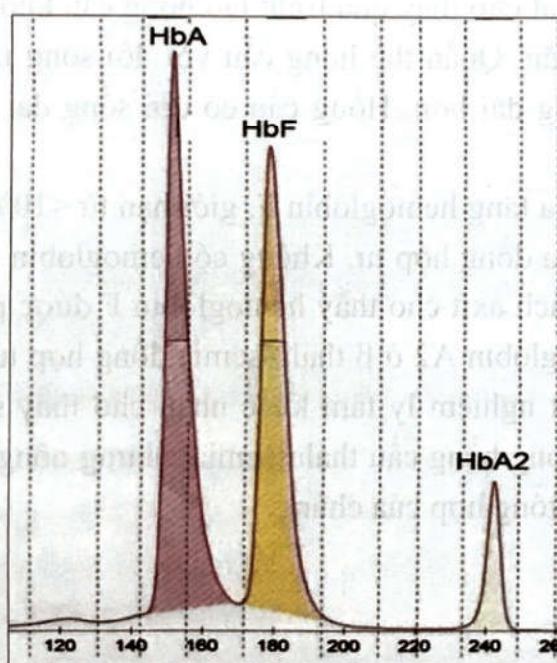
Bạch cầu và tiểu cầu tăng nhẹ trừ khi có cường lách thứ phát xảy ra. Nhuộm tiêu bản máu với methyl violet, đặc biệt ở bệnh nhân đã cắt lách, sẽ thấy các chấm hay các thể vùi rải rác trong hồng cầu. Những thể vùi này luôn luôn có trong tế bào tiền thân hồng cầu trong tủy.

Tùy thường tăng sinh hồng cầu với bất thường hình thái erythroblasts và tăng lắng đọng sắt. Các nghiên cứu về chuyển hóa sắt cho thấy quá trình tạo hồng cầu không hiệu quả, và đời sống hồng cầu thường rút ngắn. Quần thể hồng cầu với đời sống rất ngắn hiện diện chung với hồng cầu có đời sống dài hơn. Hồng cầu có đời sống dài hơn có chứa nhiều fetal hemoglobin hơn.

Điện di hemoglobin cho thấy có sự gia tăng hemoglobin F, giới hạn từ <10% đến > 90% và đây là đặc trưng của β thalassemia đồng hợp tử. Không có hemoglobin A được tạo ra trong  $\beta^0$  thalassemia. Xét nghiệm tách axit cho thấy hemoglobin F được phân bố khác nhau giữa các hồng cầu. Mức Hemoglobin A2 ở β thalassemia đồng hợp tử có thể thấp, bình thường hoặc tăng cao. Các xét nghiệm ly tâm khác nhau cho thấy sự khác nhau của phân bố hemoglobin F và A2 trong hồng cầu thalassemia, nhưng nồng độ của chúng trong máu toàn phần cho thấy tỷ lệ tổng hợp của chúng.

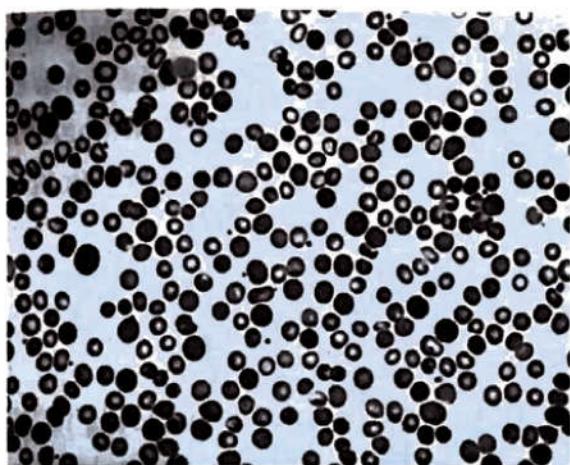


**Hình 6.5.** Bản kết quả điện di người bình thường  
HbA = 97,8%  
HbA2= 2,2%

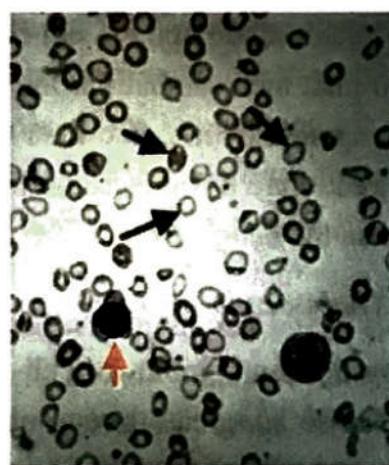


**Hình 6.6.** Kết quả điện di BN bị  
β<sup>+</sup>-Thalassemia.

## Bệnh Thalassemia



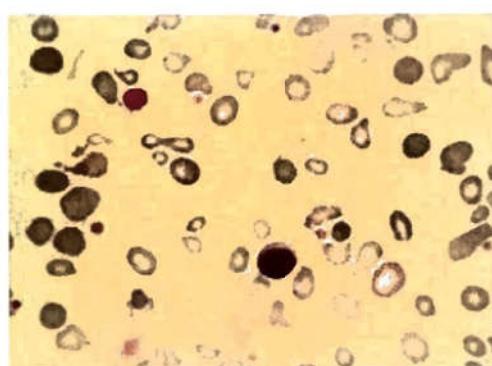
Anisocytosis trong bệnh nhân  $\beta$  thalassemia minor.



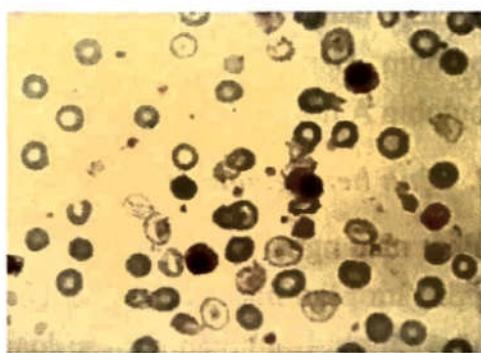
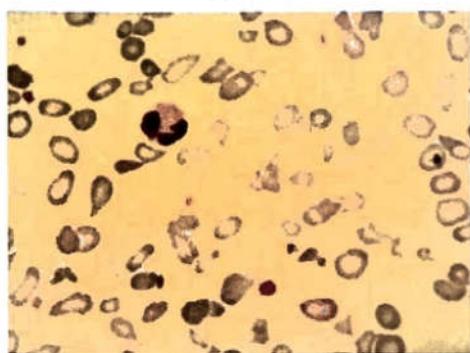
Mũi tên đen: Hồng cầu nhược sắc, kích thước nhỏ.

Mũi tên đỏ: Tế bào lympho nhỏ

Mũi tên xanh: Hồng cầu hình miệng



$\beta$  Thalassemia major. Hồng cầu đa kích thước, đa hình dạng (hình ellip, oval, giọt nước, hồng cầu bia và mảnh vỡ hồng cầu), tiểu cầu kích thước to.



Hồng cầu nhân số lượng nhiều trên phết máu ngoại biên ở một bệnh nhân thalassemia đã cắt lách.

**Hình 6.7. Phết máu ngoại biên của bệnh thalassemia**

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

Việc thăm khám anh chị em ruột, cha mẹ, và con có thể rất quan trọng trong chẩn đoán nhờ phát hiện các bất thường của thành viên khác trong gia đình, và bác sĩ nên cố gắng xét nghiệm đếm tế bào máu trên các thành viên này. Ngoại trừ mức hemoglobin cao hơn, các thay đổi huyết học trong β thalassemia trung gian tương tự như trong β thalassemia thể nặng.

### 7.1.2. *β Thalassemia thể nhẹ*

Nồng độ hemoglobin ở bệnh nhân β thalassemia thể nhẹ thường dao động từ 9-11g/dL. Đa số hồng cầu thường nhỏ và nhược sắc, giá trị trung bình của MCH từ 20-22pg và của MCV từ 50-70fl. Số lượng hồng cầu bình thường hoặc tăng, hemoglobin và hematocrit thường giảm nhẹ. Trong một nghiên cứu dân số thì các chỉ số về hồng cầu rất hữu dụng trong việc tầm soát người mang dị hợp tử thalassemia.

Tùy trong β thalassemia dị hợp tử thường tăng sinh hồng cầu nhẹ, hiếm gặp thè vùi hồng cầu. Thỉnh thoảng có sự thay đổi hình dạng nguyên hồng cầu không lò là do thiếu folic axit, đặc biệt trong thai kỳ. Lưu ý có thể có tạo hồng cầu không hiệu quả mức độ nhẹ, nhưng đời sống hồng cầu bình thường.

Trên xét nghiệm điện di hemoglobin, nồng độ hemoglobin A2 tăng từ 3.5-7%. Mức hemoglobin F tăng, có thể gấp trong 50% trường hợp, thường từ 1-3% và hiếm khi > 5%.

## 7.2. α Thalassemia

### 7.2.1. *Hội chứng phù nhau thai hemoglobin Bart's*

Ở trẻ có hội chứng phù nhau thai, phết máu ngoại vi thường có hình ảnh thay đổi của thalassemia nặng với nhiều hồng cầu nhân. Thành phần hemoglobin cấu tạo chính là hemoglobin Bart's, với khoảng 10-20% hemoglobin Portland. Thường không có hemoglobin A hoặc F, dù một số trường hợp hiếm có hiện diện lượng nhỏ hemoglobin A.

### 7.2.2. *Bệnh hemoglobin H*

Phết máu ngoại vi thể hiện hồng cầu đa hình dạng, đa kích thước, nhược sắc. Tỷ lệ hồng cầu lười thường khoảng 5%. Ủ hồng cầu với brilliant cresyl blue cho thấy các thè vùi nằm rải rác trong hầu hết các loại tế bào. Các thè này được tạo thành do sự kết tụ của hemoglobin H do phản ứng oxy hóa khử của thuốc nhuộm.

Sau cắt lách, một số tế bào có thể Heinz nhỏ, đơn độc. Các thè vùi này được hình thành là do sự kết tủa của phân tử hemoglobin H không bền và chỉ gặp sau cắt lách. Hemoglobin H chiếm từ 5-40% tổng số hemoglobin. Lượng rất ít hemoglobin Bart's có thể có, và hemoglobin A2 thường giảm nhẹ.

$\alpha^0$  thalassemia và  $\alpha^+$  thalassemia thể ẩn

$\alpha^0$  thalassemia thể ẩn đặc trưng bởi sự hiện diện từ 5-15% hemoglobin Bart's lúc sinh. Hemoglobin này biến mất lúc trưởng thành và không được thay thế bởi một lượng hemoglobin H tương đương. Thính thoảng tế bào có thể vùi hemoglobin H có thể xuất hiện sau khi ủ với brilliant cresyl blue. Hiện tượng này thường được dùng như một test chẩn đoán thalassemia thể ẩn. Tuy nhiên, test này khó chẩn hóa và cần phải có nhiều kinh nghiệm để đánh giá. Ở bệnh nhân người lớn, hồng cầu dị hợp tử có thay đổi hình thái với MCH và MCV thấp. Điện di hemoglobin thì bình thường.

Bệnh nhân  $\alpha^+$  thalassemia thể ẩn ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) đặc trưng bởi không thay đổi hay thay đổi huyết học rất ít, 1-2% hemoglobin Bart's lúc sinh trong một số trường hợp chứ không phải tất cả, và giảm nhẹ tỷ lệ sản xuất giữa  $\alpha/\beta$  là 0,8; do đó, kiểu gen này thường gọi ý đến người lành mang gene bệnh (*silent carrier*). Các nghiên cứu so sánh mức hemoglobin Bart's lúc sanh với phân tích DNA chứng tỏ không có hemoglobin Bart's với số lượng có ý nghĩa có thể phát hiện được ở trẻ mới sinh bị  $\alpha^+$  thalassemia dị hợp tử.

## 8. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Các dấu hiệu lâm sàng và huyết học trong  $\beta$  thalassemia đồng hợp tử và bệnh hemoglobin H rất đặc trưng nên chẩn đoán thường không khó.

Ở trẻ nhỏ, chẩn đoán phân biệt thalassemia với thiếu máu nguyên bào sắt di truyền (*congenital sideroblastic anemia*) có thể rất khó, nhưng hình ảnh tùy ở trường hợp sau khá đặc trưng.

Trong JMML có tăng hemoglobin F nên bệnh này có thể hơi giống  $\beta$  thalassemia. Tuy nhiên, dấu hiệu của các tế bào ban đầu trong tủy, không có tăng hemoglobin A2 trên điện di hemoglobin, có sự giảm carbonic anhydrase, và các đặc điểm *in vitro* sự đáp ứng của các tế bào tiền thân tủy *in vitro* với GMCSF (*granulocyte-monocyte colony-stimulating factor*) sẽ giúp chẩn đoán phân biệt bệnh này với  $\beta$  thalassemia.

## 9. ĐIỀU TRỊ, TIẾN TRIỀN, TIÊN LƯỢNG

Cách thức điều trị duy nhất hiện nay đối với trẻ thalassemia là truyền máu định kỳ, thải sắt để phòng ngừa quá, cân nhắc cắt lách trong trường hợp biến chứng cường lách, và tiêu chuẩn vàng của chăm sóc nhi tổng quát. Ghép tủy có vai trò quan trọng trong những trường hợp được chọn lọc.

### 9.1. Truyền máu

Trẻ bị  $\beta$  thalassemia được duy trì mức hemoglobin 9,5-14g/dL sẽ tăng trưởng và phát triển bình thường và gần như sẽ không có các đặc điểm biến dạng xương của thalassemia. Việc duy trì hemoglobin thấp hơn mức này mà không có bất cứ hậu quả có

hại nào trên sự phát triển và mang lại thuận lợi là giảm lượng sắt quá tải cũng có thể được chấp nhận. Phác đồ duy trì mức Hb trước truyền không quá 9,5g/dL. Một chương trình truyền máu không nên bắt đầu quá sớm, và nó chỉ nên được bắt đầu khi mức hemoglobin quá thấp đến nỗi không phù hợp cho sự phát triển bình thường. Nếu truyền máu được bắt đầu quá sớm, thalassemia thể trung gian có thể bị bỏ sót, và trẻ có thể được truyền máu không cần thiết. Việc truyền máu nên được thực hiện thường xuyên, mỗi 4 tuần ở ngoại trú. Để tránh phản ứng truyền máu, hòng cầu đông lạnh hay rửa, qua bộ lọc nên được dùng để loại bỏ bạch cầu và các thành phần protein huyết tương.

### 9.2. Thải sắt

Trẻ được duy trì phác đồ truyền máu cao cuối cùng sẽ dẫn tới quá tải sắt và chết vì các biến chứng ú sắt ở các cơ quan quan trọng. Do đó, những trẻ này phải được bắt đầu chương trình thải sắt trong 2-3 năm đầu đời. Dù nỗ lực tìm kiếm thuốc thải sắt dạng uống, deferoxamine (*desferrioxamine*) được chứng minh là thuốc duy nhất có giá trị điều trị lâu dài cho thalassemia. Thuốc được dùng tốt nhất là tiêm truyền dưới da thành bụng trước qua bơm tiêm suốt đêm từ 8-12 h. Liệu pháp thải sắt nên được bắt đầu lúc nồng độ ferritin huyết thanh đạt 1000 mcg/dL. Trong thực hành, mức này thường thấy sau 12 đến 15 lần truyền máu.

Để ngừa độc tính, trẻ không nên thải sắt khi gánh nặng sắt vẫn còn thấp. Liều khởi đầu thường là 20 mg/kg x 5 đêm/tuần, kèm 100 mg vitamin C uống (người lớn và trẻ lớn là 200 mg) vào ngày truyền thuốc, sau khi tiêm truyền thuốc được bắt đầu. Ở các bệnh nhân ú sắt nặng, đặc biệt nếu có biến chứng tim hay nội tiết, lượng sắt dự trữ trong cơ thể có thể giảm một cách hiệu quả bằng deferoxamine truyền tĩnh mạch với liều tối 50 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Kinh nghiệm dùng deferoxamine ngày càng nhiều và hậu quả độc tính của thuốc đã được báo cáo. Không có biến chứng nghiêm trọng nào xảy ra ngoài nốt dưới da đau và đỏ tại nơi tiêm truyền. Phản ứng dị ứng cực kỳ hiếm gặp. Các phản ứng này đều có thể kiểm soát, ít nhất một phần nào, bằng 5-10 mg hydrocortisone tiêm TM. Khả năng liên quan lớn nhất là độc tính thần kinh cảm giác, gặp ở 30% trường hợp. Độc tính gây điếc tần suất cao có thể trở thành có triệu chứng. Trong vài trường hợp có thể điếc vĩnh viễn. Độc tính ở mắt cũng được ghi nhận. Các triệu chứng bao gồm mất thị giác, mù màu, và mất thị trường và trong một số trường hợp sẽ mất đi khi bệnh nhân ngưng thuốc.

Deferoxamine có thể gây biến đổi xương thỉnh thoảng kèm đau xương và chậm tăng trưởng. Những thay đổi này có thể thấy được qua hình ảnh bắt thường trên X quang cột sống. Có thể phòng ngừa bằng cách chăm sóc kỹ trong theo dõi bệnh nhân sử dụng desferrioxamine lâu dài. Các chuyên gia khuyến cáo bệnh nhân nên được khám tai và mắt mỗi 6 tháng.

Việc sử dụng deferoxamine tiêm dưới da ban đêm gặp nhiều khó khăn, do đó người ta đã nỗ lực tìm kiếm các thuốc thải sắt uống hiệu quả. Hai thuốc hiện đang có là deferiprone và deferasirox. Deferiprone được dùng với liều 75 mg/kg chia 3 lần trong ngày. Không có nhiều bài nghiên cứu thực nghiệm so sánh về hiệu quả của thuốc so với desferrioxamine trong thời gian dài, nhưng nhìn chung nó có vẻ kém hiệu quả hơn trong việc duy trì lượng sắt an toàn trong cơ thể. Tác dụng phụ quan trọng nhất là giảm bạch cầu hạt. Vì vậy người ta khuyến cáo nên kiểm tra số lượng bạch cầu mỗi tuần. Deferiprone cũng gây viêm khớp nhiều mức độ trong các chủng tộc khác nhau. Tuy nhiên, vì có ưu điểm là khả năng xuyên màng tế bào nên thuốc được cho là hiệu quả hơn trong loại bỏ sắt ở tim. Tuy nhiên, cho đến nay, tất cả các nghiên cứu cho rằng thuốc làm giảm tỷ lệ biến chứng tim ở bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu đều là hồi cứu và không có dữ liệu nào được kiểm chứng trong thời gian dài. Ngày nay các chuyên gia gợi ý nên dùng deferiprone phối hợp với desferrioxamine, đặc biệt là vì hiệu quả thải sắt ở tim trong thời gian dài.

Deferasirox mang lại nhiều hứa hẹn với hiệu quả nổi bật ở liều 5-10 mg/kg/ngày, hoặc liều cao hơn đối với bệnh nhân ú sắt nặng. Kết quả ngang với desferrioxamine trong việc đạt được mức sắt ở gan hợp lý. Những nghiên cứu ban đầu cũng cho thấy rằng thuốc hiệu quả trong việc loại bỏ sắt dư thừa ở tim. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất liên quan deferasirox gồm rối loạn dạ dày-ruột, sẩn da thoáng qua, tăng creatinine máu không tiến triển. Tuy nhiên cũng còn quá sớm để chắc chắn về hiệu quả toàn bộ hay đánh giá độ an toàn lâu dài của thuốc.

Vì các dữ liệu đáng tin cậy về hiệu quả lâu dài của deferoxamine trên các bn thalassemia phụ thuộc truyền máu được điều trị hợp lý nên đến nay thuốc này vẫn là lựa chọn đầu tiên. Vai trò thật sự của phác đồ phối hợp deferoxamine và deferiprone, hay deferasirox đơn độc, vẫn cần nhiều NC tiền cứu để xác định.

Việc theo dõi cẩn thận nồng độ lắng đọng sắt trong lúc dùng liệu pháp thải sắt là yếu tố rất quan trọng. Cách đánh giá đơn giản nhất, đặc biệt ở các nước mà không có sẵn kỹ thuật tinh vi, là đánh giá thường quy nồng độ ferritin huyết thanh, và nên duy trì < 1500 mcg/L. Các kỹ thuật không xâm lấn khác để đánh giá sắt trong cơ thể đã được phát triển thêm. Ngày nay có nhiều bằng chứng mạnh mẽ chứng minh rằng với chuẩn máy hợp lý, việc đo và vẽ lên bản đồ LIC (*liver iron concentration*) bằng MRI là cách hiệu quả cực kỳ để đánh giá thường quy hiệu quả của liệu pháp thải sắt. Tương tự, có nhiều tiến bộ trong việc đánh giá sắt ở tim bằng phương pháp không xâm lấn T2\* MRI.

Ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy trẻ được duy trì mức hemoglobin cao thì không bị cường lách. Tuy nhiên, việc lách to kèm với nhu cầu truyền máu ngày càng nhiều xảy ra phổ biến ở bệnh nhân có mức hemoglobin thấp hơn. Việc cắt lách nên

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

được thực hiện nếu nhu cầu truyền máu tăng đột ngột hay có triệu chứng đau do lách quá to. Vì nguy cơ cao nhiễm trùng pneumococcal, cắt lách không nên làm ở trẻ < 5 tuổi. Những trẻ này nên được chủng ngừa pneumococcal trước khi cắt lách, sau đó bệnh nhân phải được uống penicillin phòng ngừa. Chủng ngừa Haemophilus influenzae type B và meningococcal cũng được khuyến cáo.

### 9.3. Ghép tế bào gốc

Vào năm 1997, hơn 1000 ca ghép tủy được thực hiện tại 3 trung tâm của Italy. Dựa vào kinh nghiệm này và các dữ liệu sau đó, tiên lượng của cuộc ghép tủy thuộc vào liệu pháp thải sắt phù hợp. Do đó, bệnh nhân được chia ra làm 3 nhóm: nhóm I bao gồm bệnh nhân thải sắt phù hợp và không có xơ gan hay gan to; nhóm II bệnh nhân có 1 hay 2 trong 3 đặc điểm trên; và nhóm III bệnh nhân không có cả 3 đặc điểm. Trong số bệnh nhân nhóm I đã được ghép sớm trong quá trình bệnh, DFS 5 năm (*disease-free survival*) đạt 90 – 93%, và nguy cơ tử vong do ghép là 4%. Ở nhóm II, nhóm nguy cơ vừa, survival và DFS là 86% và 82%. Với nhóm III, nhóm nguy cơ cao, survival và DFS là 62% và 51%. Ngoài các biến chứng ngay lập tức của nhiễm trùng nặng sau ghép, phần lớn các trường hợp tử vong có liên quan đến GVHD (*graft-versus-host disease*) cấp hay mạn. Tỷ lệ chung của GVHD độ nhẹ đến nặng từ 27-30%. Việc điều chỉnh phác đồ điều kiện hóa đã làm giảm tỷ lệ độc tính của thuốc. Không ghi nhận có trường hợp nào mắc bệnh huyết học ác tính trong vòng 15-20 năm sau ghép.

### 9.4. Chăm sóc tổng quát

Việc điều trị thalassemia đòi hỏi một sự chăm sóc tổng quát đa phương diện. Nhiễm trùng cần được điều trị sớm. Nếu chế độ ăn thiếu folate thì cần được bổ sung. Việc bổ sung có thể không cần thiết ở những trẻ duy trì phác đồ có tốc độ truyền máu cao. Nên chú ý đặc biệt vùng tai mũi họng vì nhiễm trùng xoang mạn tính và các bệnh tai giữa do khiếm khuyết xương sọ dễ xảy ra.

Bên cạnh đó, chăm sóc răng định kỳ rất cần thiết ở trẻ truyền máu không đủ có khiếm khuyết đa dạng xương hàm trên và răng kém phát triển. Trong các giai đoạn sau của bệnh, liệu pháp nội tiết thay thế cần thiết khi sắt quá tải trở thành vấn đề chính. Điều trị triệu chứng loãng xương và suy tim cũng cần thiết.

### 9.5. Điều trị các thể thalassemia đặc biệt

Hemoglobin H disease thường không cần trị liệu đặc hiệu, dù cắt lách có thể có giá trị trong những trường hợp có kèm thiếu máu nặng và lách to. Vì cắt lách có thể làm tăng tỷ lệ huyết khối so với nhóm β thalassemia không cắt lách, nên chỉ thực hiện phẫu

thuật này trong các trường hợp thiếu máu nhiều và kèm theo cường lách. Các thuốc oxy hóa không nên dùng ở bệnh nhân bị hemoglobin H.

Vấn đề trị liệu thalassemia thể trung gian có đặc biệt phức tạp. Việc quyết định truyền máu hay không ở trẻ có hemoglobin ổn định bền vững ở mức 6-7 g/dL thật sự khó khăn. Có lẽ điều tốt nhất là phải chấp nhận theo dõi sát các trẻ này trong những năm đầu đời. Nếu bệnh nhân tăng trưởng và phát triển bình thường và không có dấu hiệu biến dạng xương, thì không nên truyền máu. Tuy nhiên nếu sớm có dấu hiệu chậm tăng trưởng hay giới hạn hoạt động vì thiếu máu, thì nên truyền máu định kỳ. Cường lách góp phần làm trầm trọng hơn tình trạng thiếu máu thì nên thực hiện cắt lách khi trẻ lớn lên.Thêm vào đó, các bệnh nhân này sẽ có tình trạng quá tải sắt do tăng hấp thu sắt từ dạ dày ruột nên cần đánh giá định kỳ nồng độ sắt huyết thanh và ferritin để có thể khởi động thải sắt khi có chỉ định.

## 10. PHÒNG NGỪA

Ở những vùng trên thế giới có tần suất mắc thalassemia cao, bệnh đặt một gánh nặng kinh tế lớn lên xã hội. Ví dụ, nếu tất cả trẻ thalassemia được sinh ra ở Cyprus được truyền máu và thải sắt đều đặn, ước tính trong 15 năm tổng gói chi phí y tế của nước này chỉ đủ điều trị cho một mình bệnh này. Rõ ràng là phương pháp này không khả thi, vì vậy nỗ lực hướng đến phát triển chương trình phòng ngừa các thể thalassemia khác nhau. Mục tiêu phòng ngừa có thể đạt được theo 2 cách:

(1) là tư vấn di truyền, tầm soát dân số toàn bộ trong khi trẻ đang tuổi đi học và cảnh báo người mang gen về nguy cơ khi kết hôn với người mang gen khác. Khá ít dữ liệu về phương pháp này. Rõ ràng phương pháp này không thành công ở nhiều quốc gia, do đó người ta hướng đến phát triển chương trình chẩn đoán tiền sanh. Chẩn đoán tiền sanh để phòng ngừa thalassemia đòi hỏi tầm soát người mẹ ở lần khám tiền sanh đầu tiên, tầm soát người cha trong trường hợp người mẹ là người mang α thalassemia, và đề nghị họ làm chẩn đoán tiền sanh và kết thúc thai kỳ nếu cả cha và mẹ đều là người mang gen thalassemia thể nặng. Hiện nay, chương trình này chủ yếu dành cho chẩn đoán tiền sanh dạng đồng hợp tử  $\beta^+$  hoặc  $\beta^0$  thalassemia phụ thuộc truyền máu. Nỗ lực ban đầu lúc phát hiện tiền sanh  $\beta$  thalassemia dùng mẫu máu thai và phân tích tổng hợp chuỗi globin diễn ra ở tuần 18 của thai kỳ. Dù khó khăn, phương pháp này được áp dụng thành công ở nhiều nước và dẫn đến giảm tỷ lệ trẻ sinh ra bị  $\beta$  thalassemia. Kỹ thuật đi kèm với bệnh suất mẹ thấp, từ suất thai khoảng 3-4%, và tỷ lệ sai sót là 1-2%. Khuyết điểm chính của phương pháp này là được thực hiện tương đối trễ trong thai kỳ. Vì lý do này, cố gắng bắt đầu làm chẩn đoán tiền sanh trong tam cá nguyệt thứ nhất.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

(2) Kỹ thuật DNA có khả năng chẩn đoán các rối loạn hemoglobin quan trọng trong tử cung bằng cách phân tích DNA. Dù sự phân tích có thể làm trên DNA chiết xuất từ dịch ối (phương pháp này có mặt hạn chế, vì một lần nữa, nó phải thực hiện tương đối trễ trong thai kỳ, và thường tế bào dịch ối phải được tăng trưởng trong nuôi cấy để đạt đủ lượng DNA). Tuy nhiên, DNA có thể ly trích được rất sớm vào khoảng tuần 9 của thai kỳ bằng mẫu gai nhau. Dù sự an toàn của kỹ thuật này vẫn được đánh giá đầy đủ và khiếm khuyết chỉ có thể xảy ra khi thủ thuật được làm rất sớm, sinh thiết gai nhau đã trở thành phương pháp chính chẩn đoán tiền sanh cho bệnh nhân có nguy cơ thalassemia dựa trên kinh nghiệm sau đó của kỹ thuật này.

Các tiến bộ vượt bậc trong kỹ thuật DNA đã cung cấp nhiều phương pháp khác nhau để xác định trực tiếp đột biến DNA của thai. Kể cả ở các gia đình có đột biến cực hiếm, kỹ thuật giải trình tự DNA nhanh chóng cho phép thực hiện chẩn đoán rất nhanh. Tỷ lệ sai sót khi dùng các phương pháp khác nhau này rất thay đổi, chủ yếu tùy vào kinh nghiệm của phòng xét nghiệm; tỷ lệ thấp dưới 1% được báo cáo từ hầu hết các trung tâm. Việc áp dụng kỹ thuật mới này đã làm giảm chủ yếu tỷ lệ sanh trẻ bị thalassemia khắp vùng Địa Trung Hải và Trung Đông, và một phần của tiểu lục địa Án Độ và Đông Nam Á. Một cách khác của phương pháp này là nuôi cấy DNA thai từ tế bào thai trong máu mẹ hay huyết tương mẹ.

## 11. THALASSEMIA LÀ VẤN ĐỀ SỨC KHỎE TOÀN CẦU

Những tiến bộ đáng kể trong chẩn đoán, phòng ngừa và điều trị thalassemia đã cải thiện tiên lượng nhóm bệnh lý này ở nhiều quốc gia trên thế giới. Tuy nhiên, ở các nước đang phát triển có tần suất thalassemia cao vẫn còn nhiều điều giới hạn trong chẩn đoán và điều trị. Các phương pháp nhằm kiểm soát và quản lý thalassemia ở các nước nghèo đã và đang được xem xét, bao gồm phát triển mối liên hệ giữa các nước giàu và nghèo để huấn luyện cho nhân viên, trang bị các phương tiện và kỹ thuật chẩn đoán tầm soát sớm, điều trị thải sắt hiệu quả... và một khi các điều này được phát triển, thì sẽ tiếp tục với các nước nghèo hơn. Nếu không tổ chức theo các đường hướng này thì thalassemia sẽ tiếp tục gây ra cái chết trước khi trưởng thành cho hàng trăm trẻ trong số hàng ngàn trẻ mắc bệnh trên toàn thế giới.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David J. Weatherall, (2010), *The Thalassemia: Disorder of Globin synthesis*, William Hematology, 48, 725-758.

2. Fucharoen G et al. (2004), A Simplified Screening Strategy for Thalassemia and Hemoglobin E in Rural Communities in South-East-Asia, *Bull World Health Organ*, 82(5): 364-372.
3. Winichagoon P, et al. (2008), Rapid diagnosis of thalassemias and other hemoglobinopathies by capillary electrophoresis system, *Transl Res*, 152(4):178-184.
4. Edward J Benz, (2018), *Clinical manifestations and diagnosis of the Thalassemias*, <http://www.uptodate.com>.

# PHẦN BA. DÒNG BẠCH CẦU

## Chương VII. SINH LÝ BẠCH CẦU

PGS.TS.BS. Mai Phương Thảo

### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Trình bày được số lượng và công thức bạch cầu ở người Việt Nam bình thường và phân tích công thức bạch cầu.*
2. *Phân tích bốn đặc tính của bạch cầu.*
3. *Giải thích chức năng của từng loại bạch cầu: bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu ura axit, bạch cầu ura kiềm, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu lymphô (T và B).*

Bạch cầu là những tế bào hình cầu, có nhân, được tạo thành trong tuy xương và không chứa hemoglobin. Khi các thành phần của máu được phân tách, bạch cầu và tiểu cầu tạo nên một lớp dịch nhày, mỏng, có màu trắng, nằm giữa huyết tương và hồng cầu. Bạch cầu có kích thước lớn hơn hồng cầu và có nhân. Mặc dù bạch cầu là một thành phần của máu, máu chỉ có vai trò đơn thuần như một công cụ vận chuyển bạch cầu đi đến các mô khác nhau để tham gia bảo vệ cơ thể chống lại các vật xâm lấn và loại bỏ các tế bào chết hay mảnh vỡ tế bào bằng quá trình thực bào.

### 1. SỐ LƯỢNG VÀ CÔNG THỨC BẠCH CẦU

#### 1.1. Số lượng bạch cầu

Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi khoảng 4–11 G/l (Giga/lít) ( $\times 10^9$  tế bào/lít). Số lượng bạch cầu ở người trưởng thành bình thường khoảng 7.000 – 9.000/mm<sup>3</sup> máu ở nam và 6.000 – 8.000/mm<sup>3</sup> ở nữ. Ở trẻ em và phụ nữ có thai, số lượng bạch cầu cao hơn.

Thay đổi sinh lý của số lượng bạch cầu: số lượng bạch cầu thường tăng sau khi ăn, sau khi lao động, luyện tập, trong thời kỳ kinh nguyệt, trong những tháng cuối của thai kỳ. Lúc sắp sinh, số lượng bạch cầu có thể tăng tới 17 G/l. Số lượng bạch cầu ở trẻ sơ sinh rất cao, khoảng 20 G/l.

Thay đổi bệnh lý của số lượng bạch cầu: khi số lượng bạch cầu tăng trên 11 G/l gọi là tăng bạch cầu, giảm dưới 4 G/l gọi là giảm bạch cầu. Số lượng bạch cầu tăng trong các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính hoặc nhiễm virus, đặc biệt tăng cao trong bệnh bạch huyết cấp hoặc mạn tính, các bệnh rối loạn chuyển hóa hoặc rối loạn hormone, dị ứng

và một số bệnh ác tính. Số lượng bạch cầu giảm trong trường hợp bị nhiễm độc, nhiễm xạ, trong bệnh suy túy.

## 1.2. Công thức bạch cầu

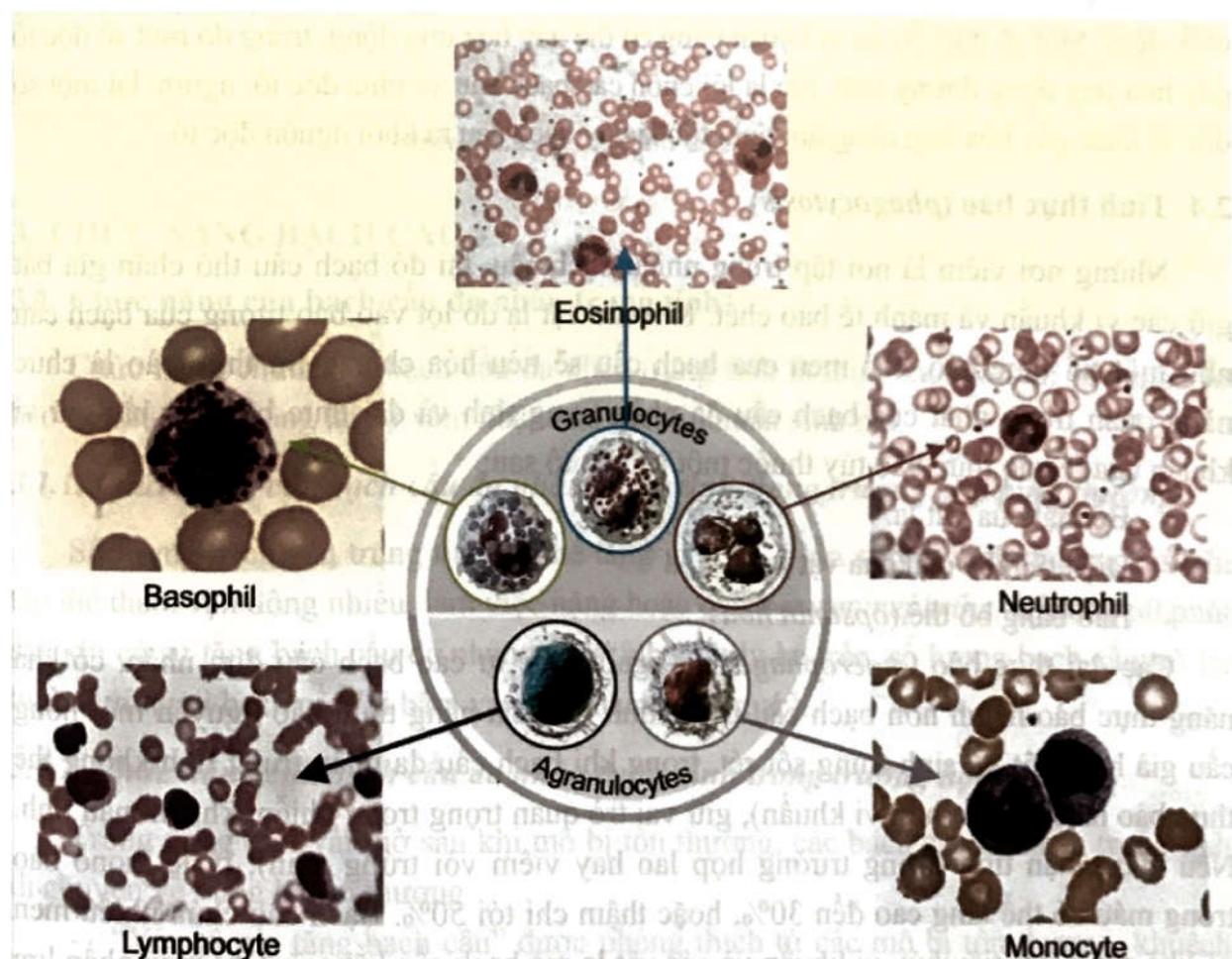
Có nhiều loại công thức bạch cầu khác nhau, tùy theo mục đích thăm dò nghiên cứu, người ta có thể dùng những tiêu chuẩn khác nhau để phân loại công thức bạch cầu.

### 1.2.1. Công thức thông thường

Là tỷ lệ phần trăm trung bình giữa các loại bạch cầu trong máu. Công thức này giúp ta tìm hướng xác định nguyên nhân bệnh.

### 1.2.2. Công thức Arneth

Arneth nghiên cứu bạch cầu đa nhân trung tính nhận thấy rằng bạch cầu càng già nhân càng chia nhiều mui. Vì vậy, công thức này giúp người ta thăm dò tốc độ sinh sản và phá hủy của bạch cầu.



Hình 7.1. Hình ảnh của 5 loại bạch cầu quan sát dưới kính hiển vi.

(Nguồn: Wikipedia)

## 2. ĐẶC TÍNH CỦA BẠCH CẦU

### 2.1. Tính xuyên mạch

Bạch cầu có thể chui xuyên qua những khe hở giữa các tế bào nội mô của mao mạch để vào các tổ chức quanh mao mạch, mặc dù những lỗ nhỏ đó có kích thước nhỏ hơn bạch cầu nhiều lần. Bạch cầu xuyên mạch để đến những nơi hấp dẫn chúng, chủ yếu là các ổ viêm.

### 2.2. Tính chuyển động bằng chân giả (*ameboid movement*)

Mỗi khi có kích thích tại một nơi nào đó trong cơ thể (kích thích hóa học...) bạch cầu chuyển động bằng cách thò các tua bào tương, gọi là chân giả bò đến tập trung tại địa điểm bị kích thích.

### 2.3. Tính hóa ứng động (*chemotaxis*)

Những sản phẩm hủy hoại trong mô viêm, đặc biệt polysacarit (*polysaccharide*) của mô, các sản phẩm bổ thể (*complement*) có thể làm bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển tới chỗ viêm. Một số độc tố của vi khuẩn cũng có thể gây hóa ứng động, trong đó một số độc tố gây hóa ứng động dương tính, tức là lôi cuốn các bạch cầu về phía độc tố, ngược lại một số độc tố khác gây hóa ứng động âm tính, tức là đẩy bạch cầu ra khỏi nguồn độc tố.

### 2.4. Tính thực bào (*phagocytosis*)

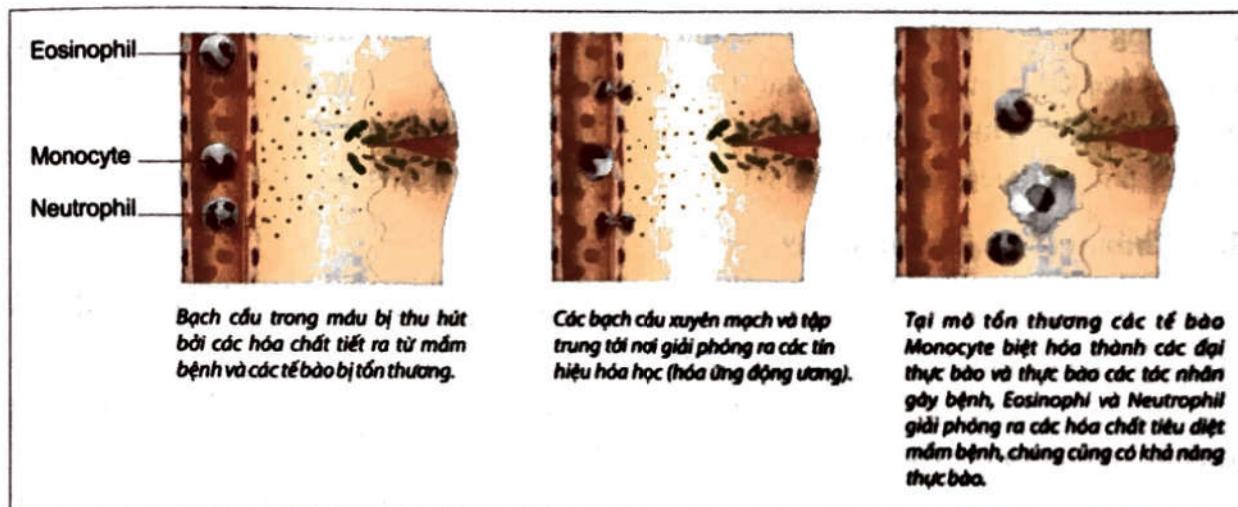
Những nơi viêm là nơi tập trung nhiều bạch cầu, tại đó bạch cầu thò chân giả bắt giữ các vi khuẩn và mảnh tế bào chết. Khi các vật lạ đó lọt vào bào tương của bạch cầu như một túi thực bào, các men của bạch cầu sẽ tiêu hóa chúng. Sự thực bào là chức năng quan trọng nhất của bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào. Sự bắt giữ vi khuẩn của tế bào thực bào tùy thuộc một số yếu tố sau:

- Bề mặt của vật lạ.
- Diện tích bề mặt của vật lạ.
- Bao bằng bổ thể (*opsonin hóa*).

Các đại thực bào (*macrophage*) có nguồn gốc từ các bạch cầu đơn nhân, có khả năng thực bào mạnh hơn bạch cầu trung tính (có khả năng thực bào nguyên một hồng cầu già hay một ký sinh trùng sốt rét, trong khi bạch cầu đa nhân trung tính không thể thực bào một vật lớn hơn vi khuẩn), giữ vai trò quan trọng trong nhiễm khuẩn mạn tính. Nếu viêm mạn tính (trong trường hợp lao hay viêm vòi trứng mạn), tỷ lệ mono bào trong máu có thể tăng cao đến 30%, hoặc thậm chí tới 50%. Bạch cầu chứa nhiều men có khả năng làm tiêu hủy vi khuẩn và các vật lạ mà bạch cầu bắt giữ. Các men phân lớn nằm trong các hạt *lysosome* của bạch cầu. Các *lysosome* của đại thực bào chứa các men tiêu mỡ (*lipase*) giúp chúng tiêu hóa mỡ bao bọc các vi khuẩn lao, vi khuẩn phong và

một số vi khuẩn khác. Còn các bạch cầu trung tính chứa trong bào tương một số lượng lớn *lysozyme* và *phagocytin* là những chất hủy diệt vi khuẩn rất mạnh.

Ngoài men thủy phân của *lysosome*, tế bào thực bào còn chứa các tác nhân có tác dụng giết vi khuẩn trước khi bị thực bào. Ví dụ: bạch cầu đa nhân trung tính chứa *peroxyt hydro* (*hydrogen peroxide*), chất này sau khi thẩm vào túi thực bào có tác dụng giết chết vi khuẩn bằng cách oxyt hóa những chất hữu cơ của vi khuẩn.



Hình 7.2. Các đặc tính của bạch cầu

### 3. CHỨC NĂNG BẠCH CẦU

#### 3.1. Chức năng của bạch cầu đa nhân trung tính

Chức năng chính của bạch cầu đa nhân trung tính là thực bào. Nó tạo ra hàng rào bảo vệ đầu tiên chống lại sự xâm nhập của các vi khuẩn sinh mù.

##### 3.1.1. Chức năng của bạch cầu đa nhân trung tính trong trường hợp bình thường

Số lượng bạch cầu trung tính có thể tăng gấp 3 - 4 lần so với bình thường sau khi tập thể thao, vận động nhiều, làm việc nặng hoặc chích *norepinephrine*. Khoảng 60 phút sau khi có sự tăng bạch cầu đa nhân trung tính sinh lý kể trên, số lượng bạch cầu trở lại bình thường vì bạch cầu lại bám vào các thành mao mạch.

##### 3.1.2. Chức năng của bạch cầu đa nhân trung tính trong trường hợp viêm

Trong vòng một vài giờ sau khi mô bị tổn thương, các bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển về vùng bị tổn thương.

- “Yếu tố gia tăng bạch cầu” được phóng thích từ các mô bị tổn thương, khuếch tán nhanh chóng vào máu và đến tủy xương. Tại tủy xương nó phát huy hai tác dụng: (1) kích thích tủy xương phóng thích các tế bào đa nhân ra khỏi nơi dự trữ trong tủy

xương vào máu, mà đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính; (2) làm tăng tốc độ sản xuất các bạch cầu đa nhân ở tuy xương.

- Đại thực bào được huy động, tập trung tới vùng bị tổn thương và là hàng rào chống đỡ đầu tiên của cơ thể trong vòng giờ đầu, nhưng với số lượng không nhiều. Trong những giờ sau, bạch cầu đa nhân trung tính giữ vai trò chính từ 6 - 12 giờ. Đồng thời trong thời gian này, một lượng lớn bạch cầu đơn nhân từ máu vào mô, thay đổi đặc tính của chúng. Cuối cùng, một nguồn lớn đại thực bào từ bạch cầu đơn nhân xâm nhập vào vùng mô bị tổn thương vào giờ thứ 10 - 12. Như vậy giai đoạn sau của hiện tượng viêm, các bạch cầu đa nhân trung tính không còn hiệu quả thực bào như các đại thực bào nữa. Bạch cầu đa nhân trung tính và các đại thực bào sau khi ăn vi khuẩn, mô hủy hoại chúng bị nhiễm độc và chết dần dần tạo thành mủ ở nơi vi khuẩn xâm nhập.

### 3.2. Chức năng bạch cầu ura axit

- Khử độc các protein lạ trước khi chúng có thể gây tác hại cho cơ thể. Do đó, số lượng bạch cầu ura axit tăng trong dị ứng.

- Bạch cầu ura axit thường tập trung nhiều ở niêm mạc đường tiêu hóa và ở trong tổ chức phổi, nơi mà các protein lạ thường xâm nhập vào cơ thể.

- Khả năng thực bào của bạch cầu ura axit yếu so với bạch cầu đa nhân trung tính. Do đó, nó không giữ vai trò quan trọng trong việc chống lại sự nhiễm khuẩn.

- Làm tan cục máu đông: bạch cầu ura axit di chuyển đến cục máu đông, tại đó chúng giải phóng ra chất *plasminogen*, chất này được hoạt hóa thành *plasmin*, làm tiêu các sợi *fibrin* và làm tan cục máu đông.

- Bạch cầu ura axit tăng cao trong phản ứng dị ứng, phản ứng miễn dịch và tự miễn dịch, trong quá trình phân hủy protein của cơ thể. Đặc biệt, trong các trường hợp cơ thể bị nhiễm các loại ký sinh trùng như giun đũa, giun móc, bệnh sán heo (*Trichinella*) do ăn thịt heo có sán nấu không chín,... số lượng bạch cầu ura axit có thể tăng tới 25% - 50%.

### 3.3. Chức năng bạch cầu ura kiềm

Bạch cầu ura kiềm không có khả năng di chuyển và thực bào, nhưng có chức năng sau:

- Bạch cầu ura kiềm chứa một số chất như: *heparin*, *histamin* và một lượng nhỏ *serotonin*, *bradykinin*. Bạch cầu ura kiềm giải phóng heparin vào máu để phòng ngừa quá trình đông máu trong lòng mạch.

- Bạch cầu ura kiềm còn có vai trò quan trọng trong một số phản ứng dị ứng, vì globulin miễn dịch gây ra phản ứng dị ứng là IgE có khuynh hướng gắn trên màng bạch cầu ura kiềm.

Khi có một kháng nguyên đặc hiệu phản ứng với kháng thể IgE thường gây ra phản ứng mạnh, làm bể màng bạch cầu, giải phóng ra *histamin*, *bradykinin* là các chất gây giãn mạch và tăng tính thấm của thành mạch. Chính những chất này gây ra các phản ứng tại chỗ của thành mạch và mô, biểu hiện bằng các triệu chứng phù, ban đỏ, mẩn ngứa và đau.

### 3.4. Chức năng của bạch cầu đơn nhân

#### 3.4.1. Đại thực bào

Bạch cầu đơn nhân được phóng thích từ tuy xương vào máu tuần hoàn là những tế bào chưa trưởng thành, nên chúng chưa có khả năng thực bào. Sau ít giờ ở trong máu tuần hoàn bạch cầu đơn nhân xuyên mạch ra ngoài các mô. Ở đó chúng bắt đầu biến đổi hình dạng, tế bào phình to ra, tăng kích thước lên gấp khoảng 5 lần (đường kính khoảng 80  $\mu\text{m}$ ). Đồng thời trong bào tương của bạch cầu đơn nhân có chứa một lượng lớn lysosome và ty thể, làm cho bào tương giống như một cái túi chứa đầy hạt. Tế bào thời kỳ này được gọi là đại thực bào (*macrophage*) là dạng trưởng thành của bạch cầu đơn nhân. Các đại thực bào này sẽ gắn với mô gọi là đại thực bào cố định, chúng ở tại mô hàng tháng hoặc hàng năm, cho đến khi có các kích thích thích hợp chúng sẽ tách khỏi mô để trở thành đại thực bào lưu động, đi đến vùng viêm nhiễm theo cơ chế hóa ứng động.

#### 3.4.2. Hệ võng nội mô

Ngoài hệ bạch cầu trong máu, một nhóm tế bào khác trong các mô cũng có chức năng bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân xâm lấn, đó là hệ võng nội mô. Nó bao gồm hai loại tế bào: (1) các đại thực bào cố định xuất phát từ các bạch cầu đơn nhân ở trong các mô khác nhau, bám vào các thành mạch máu và mạch bạch huyết; (2) các lymphô bào tự do trong các mô, chúng xuất phát từ các hạch bạch huyết.

Các đại thực bào trong các mô khác nhau, có hình dáng và tên gọi khác nhau: đại thực bào phế nang trong các phế nang của phổi, thực bào các vật xâm lấn qua đường hô hấp hay các tiểu phân bụi như bụi silic, than,... nó phát triển đáp ứng với các quá trình viêm mạn tính như lao. Các đại thực bào cố định trong mô được gọi chung là mô bào (*histocyte*).

#### 3.4.3. Chức năng của đại thực bào

- Khả năng thực bào của đại thực bào lớn hơn nhiều so với các bạch cầu đa nhân trung tính. Mỗi đại thực bào có thể ăn tới 100 vi khuẩn, các hồng cầu già, các bạch cầu đã chết, ký sinh trùng sốt rét, các mô hoại tử... Do đó, chúng giữ vai trò quan trọng trong các bệnh nhiễm trùng mạn tính.

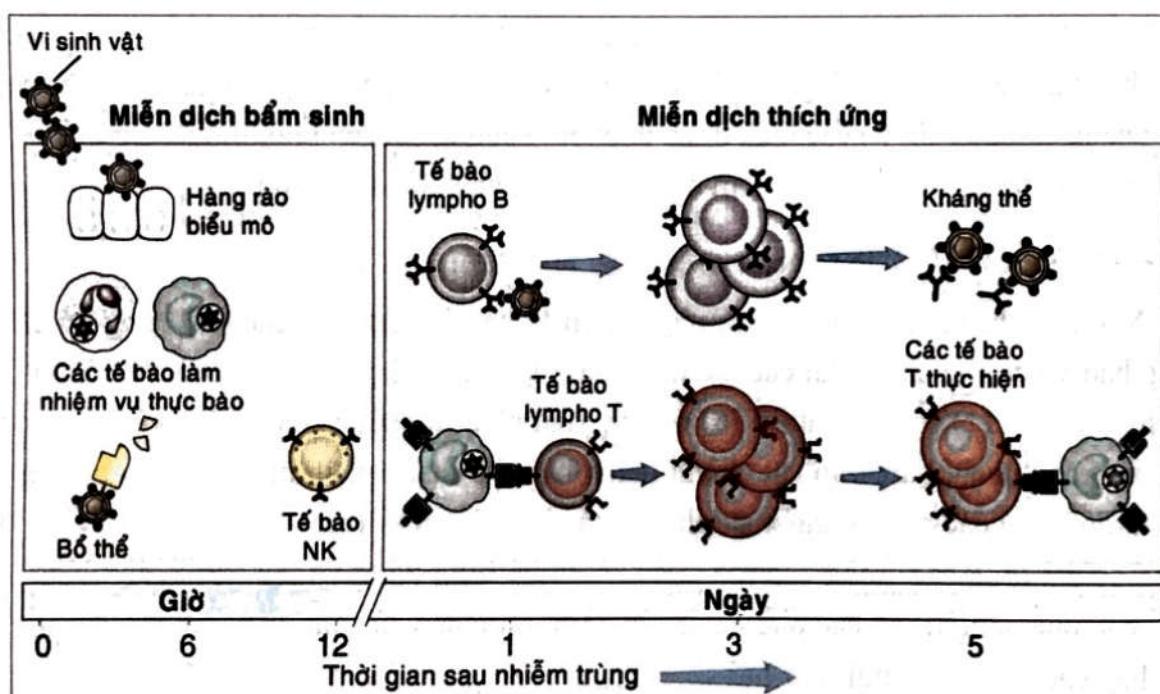
## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- Các đại thực bào có nhiều lysosome chứa các men thủy phân protein, tiêu diệt vi khuẩn và các vật lạ. Ngoài ra, lysosome của các đại thực bào còn chứa một lượng lớn men lipase, có khả năng tiêu hóa màng lipit của những vi khuẩn đặc biệt kháng cồn, kháng axit như vi khuẩn lao, vi khuẩn phong,...

- Đại thực bào không phải là những tế bào có khả năng miễn dịch nhưng chúng đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong việc khởi động quá trình miễn dịch, kích thích dòng lymphô.

### 3.5. Chức năng của bạch cầu lymphô

Bạch cầu lymphô là những tế bào có khả năng miễn dịch của cơ thể. Dựa vào cách thực hiện chức năng của chúng, người ta phân biệt thành hai dòng: (1) dòng bạch cầu lymphô cảm ứng có chức năng miễn dịch tế bào, có khả năng tiêu diệt các tác nhân xâm lấn, và (2) dòng bạch cầu lymphô có chức năng miễn dịch thể dịch, có khả năng tạo kháng thể, làm mất hiệu lực của kháng nguyên.



Hình 7.3. Sự tham gia của các loại bạch cầu vào quá trình đáp ứng miễn dịch

#### 3.5.1. Sự phân phối bạch cầu lymphô trong cơ thể

Sau khi bạch cầu lymphô được đào tạo trưởng thành từ trong tuyến úc đối với lymphô T, và từ tủy xương đối với lymphô B, chúng được đưa vào máu tuần hoàn. Thời gian bạch cầu lymphô ở trong máu chỉ vài giờ, sau đó tất cả bạch cầu lymphô sẽ xuyên mạch để qua các mô rồi vào các hạch bạch huyết. Như vậy, các bạch cầu lymphô không phải có nguồn gốc từ hạch bạch huyết, mà nó chỉ được vận chuyển đến dự trữ tại tổ

chức này từ các nơi mà đã đào tạo huấn luyện nó trưởng thành. Đời sống của các bạch cầu lymphô thường kéo dài từ 100 - 300 ngày hoặc có thể nhiều năm.

Mỗi dòng bạch cầu lymphô chỉ mẫn cảm đối với một loại kháng nguyên đặc hiệu, hay một nhóm kháng nguyên có cùng một tính chất hóa học. Khi bị kích thích bởi một kháng nguyên đặc hiệu, tất cả các loại bạch cầu lymphô đều tăng sinh mạnh, tạo thành một số lớn tế bào tiếp theo dưới nó, dẫn đến sản xuất một lượng lớn kháng thể đối với bạch cầu lymphô B, hay tạo thành lymphô cảm ứng đối với bạch cầu lymphô T.

### **3.5.2. Bạch cầu lymphô B - miễn dịch thể dịch**

Bình thường bạch cầu lymphô nằm yên tĩnh trong các tổ chức bạch huyết. Khi có vật lạ xâm nhập cơ thể với kháng nguyên đặc hiệu và qua trung gian là đại thực bào, sau khi tiếp xúc với kháng nguyên này, lập tức lymphô B tăng kích thước và biệt hóa trở thành dạng trẻ hơn là **nguyên bào lymphô** (*lymphoblast*). Rồi một số của loại này biệt hóa thành **nguyên tương bào** (*plasmoblast*) và chuyển thành **tương bào** (*plasmocyte*). Trong các nguyên tương bào, bào tương phát triển mạnh và mạng lưới nội bào tăng sinh.

Quá trình tự sinh sản bắt đầu với cường độ phân chia mạnh trong vòng 10 giờ đầu. Sự phân chia tiếp tục trong vòng 4 ngày và có khoảng 500 tế bào tương bào được tạo thành từ một nguyên tương bào. Sau đó, toàn bộ tương bào trưởng thành sản xuất ra kháng thể là gamma-globulin với số lượng cực kỳ nhanh, được bài tiết vào dịch bạch huyết, rồi vào máu tuần hoàn. Quá trình sản xuất kháng thể này được tiếp tục trong nhiều ngày cho tới khi tương bào chết.

Một số nguyên bào lymphô được tạo thành do hoạt hóa của dòng lymphô B, không biệt hóa thành nguyên tương bào, mà lại chuyển dạng trở thành lymphô bào B trưởng thành mới, được gọi là các lymphô B “nhớ”, trú ngụ thường xuyên trong tổ chức bạch huyết, cho đến khi được hoạt hóa lại do một lượng kháng nguyên mới cùng loại với kháng nguyên cũ. Trong lần này, sau khi tiếp xúc với kháng nguyên cùng loại, nó tạo ra một sự đáp ứng kháng thể nhanh và mạnh hơn nhiều so với đáp ứng lần đầu tiên, đó là đáp ứng thứ phát. Đáp ứng thứ phát nhanh, mạnh và kéo dài hơn nhiều so với đáp ứng tiên phát. Nếu đáp ứng tiên phát là 6 tuần thì đáp ứng thứ phát kéo dài đến nhiều tháng. Đó là nguyên tắc của việc sử dụng vắcxin miễn dịch.

Có năm loại kháng thể là IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Trong đó, IgG chiếm khoảng 75% và IgE chiếm tỷ lệ rất thấp của kháng thể, nhưng giữ vai trò quan trọng trong các bệnh dị ứng.

### **3.5.3. Dòng lymphô bào T- miễn dịch qua trung gian tế bào**

Bạch cầu lymphô T bắt nguồn từ những tế bào gốc sinh máu vạn năng trong tủy xương, đi vào máu và hoàn thành sự phát triển trong tuyến úc. Lymphô T liên tục di

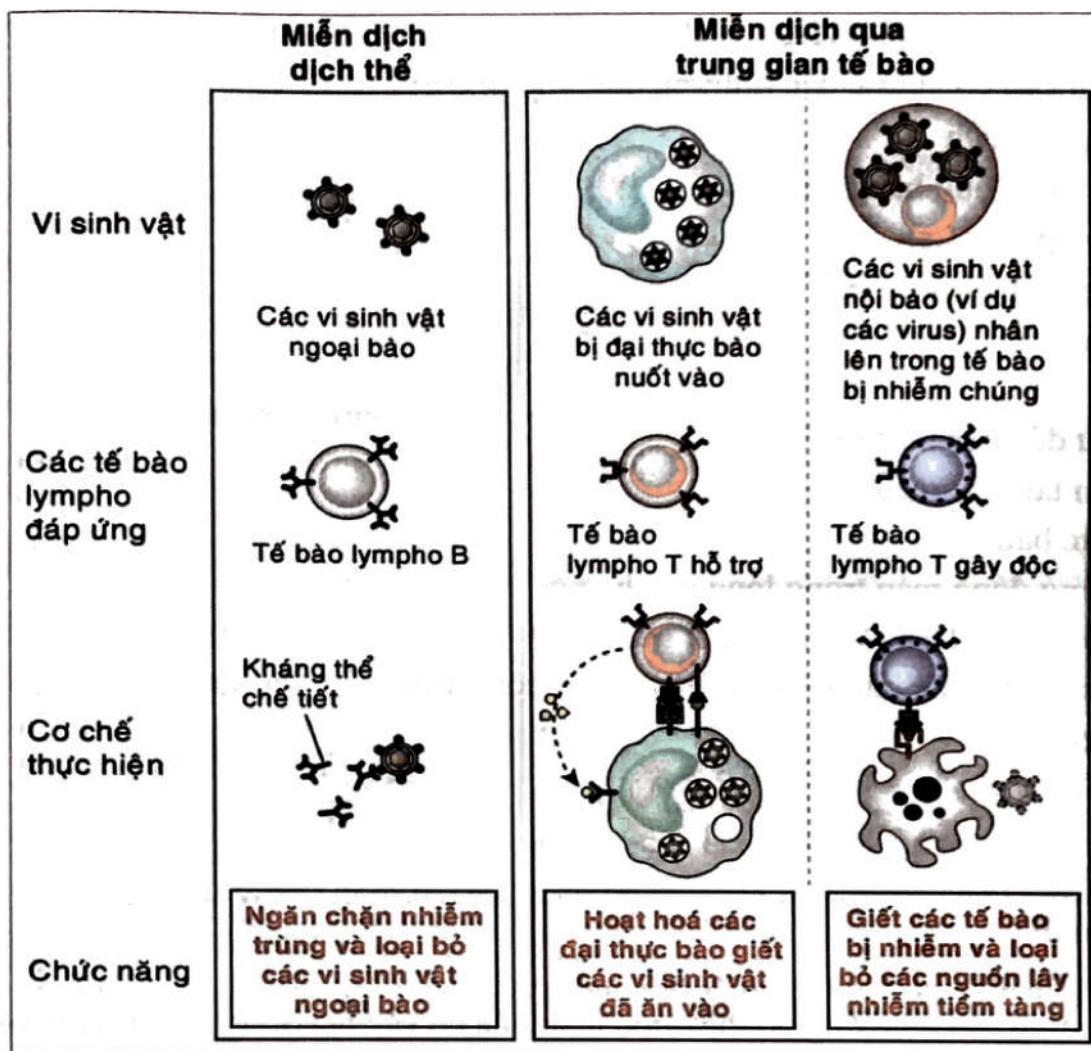
## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

chuyển giữa lách, hạch bạch huyết và các mô liên kết. Khi các bạch cầu lymphô T đi qua tuyến ức, những receptor bề mặt ký hiệu CD4 và CD8 được gắn vào màng tế bào. Lymphô T mang receptor CD4 được gọi là  $CD4^+$ , lymphô T mang receptor CD8 được gọi là  $CD8^+$ . Các receptor bề mặt này cho phép bạch cầu lymphô T nhận biết được các kháng nguyên peptid. Các lymphô T hoạt hóa này đáp ứng với kháng nguyên bằng cách tấn công trực tiếp hoặc bằng cách giải phóng ra các hóa chất gọi là lymphokin, hấp dẫn bạch cầu hạt đến vùng xâm nhập đồng thời kích thích lymphô B và các lymphô T khác.

Sau khi tiếp xúc với kháng nguyên tương ứng, một số lymphô bào T sẽ chuyển thành lymphô bào cảm ứng, và được giải phóng từ các tổ chức lymphô bào, song song với sự giải phóng kháng thể của lymphô bào B. Các lymphô bào cảm ứng được tạo thành và đưa vào bạch huyết, từ đó chúng chuyển qua hệ tuần hoàn, ở lại trong máu khoảng thời gian ngắn từ vài phút đến vài giờ. Sau đó chúng chuyển từ hệ tuần hoàn vào trong các mô của cơ thể.

Khi tiếp xúc với kháng nguyên, một số lymphô T cũng chuyển thành một loại lymphô T mới, gọi là tế bào “nhớ”. Một số lớn lymphô “nhớ” mới được tạo thành và bổ sung vào số lymphô T có trong tổ chức lymphô. Mỗi khi tiếp xúc với kháng nguyên cùng loại ở những lần sau, sự giải phóng các lymphô cảm ứng sẽ xảy ra nhanh hơn nhiều và mạnh hơn nhiều so với sự đáp ứng lần đầu tiên phát. Đó là sự đáp ứng thứ phát.

Các lymphô cảm ứng có thời gian sống không xác định, và tồn tại cho đến khi tiếp xúc lại với kháng nguyên đặc hiệu của chúng. Trong một số trường hợp lymphô cảm ứng có thể tồn tại tới 10 năm. Miễn dịch tế bào bền hơn nhiều so với miễn dịch thể dịch.



Hình 7.4. Lymphô bào B và lymphô bào T tham gia vào quá trình đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn sinh lý học Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. *Sinh lý học y khoa*. Nhà Xuất Bản Y học, 2018, tr. 21-28.
2. Ganong's Review of Medical Physiology 23<sup>th</sup> ed., Lange McGraw Hill Companies, 2009, tr. 63-77.
3. Gerard J. Tertora; Bryan Derrickson. *Principles of Anatomy and Physiology*, 12<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons, Inc. 2009, tr. 699-701.
4. Guyton A. C. and Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology*, 11<sup>th</sup> ed., Elsevier Saunders, 2004, tr. 429-450.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### CÂU HỎI TỰ LUỢNG GIÁ

Câu 1. Bạch cầu có những đặc tính sau đây, *ngoại trừ*:

- A. Xuyên mạch
- B. Chuyển động bằng chân giả
- C. Tạo áp suất keo
- D. Hóa ứng động
- E. Thực bào

Câu 2. Các câu sau đây đều đúng với bạch cầu ura axit, *ngoại trừ*:

- A. Khử độc các protein lạ
- B. Làm tan cục máu đông
- C. Thực bào
- D. Chống đông máu trong lòng mạch
- E. Tăng nhiều trong phản ứng dị ứng

Câu 3. Các kháng thể của lymphô bào B tấn công trực tiếp vật xâm lấn bằng các cách sau đây, *ngoại trừ*:

- A. Ngưng kết
- B. Kết tủa
- C. Trung hòa
- D. Tiêu di
- E. Gây viêm

Câu 4. Các men của hệ thống bổ thể được hoạt hóa có các tác dụng sau đây, *ngoại trừ*:

- A. Hoạt hóa thực bào
- B. Hóa ứng động
- C. Trung hòa
- D. Tác dụng gây viêm
- E. Kết tủa kháng nguyên

Câu 5. Các lymphô bào T cảm ứng phá hủy các tác nhân xâm lấn bằng cách nào sau đây?

- A. Tấn công trực tiếp vật xâm lấn
- B. Hoạt hóa hệ thống phản vệ
- C. Tấn công gián tiếp vật xâm lấn bằng cách giải phóng nhiều yếu tố
- D. A và B đúng
- E. A và C đúng

## Chương VIII.

# CÁC LOẠI BỆNH BẠCH CẦU

TS.BS. Suzanne MCB Thanh Thanh

### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Biết được chức năng các loại bạch cầu của máu
2. Phân tích được công thức bạch cầu
3. Biết các bệnh lý thường gặp gây tăng, giảm bạch cầu

### 1. ĐỊNH NGHĨA

Bạch cầu còn gọi là tế bào máu trắng (*WBC: white blood cell*), là tế bào có nhân được tạo từ tủy xương.

### 2. THÀNH PHẦN

Bạch cầu (BC) gồm bạch cầu dòng tủy và bạch cầu dòng lymphô.

Bạch cầu dòng tủy bao gồm bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm và bạch cầu đơn nhân.

Bạch cầu dòng lymphô gồm bạch cầu lymphô B, lymphô T và tế bào giết tự nhiên (*NK: Natural Killer*)

Bạch cầu có các tên gọi khác nhau tùy thuộc vào đặc điểm hình thái của tế bào khi quan sát dưới kính hiển vi.

Bạch cầu					
Bạch cầu dòng tủy				Bạch cầu dòng lymphô	
BC đa nhân trung tính (BC hạt)	BC ái toan	BC ái kiềm	BC đơn nhân	Lymphô B	Lymphô T

### 3. CÔNG THỨC BẠCH CẦU

Số lượng bạch cầu: 4-11 G/L

Công thức bạch cầu: là tỷ lệ phần trăm các loại bạch cầu trong máu

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

Bạch cầu đa nhân trung tính, Neutrophil (BC hạt)	60 - 70%	1.7 – 7.8 G/L
Bạch cầu ái toan Eosinophil	2 - 6%	0.015- 0.65 G/L
Bạch cầu ái kiềm Basophil	0 - 1%	0- 0.01 G/L
Bạch cầu đơn nhân Monocyte	2 - 4%	0.1-1 G/L
Bạch cầu lymphô Lymphocyte	25 - 40%	0.8 - 4 G/L

### 4. BẠCH CẦU ĐA NHÂN TRUNG TÍNH (BCĐNTT)

Bạch cầu đa nhân trung tính tham gia vào quá trình bảo vệ cơ thể. BC đa nhân trung tính thường tồn tại trong máu ngoại biên khoảng 10 tiếng, sau đó BC đi vào mô ngoại vi trong quá trình viêm hoặc vào chu trình chết tự nhiên.

#### 4.1. Tăng BCĐNTT

Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tăng khi  $> 70\%$  tổng số bạch cầu, số lượng tuyệt đối  $\geq 8$  G/L.

#### Nguyên nhân tăng số lượng BCĐNTT

Tăng cấp	Tăng mạn tính
1. Vật lý Lạnh, nóng, vận động quá mức, co giật, sinh, gây mê, mồ.	1. Nhiễm trùng Nhiễm trùng kéo dài.
2. Cảm xúc Sợ hãi, giận dữ, stress nặng, trầm cảm.	2. Viêm Các phản ứng viêm: viêm da, viêm đại tràng, viêm gan, viêm cơ, thấp khớp, viêm mạch máu, viêm tuyến giáp...
3. Nhiễm trùng Vi khuẩn, vi nấm, virus.	3. Ung thư bướu đặc của gan, thận, dạ dày,... Ung thư hệ máu: lymphoma, đà u tủy,..
4. Viêm Phỏng, sốc điện, chấn thương, nhồi máu, gout, viêm mạch máu, phản ứng kháng nguyên kháng thể, bổ thể.	4. Thuốc, hóa chất, độc tố Cơ thể tiếp tục tiếp xúc các chất trên sẽ tăng bạch cầu.
5. Thuốc Thuốc kích thích tăng bạch cầu, epinephrine, nội độc tố, corticoide, hút thuốc lá, chích ngừa, nọc độc do côn trùng cắn.	5. Rối loạn chuyển hóa: Sản giật, cơn bão giáp, tăng tiết ACTH bất thường.
	6. Bệnh lý huyết học Hội chứng tăng sinh tủy, tán huyết,...
	7. Bẩm sinh, di truyền

## 4.2. Giảm BCĐNTT

Giảm BCĐNTT khi số lượng tuyệt đối  $< 1.5 \text{ G/L}$ . Khi BCĐNTT giảm nguy cơ tử vong rất cao, vì nhiễm trùng nhất là các loại vi trùng gram dương. Các vi trùng khu trú trên da, khí quản, phế quản, hậu môn, âm đạo. Ngoài ra bệnh nhân cũng dễ bị nhiễm các vi trùng gram âm, virus.

Giảm BCĐNTT mức độ nhẹ khi BC hạt  $< 1.5 \text{ G/L}$ , mức độ trung bình khi BC hạt từ  $0.5-1.5 \text{ G/L}$ , mức độ nặng khi BC  $< 0.5 \text{ G/L}$ . Ngoài ra khả năng bị nhiễm trùng không những phụ thuộc vào mức độ giảm BCĐNTT mà còn phụ thuộc vào nguyên nhân gây giảm và thời gian giảm BC. Giảm BC hạt cấp (vài giờ đến vài ngày) và nặng có nguy cơ nhiễm trùng nặng hơn giảm BC hạt mạn tính và nặng (vài tháng đến năm). Giảm BCĐNTT có thể diễn tiến chậm hoặc nhanh. Bệnh nhân bị giảm cả BCĐNTT, BC dòng lymphô và kháng thể thì mức độ nặng nhiều hơn giảm BC hạt đơn thuần. Trước đây khi chưa có kháng sinh, giảm BCĐNTT thường tử vong 100%. Ngày nay dù có kháng sinh nhưng nguy cơ tử vong vẫn còn cao.

Nguyên nhân giảm số lượng BCĐNTT:

- Bẩm sinh
- Mắc phải

Do thuốc: thuốc điều trị ung thư, kháng giáp, phenothiazine, kháng viêm không corticoide (NSAIDs), kháng sinh như vancomycin, chloramphenicol...

Nhiễm trùng nặng

Nhiễm siêu vi

Bệnh miễn dịch: lupus, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, hội chứng Felty

Suy tủy

Vô căn

## 4.3. Rối loạn chất lượng của BCĐNTT

### 4.3.1. Bất thường kết dính của BC với mô

- Do cấu trúc protein màng tế bào bất thường
- Do thuốc

### 4.3.2. Bất thường quá trình hóa ứng động của BC

### 4.3.3. Bất thường quá trình thực bào

### 4.3.4. Bất thường quá trình diệt khuẩn

- Bệnh u hạt mạn tính
- Thiếu Myeloperoxidase
- Hội chứng tăng IgE

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- Thiếu G6PD
- Phòng với diện tích rộng
- Nhiễm độc ethanol
- Bệnh thận giai đoạn cuối

### 5. BẠCH CẦU ÁI TOAN (EOSINOPHIL)

Bình thường BC ái toan chiếm 2 - 6%, số lượng tuyệt đối 0.015- 0.4 G/L. Số lượng BC ái toan thay đổi theo tuổi, thời gian trong ngày, vận động, môi trường sống, dị ứng nguyên. Ở các quốc gia có nhiều ký sinh trùng số lượng BC ái toan có thể tăng cao, thậm chí tăng gấp 40 lần. Dùng thuốc corticoide hoặc adrenaline làm giảm BC ái toan, dùng thuốc ức chế beta có thể làm tăng BC ái toan. Tăng BC ái toan nhẹ khi < 1.0 G/L, trung bình: 1 - 5 G/L, tăng cao > 5 G/L.

#### 5.1. Nguyên nhân gây tăng BC ái toan

Thường gặp trên thế giới là nhiễm ký sinh trùng, gây tăng BC ái toan rất cao. BC ái toan là BC có thể giết ký sinh trùng. Ở các nước công nghiệp nguyên nhân gây tăng BC ái toan là dị ứng theo mùa, viêm mũi dị ứng, viêm da dị ứng di truyền, suyễn. Bệnh dị ứng làm tăng BC ái toan mức độ nhẹ. Bệnh suyễn, nhất là cơn suyễn nặng sẽ làm tăng BC ái toan rất cao, gây các biến chứng như u hạt BC ái toan, viêm đa mạch bạch huyết. Tăng BC ái toan mạn tính có thể do thuốc, do nhiễm ký sinh trùng, do bệnh bạch cầu dòng eosinophil, do hội chứng tăng bạch cầu ái toan (*HES: Hypereosinophilic syndrome*).

##### Nguyên nhân gây tăng bạch cầu ái toan

Bệnh	Mức độ tăng BC ái toan
Nhiễm ký sinh trùng	Trung bình đến cao
Dị ứng: Viêm mũi dị ứng Viêm da dị ứng Nỗi mề đay Suyễn	Trung bình
Phản ứng thuốc	Trung bình đến cao
Lymphoma	Trung bình đến cao
Viêm khớp dạng thấp	Trung bình đến cao
Nhiễm cryptococcus	Gây tăng BC ái toan ở dịch não tủy

## Các loại ký sinh trùng gây tăng bạch cầu ái toan

Tên ký sinh trùng	Đặc điểm
<i>Ascaris lumbricoides</i> : giun đũa	BC ái toan tăng cao, ấu trùng di chuyển lên phổi gây hội chứng Loeffler
<i>Toxocara canis</i> : giun đũa chó	Người bị nhiễm trứng giun do ăn thức ăn bị nhiễm trứng giun. Biểu hiện bệnh ấu trùng lạc chủ có thể ở mắt, cơ, thần kinh,... BC ái toan tăng.
Filariasis: bệnh nhiễm giun chỉ <i>Wuchereria bancrofti</i>	Biểu hiện bệnh là bệnh phổi tăng Eosinophil, phù chân voi.
Ancylostomiasis: nhiễm giun móc <i>Ancylostoma</i>	Giun móc nằm ở tá tràng
Strongyloidiasis: nhiễm giun lươn <i>Strongyloides stercoralis</i>	Nhiễm giun lươn âm thầm
Trichinosis: nhiễm giun tóc, xoắn	Ấu trùng di chuyển đến cơ
Schistosomiasis: nhiễm sán máng	Tăng BC ái toan nhiều
Fascioliasis: nhiễm sán lá gan	Tăng BC ái toan nhiều, chẩn đoán bằng huyết thanh chẩn đoán
Nhiễm sán dây: cestodes <i>Echinococcus</i>	Tăng BC ái toan nhiều

- **Hội chứng tăng bạch cầu ái toan (HES: Hypereosinophilic syndrome).** HES được xem như tăng sinh dòng eosinophil đã trưởng thành. Ở nam giới, HES có liên quan đến hòa gen, Fip1-like 1 (FIP1L1), thụ thể alpha xuất phát từ yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFRA). Các bất thường phân tử khác cũng liên quan đến thụ thể beta từ yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFRB) và thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR1). Các bất thường tái phát khác bao gồm các hòa gen và đột biến điểm liên quan đến JAK2, mã hóa protein kinase JAK2. Tùy thuộc vào giai đoạn của bệnh và các cơ quan có liên quan, bệnh nhân có thể có ít hoặc không có biểu hiện lâm sàng hoặc là bệnh nặng cần nhập viện.

## 5.2. Giảm bạch cầu ái toan

Giảm BC ái toan khi  $< 0.01 \text{ G/L}$ .

Nguyên nhân thường là do dùng corticoid

## 6. BẠCH CẦU ÁI KIỀM (BASOPHIL)

BC ái kiềm là BC dòng tủy, có hạt trong bào tương, chiếm tỷ lệ thấp nhất  $< 0.5\%$  trong tổng số BC máu. Số lượng tuyệt đối từ  $0.014 - 0.09 \text{ G/L}$ .

BC ái kiềm thường đến những nơi có đáp ứng miễn dịch hoặc nơi có phản ứng viêm. BC ái kiềm là nơi dự trữ histamine nhiều nhất trong cơ thể. Khi IgE gắn lên màng BC ái kiềm, phản ứng sẽ xảy ra. Tế bào BC ái kiềm sẽ phóng thích các chất trung gian

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

như histamine, protease, chemokine, heparin. Sự phóng thích các chất trung gian từ BC ái kiềm và tế bào dưỡng bào (*Mast cell*) sẽ tạo ra các phản ứng dị ứng như co thắt phế quản cấp, suyễn cấp, dị ứng thức ăn, mề đay, khó thở, choáng phản vệ. Một số chất như bồ thiê, nọc độc, chất cản quang, thuốc giãn cơ, ma túy, khí hậu lạnh cũng gây phóng thích các chất trong BC ái kiềm và dưỡng bào nên cũng gây phản ứng dị ứng, quá mẫn lập tức, choáng phản vệ. BC ái kiềm giảm cùng với BC ái toan giảm. Số lượng BC ái kiềm có thể giảm trong thời gian tăng bạch cầu do nhiễm trùng, viêm, phản ứng miễn dịch, ung thư, nhiễm độc giáp hoặc sau khi dùng thuốc hóc môn tuyến giáp, corticoid.

### 6.1. Tăng bạch cầu ái kiềm

- |   |
|---|
| 1. Dị ứng, viêm                         |
| - Viêm loét đại tràng                   |
| - Tăng nhạy cảm với thức ăn, thuốc      |
| - Nỗi mề đay                            |
| - Viêm khớp dạng thấp ở tuổi thiếu niên |
| 2. Bệnh nội tiết                        |
| - Đái tháo đường                        |
| - Estrogen                              |
| - Suy giáp                              |
| 3. Nhiễm trùng                          |
| - Thủy đậu                              |
| - Cúm                                   |
| - Đậu mùa                               |
| - Lao                                   |
| 4. Thiếu sắt                            |
| 5. Tiếp xúc phóng xạ                    |
| 6. Bạch cầu cấp dòng basophil           |
| 7. Hội chứng tăng sinh tủy              |
| 8. Carcinoma                            |

### 6.2. Giảm Bạch cầu ái kiềm

- |   |
|---|
| 1. Di truyền (rất hiếm)                   |
| 2. Dùng glucocorticoids                   |
| 3. Cường giáp                             |
| 4. Thời kỳ rụng trứng                     |
| 5. Tăng nhạy cảm                          |
| - Mề đay                                  |
| - Phản ứng phản vệ ( <i>Anaphylaxis</i> ) |
| - Phản ứng thuốc                          |
| 6. Tăng bạch cầu                          |

## 7. BẠCH CẦU ĐƠN NHÂN (MONOCYTE)

Bạch cầu đơn nhân (*Monocyte*) là tế bào hình cầu, kích thước 12-15  $\mu\text{m}$ , có một nhân, nhân cuộn. BC đơn nhân chiếm 1 - 9%, số lượng từ 0.4-1 G/L. Bạch cầu đơn nhân xuất hiện trong máu thời gian ngắn, khoảng 5 ngày, sau đó xuyên mạch đi vào mô gan, lách, phổi, não dưới dạng đại thực bào (*Macrophage*). Chức năng của đại thực bào là thực bào, giết vi khuẩn, tiêu hóa vi khuẩn, các chất cặn; tiết các chất hóa học trung gian và điều hòa đáp ứng viêm. Bạch cầu đơn nhân tương tác với các tế bào khác như tế bào tua, kháng nguyên, tế bào lymphô trong các đáp ứng miễn dịch, độc tế bào, tiêu diệt tế bào bướu. Các rối loạn sẽ gây ra các bạch cầu đơn nhân bất thường, đại thực bào bất thường, tế bào tua bệnh lý. Các rối loạn này có thể là do di truyền như bệnh mô bào lymphô thực bào máu gia đình; Hội chứng mô bào lymphô thực bào máu nhiễm trùng; Bệnh mô bào Langerhans. Bệnh Gaucher là do úr đọng nhiều đại phân tử do thiếu các enzyme trong đại thực bào. Bạch cầu đơn nhân là nguồn cytokine quan trọng cho quá trình tiền viêm và viêm. Khi phản ứng kích thích bất thường, bạch cầu đơn nhân sẽ chuyển dạng thành mô bào lymphô (*lymphohistiocytic*) thực bào các tế bào máu trong hội chứng thực bào máu.

### 7.1. Nguyên nhân tăng bạch cầu đơn nhân

#### A. Lành tính

Tăng BC đơn nhân phản ứng

Nhiễm trùng thương hàn, sốt rét, nhiễm nấm máu, giang mai, CMV, thủy đậu.

Bệnh liên quan miễn dịch, collagen, lupus,..

#### B. Ác tính

Rối loạn sinh tủy

BC cấp dòng BC đơn nhân (*Acute monocytic leukemia*)

BC cấp dòng BC tủy đơn nhân (*Acute myelomonocytic leukemia*)

BC mạn dòng BC đơn nhân

BC mạn hỗn hợp dòng tủy – đơn nhân (*Chronic myelomonocytic leukemia*)

Lymphoma Hodgkin

Ung thư di căn.

### 7.2. Nguyên nhân gây giảm bạch cầu đơn nhân

- Suy tủy
- Bạch cầu dòng tế bào tóc
- Điều trị bằng corticoid

## 8. TẾ BÀO LYMPHÔ (LYMPHOCYTE)

Tế bào lymphô là một tế bào máu, hình cầu hoặc bầu dục, đường kính từ 6-15  $\mu\text{m}$ , nhân hình thận, chiếm gần hết tế bào. Ngoài ra cơ thể có một ít lymphô lớn có kích thước từ 9-15  $\mu\text{m}$ . Tế bào lymphô chiếm từ 25-40% tế bào bạch cầu, số lượng tuyệt đối từ 2.5 - 4 G/L. Trẻ em có số lượng tế bào lymphô cao hơn, và khoảng 8-10 tuổi mới có số lượng như người lớn. Tế bào lymphô trong máu bao gồm tế bào lymphô B, lymphô T, và tế bào giết tự nhiên (NK: *natural killer*). Tế bào lymphô B xuất phát từ túi thanh mạc (*Bursa fabricus*). Tế bào lymphô B có thể biệt hóa thành tương bào để sản xuất kháng thể. Tế bào lymphô B có chức năng đáp ứng miễn dịch dịch thể. Tế bào lymphô T xuất phát từ tuyến úc (*Thymus*). Tế bào lymphô T có chức năng đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và quá mẫn muộn. Tế bào lymphô T sản xuất ra cytokine, điều hòa đáp ứng miễn dịch, giúp đỡ tế bào lymphô B. Tế bào giết tự nhiên (NK) là tế bào bảo vệ chống nhiễm khuẩn bẩm sinh.

Tăng tế bào lymphô khi số lượng > 4 G/L, giảm khi < 1 G/L. Khi bệnh nhân bị nhiễm siêu vi cấp, bệnh nhân thường có tăng tế bào lymphô kích thích (lymphô bào lớn). Khi bị nhiễm *Bordetella pertussis* và rối loạn miễn dịch cơ thể tăng tế bào lymphô kích thước nhỏ hoặc lymphô giống tương bào.

Rối loạn tế bào lymphô gồm 3 nhóm

- Nguyên phát: khiếm khuyết bên trong tế bào lymphô
- Thứ phát: do bất thường từ bên ngoài như nhiễm trùng, thuốc...
- Ung thư tế bào lymphô

### 8.1. Rối loạn nguyên phát

#### A. Khiếm khuyết tế bào lymphô B

1. Không gammaglobulin máu
  - a. Không gammaglobulin máu mắc phải
  - b. Bệnh chuỗi nặng, chuỗi nhẹ, thoái hóa dạng bột, Waldenstrom, bạch cầu mạn dòng lymphô
  - c. Rối loạn dòng lymphô kèm bệnh tiêu chảy
  - d. Không gammaglobulin máu kết hợp nhiễm sắc thể X
  - e. Không gammaglobulin máu di truyền lặn
  - f. Suy giảm miễn dịch chung
  - g. Giảm gammaglobulin máu thoảng qua
  - h. Hội chứng Bloom
  - i. Hội chứng Comel-Netherton
2. Không gammaglobulin máu chọn lọc

a. Thiếu Immunoglobulin (Ig) M

a1. Thiếu IgM

a2. Hội chứng Wiskott-Aldrich

b. Thiếu IgG

c. Thiếu IgA

d. Thiếu IgA và IgM

e. Thiếu IgA và IgG

e1. CD40/CD40L

e2. Thiếu PMS2

3. Tăng IgA

4. Tăng IgD

5. Hội chứng tăng IgE (HIES)

6. Tăng kết hợp với nhiễm HIV

7. Suy giảm miễn dịch kết hợp tăng IgM

B. Khiếm khuyết lymphô T

1. Bất sản sụn, tóc

2. Suy chức năng kháng nguyên – 1 của tế bào Lymphô

3. Bất sản tuyến ức (Hội chứng DiGeorge)

4. Giảm sản tuyến ức (Hội chứng Nezelof)

5. Thiếu CD8

6. Thiếu CD3γ

7. Thiếu phức hợp tương hợp mô lớp I, II

8. Hội chứng tăng sinh lymphô tự miễn

C. Khiếm khuyết lymphô B, T

1. Giãn mao mạch, thất điệu

2. Hội chứng suy giảm miễn dịch kết hợp

a. Bất sản lymphô do tuyến ức

b. Thiếu CD45

c. Hội chứng suy giảm miễn dịch liên kết nhiễm sắc thể X

3. Bất thường phức hợp tương hợp mô lớp II

4. Thiếu IgG và IgA

5. Suy giảm miễn dịch có liên quan đến tuyến ức

6. Thiếu Pyridoxine (vitamin B6)

7. Không bạch cầu bẩm sinh (*Reticular agenesis*)

8.2. Rối loạn mắc phải

A. AIDS

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### B. Tăng tế bào lymphô hoặc tương bào

1. Tăng lymphô do nhiễm *Bordetella pertussis*
2. Tăng BC do nhiễm *Cytomegalovirus (CMV)*
3. Tăng lymphô do thuốc
4. Tăng lymphô do Stress
5. Tăng lymphô do tồn tại đa dòng lymphô B
6. Tăng lymphô sau cắt lách
7. Tăng lymphô do nhiễm *Epstein-Barr virus (EBV)*
8. Tăng tương bào trong tủy xương do viêm
9. Tăng lymphô lớn
10. Nhiễm virus
11. Tăng lymphô đa dòng
12. Bệnh huyết thanh
13. Tăng lymphô kết hợp với u tuyến ức
14. Tăng lymphô do nhiễm *Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi*
15. Tăng BC đơn nhân nhiễm khuẩn
16. Nhiễm siêu vi
17. Hội chứng mèo cào

### C. Rối loạn chức năng tế bào lymphô T kết hợp bệnh lý thân

1. Bạch cầu mạn dòng lymphô B (CLL- B)
2. Lymphoma Hodgkin
3. Phong cùi
4. Lupus ban đỏ
5. Hội chứng Sjogren
6. Bệnh Sarcoido

## 9. CÁC LOẠI UNG THƯ CỦA BẠCH CẦU

### 9.1. Bệnh lý ác tính dòng tủy

#### 9.1.1. Bạch cầu cấp (BCC)

- a. BCC dòng tủy
- b. BCC dòng BC đơn nhân
- c. BCC hỗn hợp tế bào dòng tủy và đơn nhân

#### 9.1.2. Bạch cầu mạn (BCM)

- a. BCM dòng tủy
- b. BCM dòng BC đa nhân trung tính

- c. BCM dòng BC ái toan
- d. BCM dòng tủy - dòng đơn nhân (*CMML: Chronic myelomonocytic leukemia*)

## 9.2. Bệnh lý ác tính dòng lymphô

### 9.2.1. BC cấp dòng lymphô B, T

### 9.2.2. BC慢 dòng lymphô (CLL)

### 9.2.3. Lymphoma

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrew J. Wardlaw, 2016, *Williams Hematology*, 9 th, McGraw-Hill Education.
2. Ayalew Tefferi, 2018. *Overview of the myeloproliferative neoplasms*. Uptodate 2018.
3. Daniel A. Arber, and Ann M. Dvorak,, 2016, *Williams Hematology*, 9th, McGraw-Hill Education.
4. Jane L. Liesveld, Marshall A. Lichtman, 2016, *Williams Hematology*, 9 th, McGraw-Hill Education.
5. Marshall A. Lichtman, 2016, *Williams Hematology*, 9 th, McGraw-Hill Education.
6. Marshall A. Lichtman, 2016, *Williams Hematology*, 9 th, McGraw-Hill Education.
7. Natarajan Muthusamy and Michael A. Caligiuri\*, 2016, *Williams Hematology*, 9 th, McGraw-Hill Education.
8. Stephen J. Galli, Dean D. Metcalfe,, 2016, *Williams Hematology*, 9 th, McGraw-Hill Education.
9. Wayne Smith C., 2016, *Williams Hematology*, 9 th, McGraw-Hill Education.
10. Yvonne A. Efebera and Michael A. Caligiuri\*, 2016, *Williams Hematology*, 9 th, McGraw-Hill Education.

## CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Công thức Bạch cầu sau đây

WBC: 11 G / L

Neu: 80%

Neu: 8.8 G/L

Lymphocyte: 18%

Lym: 1.98 G/L

Eos: 1%

E: 0.11 G/L

Mono: 1%

Mono: 0.11 G/L

Basso: 0

Độ lệch cao nhất là 1.6

Tỷ lệ Giác quan/Quyết định là 0.8

(80%), Giác quan/Quyết định là 0.5

Giác quan/Quyết định là 0.9

Quyết định/Quyết định

Câu 1: CTM trên cho thấy tăng thành phần nào của BC

- A. Tăng BC lymphô
- B. Tăng BC mono
- C. Tăng Neu
- D. Tăng BC ái toan
- E. Tăng BC ái kiềm

Câu 2: BN bị sốt, ho, đi khám, kết quả xét nghiệm máu như CTM trên, khả năng nào sau đây:

- A. Nhiễm trùng
- B. Cảm cúm
- C. BN uống thuốc nam
- D. BN chạy thể thao quá mức
- E. BN bị stress

BN đi khám tổng quát định kỳ kết quả xét nghiệm, kết quả CTM

WBC: 10 G / L

Neu: 60%

Neu: 6 G/L

Lymphocyte: 12%

Lym: 1.2 G/L

Eos: 10%

EosE: 0.1 G/L

Mono: 4%

## Các loại bệnh bạch cầu

Mono: 0.04 G/L

Baso: 4%

Basso: 0.04

Câu 3: Sau khi đọc kết quả BC, BS nên hỏi BN câu nào?

- A. Có sốt
- B. Có bị cảm cúm
- C. BN chạy thể thao quá mức
- D. BN có bị ngứa
- D. BN có bị stress

Câu 4: Nguyên nhân nào sau đây có thể gây tăng BC lymphô

- A. Viêm phổi
- B. Choáng phản vệ
- C. BN chạy thể thao quá mức
- D. BC cấp dòng lymphô
- D. BN trầm cảm

Câu 5: BC nào sau đây tham gia vào choáng phản vệ

- A. BC đa nhân trung tính
- B. BC ái toan
- C. BC mono
- D. BC lymphô
- E. BC ái kiềm

Đáp án: 1C. 2A. 3D. 4D. 5E.

## Chương IX. BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TÙY

PGS.TS.BS. Phan Thị Xinh

### MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Hiểu được cơ chế bệnh sinh trong bệnh bạch cầu mạn dòng tùy.
2. Giải thích biểu hiện bệnh lý của tăng tế bào bạch cầu dòng tùy.
3. Biết được các dấu ấn sinh học phân tử giúp chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh trong hội chứng tùy tăng sinh.

### 1. ĐỊNH NGHĨA

Bệnh bạch cầu mạn dòng tùy (CML: *chronic myelogenous leukemia*) là bệnh của tế bào gốc đa năng đặc trưng bởi thiếu máu, sự gia tăng quá mức bạch cầu hạt và các giai đoạn bạch cầu hạt không trưởng thành, bạch cầu ưa kiềm trong máu, thường kèm theo tăng tiểu cầu và lách to. Các tế bào tạo máu chứa chuyển vị hổ tương của hai nhiễm sắc thể (NST) 9 và 22 gặp trong hơn 90% bệnh nhân, dẫn đến nhánh dài của một NST 22 bị ngắn lại, gọi là *NST Philadelphia* (NST Ph). Bệnh có khuynh hướng diễn tiến đến giai đoạn tiến triển và giai đoạn chuyển cấp kháng với điều trị.

### 2. DỊCH TỄ HỌC VÀ NGUYÊN NHÂN

#### 2.1. Dịch tễ học

- CML chiếm 15% trong các bệnh bạch cầu. Tỷ lệ nam/nữ là 3/2 và thường gặp nhất ở lứa tuổi 40 đến 60.
- Tại các nước Châu Âu, tỷ lệ mắc bệnh là khoảng 1/100.000.
- Hình thái và diễn tiến lâm sàng không khác nhau giữa nam và nữ.
- Mặc dù CML cũng xảy ra ở trẻ em và thanh thiếu niên nhưng < 10% trường hợp CML gặp ở trẻ từ 5 đến 20 tuổi. CML ở trẻ em chiếm < 5% các bệnh bạch cầu ở trẻ em.

#### 2.2. Nguyên nhân

- Tiếp xúc với phóng xạ liều rất cao làm tăng nguy cơ CML.
- Đa số các trường hợp không tìm được nguyên nhân.

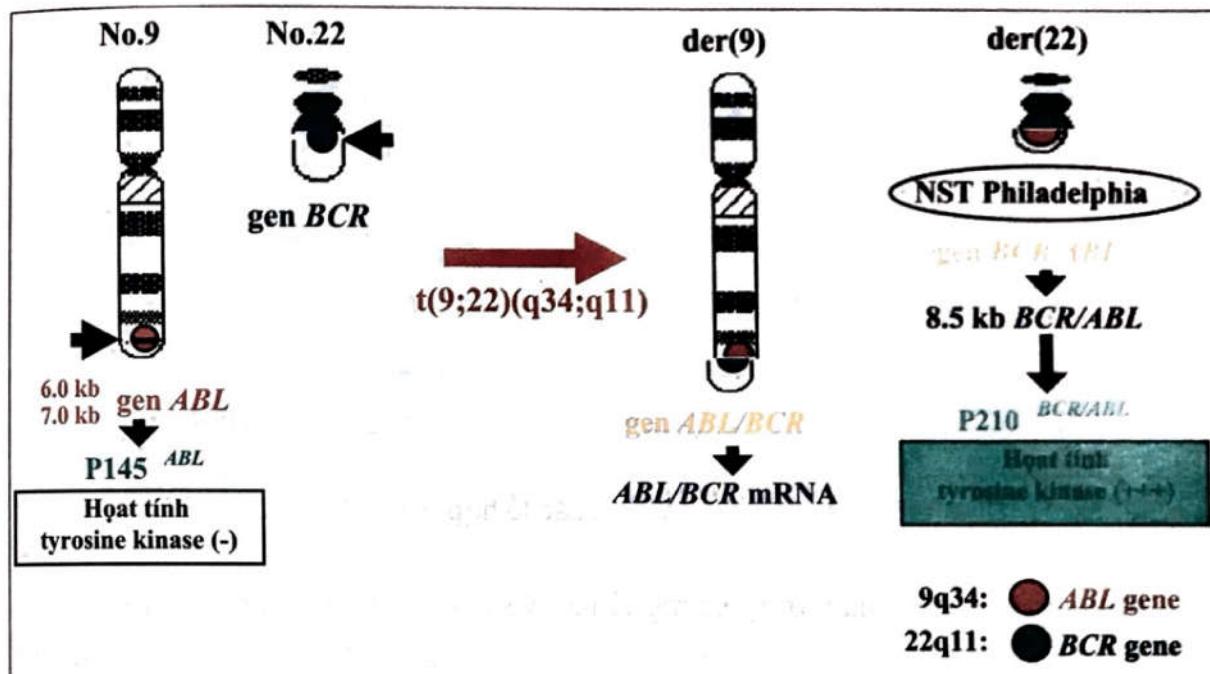
#### 2.3. Sinh lý bệnh

##### 2.3.1. Di truyền tế bào

- Sự thay đổi quan trọng nhất và trở thành đặc hiệu cho CML là NST Ph. NST Ph là NST 22 có nhánh dài bị ngắn đi, được tạo ra do chuyển vị hổ tương của nhánh dài NST 9 và nhánh dài của NST 22 và gọi là t(9;22)(q34;q11) (**Hình 9.1**).

## Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy

- NST Ph được tìm thấy trong tất cả các tế bào máu, bao gồm cả tế bào B và tế bào T. Nó hiện diện trong suốt quá trình bệnh cả trong giai đoạn cấp.
- NST Ph được tìm thấy trong hơn 95% bệnh nhân CML. Ngoài ra, NST Ph còn được tìm thấy trong bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô (ALL: *acute lymphoblastic leukemia*) với khoảng 30% ở người lớn, 3% ở trẻ em, khoảng 1% bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML: *acute myeloid leukemia*) mới chẩn đoán.



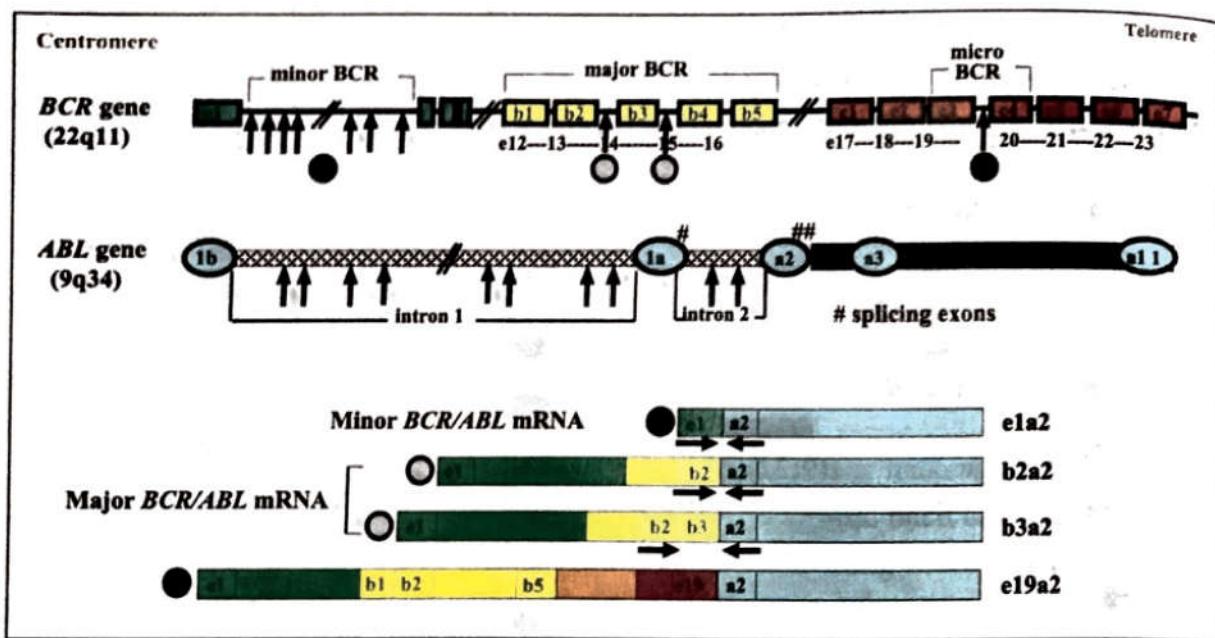
Hình 9.1. Chuyển vị nhiễm sắc thể t(9;22)(q34;q11) và các gen liên quan

### 2.3.2. Sinh học phân tử

- Trong CML, t(9;22)(q34;q11) tạo ra tổ hợp gen *BCR/ABL* mà exon 1 của *ABL* được thay thế bằng những exon ở đầu 5' của *BCR* (hình 9.2).
- Tùy vào vị trí điểm gãy của *BCR*, những tổ hợp gen được tạo ra là e1a2, b2a2 hoặc b3a2, và e19a2 mã hóa các dạng tổ hợp protein p190<sup>BCR/ABL</sup>, p210<sup>BCR/ABL</sup> và p230<sup>BCR/ABL</sup> tyrosine kinase tương ứng (hình 9.2):
  - + Hầu hết bệnh nhân CML có điểm gãy trên *BCR* ở vùng major (M-bcr) tạo ra b2a2 hoặc b3a2, mã hóa protein p210<sup>BCR/ABL</sup>.
  - + Khoảng 2/3 trường hợp ALL, rất hiếm trường hợp CML và AML có điểm gãy trên *BCR* ở vùng minor (m-bcr) tạo ra e1a2, mã hóa protein p190<sup>BCR/ABL</sup>.
  - + Có một số ít trường hợp CML có điểm gãy trên *BCR* ở vùng μ-bcr tạo ra e19a2, mã hóa protein p230<sup>BCR/ABL</sup>. Những bệnh nhân này thường tăng ưu thế neutrophil.

## HUYỆT HỌC CƠ SỞ

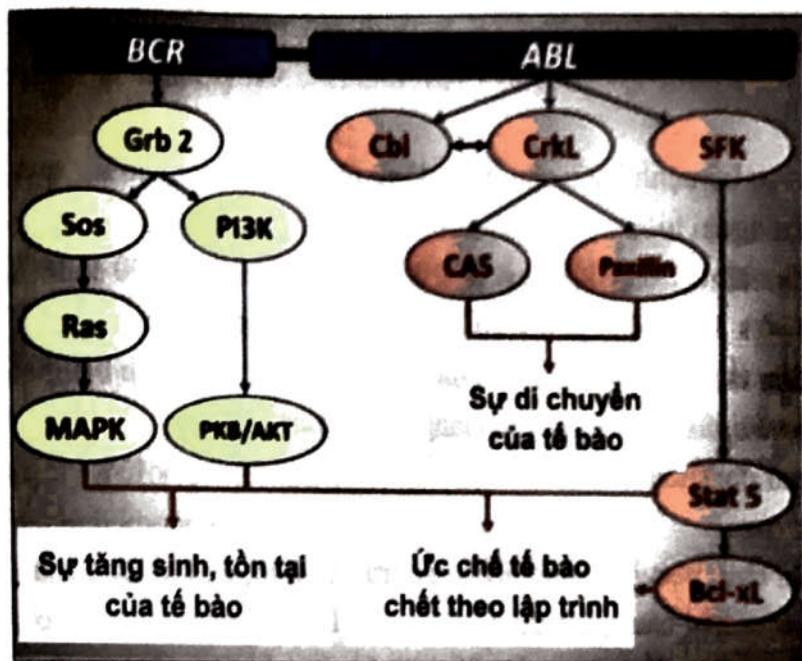
- + Ngoài ra, còn có một số vùng điểm gãy khác tạo ra các kiểu bản sao *BCR/ABL* hiếm gặp hơn như e6a2, b2a3, b3a3,...



Hình 9.2. Các vùng điểm gãy và các tổ hợp gen BCR/ABL

- Protein BCR/ABL nằm ở bộ xương tế bào và làm tăng hoạt tính *tyrosine kinase* gây ra sự tăng sinh tế bào (*cell proliferation*), úc chế tế bào chết theo chương trình dẫn tới sự lan rộng dòng tế bào ác tính của CML. Protein p210<sup>BCR/ABL</sup> tương tác với một số yếu tố của các con đường truyền tín hiệu gây phosphoryl hóa hơn 20 protein nội bào có vai trò sinh ung thư (Hình 9.3).

- + Sự hoạt hoá của *phosphatidylinositol-3'-kinase* (PI3K), con đường MAPK thông qua Grb2 và sự hoạt hoá STAT 5 thông qua SKF gây ra sự tăng sinh các dòng tế bào có BCR/ABL.
- + Sự hoạt hoá Paxillin và CAS thông qua CrkL gây ra khiếm khuyết về sự dính của các tế bào với chất nền, ảnh hưởng đến sự di chuyển của tế bào.
- + Sự hoạt hoá của AKT thông qua PI3K và sự hoạt hoá của STAT5 gây úc chế sự chết tế bào theo lập trình.



Hình 9.3. BCR/ABL hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu trong tế bào

### 3. TRIỆU CHỨNG

#### 3.1. Triệu chứng lâm sàng

##### 3.1.1. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng lâm sàng phát triển rất chậm và hầu hết bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn mạn. Ngày nay, nhiều trường hợp được phát hiện sớm khi khám sức khỏe định kỳ. Lúc đầu, triệu chứng mơ hồ và không đặc hiệu. Khoảng 70% bệnh nhân có triệu chứng lúc chẩn đoán và thường than phiền nhất là:

- Mệt mỏi, biếng ăn, sụt cân, giảm thể lực, và ra mồ hôi nhiều.
- Bệnh nhân cảm thấy khó chịu, căng tức ở hạ sườn trái và ăn mau no: Đây là triệu chứng của lách lớn.

##### 3.1.2. Triệu chứng thực thể

Khám lâm sàng có thể thấy bệnh nhân xanh xao và lách to. Lách to thường hiện diện trong khoảng 90% bệnh nhân, tuy nhiên tỷ lệ này giảm dần do bệnh ngày càng được phát hiện sớm.

Những triệu chứng không thường gặp bao gồm:

- Triệu chứng của tăng chuyển hóa: ra mồ hôi về đêm, không chịu được nóng.
- Viêm khớp gout cấp nghẽn do tăng urê máu.
- Gan to và hạch to nhưng hiếm khi kích thước hạch lớn hơn 1 cm.
- Nhồi máu lách có thể gặp.
- Chảy máu do rối loạn số lượng và chất lượng tiểu cầu.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### 3.2. Triệu chứng sinh học

#### 3.2.1. Huyết đồ

Chẩn đoán sơ bộ bệnh bạch cầu mạn dòng tùy có thể dựa vào kết quả số lượng bạch cầu và phết máu ngoại biên.

- Bạch cầu tăng trong khoảng từ  $20 \times 10^9/L$  đến hơn  $500 \times 10^9/L$ , với khoảng trung bình từ  $134 \times 10^9/L$  đến  $225 \times 10^9/L$  trong hầu hết các nghiên cứu.
- Hiện diện tất cả các giai đoạn của quá trình biệt hóa bạch cầu hạt từ *myeloblast* đến *segment neutrophil*. Không có “khoảng trống bạch cầu”.
- Bạch cầu đa nhân ura kiềm tăng về số lượng, nhưng tỷ lệ không quá 10 – 15% trong giai đoạn mạn.
- Tiêu cầu tăng trong 50% các trường hợp, có khi tăng trên  $1.000 \times 10^9/L$ . Hiếm khi số lượng tiêu cầu giảm dưới  $100 \times 10^9/L$ . Tiêu cầu giảm lúc chẩn đoán là dấu hiệu của giai đoạn tiến triển.
  - Thiếu máu nhẹ và vừa thường thấy lúc mới chẩn đoán, thường là thiếu máu đắng sắc, đắng bào.
  - Hồng cầu lưới phần nhiều là bình thường.

#### 3.2.2. Tủy đồ

- Tủy xương rất giàu tế bào, ưu thế là các giai đoạn của dòng bạch cầu hạt. Hình thái tế bào trong mỗi giai đoạn thì bình thường. Tỷ lệ blast thường không vượt quá 5%. Tăng dòng bạch cầu ura axit và ura kiềm.

- Mẫu tiêu cầu gia tăng điển hình trên hút và thính thoảng tạo thành từng đám mẫu tiêu cầu. So với mẫu tiêu cầu bình thường, mẫu tiêu cầu trong CML nhỏ hơn và có thể gặp micromegakaryocyte trong một số trường hợp.
- Số lượng tế bào đầu dòng của dòng hồng cầu có thể tăng, bình thường hoặc giảm.
- Collagen type III tăng (*reticulin fibrosis*: xơ hóa tủy) có thể gặp trong gần một nửa số bệnh nhân lúc chẩn đoán và nó liên quan đến một phần mẫu tiêu cầu trong tủy. Sự gia tăng xơ hóa cũng liên quan đến kích thước lớn hơn của lách, thiếu máu nặng hơn và tăng tỷ lệ blast trong máu và tủy.

#### 3.2.3. Những xét nghiệm di truyền học phân tử

##### ❖ Nhiễm sắc thể đồ

###### - *Ưu điểm:*

- + Phát hiện được t(9;22) và những bất thường NST khác đi kèm trong giai đoạn mạn giúp đánh giá tiên lượng.

- + Phát hiện được những bất thường NST đi kèm như iso(17q), + NST Ph, trisomy 8, trisomy 19... chiếm 70 – 80% trong giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp.

- *Khuyết điểm:*

- + Đòi hỏi tế bào phân chia (tế bào metaphase).
- + Chỉ nhận ra bất thường khi băng bất thường đó  $\geq 10$  Mb (độ nhạy để phát hiện clone bất thường là 5 - 10%).
- + Kết quả thường có trong vòng 2 tuần, sớm nhất là 3 ngày.
- + Khoảng 5% trường hợp không phát hiện được NST Ph bằng NST đồ do tái sắp xếp *BCR/ABL* ẩn hoặc không quan sát được dưới kính hiển vi.
- + Phân tích khoảng 20 tế bào.

❖ Kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH)

- *Ưu điểm:*

- + Phát hiện NST Ph trên cả tế bào metaphase và tế bào không phân chia (tế bào interphase).
- + Cho kết quả nhanh trong vòng 24 giờ.
- + Dùng đoạn mồi đặc hiệu cho *BCR* và *ABL* nên có thể phát hiện được tái sắp xếp *BCR/ABL* ẩn hoặc không quan sát được dưới kính hiển vi mà NST đồ không phát hiện được.
- + Phân tích được nhiều tế bào hơn: từ 200 đến 500 tế bào (độ nhạy để phát hiện clone bất thường là 1%).

- *Khuyết điểm:*

- + Chỉ phát hiện được NST Ph và không phát hiện được bất thường đi kèm vì không quan sát được cấu trúc của bộ NST.

❖ Những kỹ thuật phân tử khác

- Tô hợp gen *BCR/ABL* có thể được phát hiện bằng *Southern blot analysis*, hoặc bằng RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*).
  - Kỹ thuật PCR có thể được sử dụng để định tính hoặc định lượng nhằm theo dõi đáp ứng với điều trị.

### 3.2.4. Các xét nghiệm khác

- Axit uric tăng 2 đến 3 lần lúc chẩn đoán. Nếu điều trị làm ly giải tế bào nhanh có thể gây tắc đường niệu do kết tủa axit uric. Sỏi urate đường niệu thường gặp trên bệnh nhân CML và một số bệnh nhân phát triển viêm khớp gout cấp hoặc bệnh thận do axit uric.

- Protein gắn kết vitamin B12 huyết thanh tăng, trung bình hơn 10 lần so với bình thường (nhất là *transcobalamin-I*) vì *neutrophil* chứa protein này. Nồng độ tỷ lệ thuận với số lượng bạch cầu trong những bệnh nhân CML chưa điều trị.
- *Lactate dehydrogenase* (LDH) huyết thanh tăng.
- Phosphat kiềm bạch cầu (*Leukocyte alkaline phosphatase*: LAP) thường tăng khi CML chuyển sang giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp. Tuy nhiên, giá trị này thường thay đổi và bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như nhiễm trùng.

## 4. TIỀN TRIỂN VÀ TIỀN LƯỢNG

### 4.1. Tiền triển

Thời gian diễn tiến từ lúc xuất hiện NST Ph đến khi có triệu chứng là khoảng 6 năm. Từ khi hiện diện tăng bạch cầu đến khi số lượng bạch cầu được  $100 \times 10^9/L$  là khoảng 19 tháng và lách lớn phát hiện được khi số lượng bạch cầu  $> 40 \times 10^9/L$  (từ  $30 \times 10^9/L$  đến  $90 \times 10^9/L$ ).

CML gồm có 3 giai đoạn: mạn, tiến triển và chuyển cấp.

#### - Giai đoạn mạn (chronic phase)

Bệnh hầu hết được chẩn đoán ở giai đoạn này với các triệu chứng của một CML điển hình. Đáp ứng rất tốt với thuốc ức chế men tyrosine kinase như imatinib, nilotinib,... Chất lượng cuộc sống thay đổi không nhiều. Tử vong trong giai đoạn này rất hiếm, thường do những nguyên nhân không liên quan đến bệnh CML.

#### - Giai đoạn tiến triển (accelerated phase)

- + Blast 10-19% trong máu và/hoặc trong tủy.
- + Bạch cầu ura kiềm  $\geq 20\%$  trong máu.
- + Giảm tiểu cầu kéo dài.
- + Tăng kích thước lách và số lượng bạch cầu mặc dù đang điều trị.
- + Tiến triển về mặt di truyền tế bào.

Hiện diện từ một tiêu chuẩn trên được chẩn đoán là CML giai đoạn tiến triển. Trong giai đoạn này cần tìm đột biến kháng thuốc để chuyển sang điều trị với thuốc ức chế men tyrosine kinase thế hệ 2 như dasatinib, bosutinib hoặc tăng liều các thuốc đang sử dụng hoặc ghép tế bào gốc tạo máu.

#### - Giai đoạn chuyển cấp (blast crisis)

- + Blast  $\geq 20\%$ .
- + Có tăng sinh blast ngoài tủy (*extramedullary blast proliferation*).
- + Kết tụ từng đám lớn tế bào blast trong tủy.

Hiện diện từ một tiêu chuẩn trên được chẩn đoán là CML giai đoạn chuyển cấp.

## Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy

Bệnh có thể chuyển cấp dòng lymphô hoặc dòng tủy. Trong giai đoạn này bệnh đáp ứng kém với thuốc ức chế men tyrosine kinase và hóa trị liệu. Ghép tế bào gốc tạo máu có thể kéo dài được thời gian sống nhưng tiên lượng cũng xấu.

### 4.2. Tiên lượng

- Có nhiều thang điểm đánh giá tiên lượng được đề nghị trong CML, bao gồm hệ thống Sokal và Hasford cho bệnh nhân lúc chẩn đoán và the European Bone Marrow Transplantation Consortium Risk Score cho những bệnh nhân dị ghép tế bào gốc.
- Chỉ số Hasford được tính dựa vào tuổi, kích thước lách, tỷ lệ blast, tỷ lệ bạch cầu ưa kiềm và ưa axit, và số lượng tiểu cầu đã được xác nhận là chỉ số tiên lượng tốt để đánh giá.

#### a. Thang điểm

Tuổi	0.6666 nếu tuổi ≥ 50; 0 nếu tuổi < 50
Kích thước lách, cm	0.042 × kích thước lách
Tiểu cầu × 10 <sup>9</sup> /L	1.0956 nếu ≥ 1,5 × 10 <sup>9</sup> /L; 0 nếu < 1,5 × 10 <sup>9</sup> /L
Myeloblasts %	0.0584 × % myeloblasts
Eosinophils %	0.0413 × % eosinophils
Basophils %	0.2039 nếu basophils > 3%
Tổng	

#### b. Đánh giá nguy cơ tương đối

Nguy cơ tương đối = tổng × 1,000

Thấp <780; trung bình 781–1,479; cao ≥ 1,480

↓ Kích thước lách dưới hạ sườn trái.

% tế bào máu ngoại biên.

- Đáp ứng di truyền tế bào cũng là dấu ấn thay thế để đánh giá tiên lượng đối với các bệnh nhân điều trị bằng imatinib.

## 5. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 5.1. Bạch cầu mạn dòng tủy mono (Chronic Myelomonocytic Leukemia - CMML)

- Khoảng 50% trường hợp có bệnh cảnh tăng bạch cầu, lách to.
- Tăng monocyte ≥ 10% (trong CML chỉ tăng khoảng 2 – 3%).
- Có loạn sản một hay nhiều dòng tế bào tủy.
- Không có hiện diện NST Ph hoặc BCR/ABL.

### 5.2. Bạch cầu mạn dòng tủy mono ở trẻ em (Juvenile Myelomonocytic Leukemia - JMML)

- Bệnh điển hình gặp ở trẻ em ≤ 3 tuổi. Khoảng 10% trường hợp kết hợp với bệnh u xơ thần kinh.

- Tăng sinh dòng tủy và dòng mono (monocyte  $> 1 \times 10^9 /L$ ), đi kèm giảm tiểu cầu và thiếu máu. Blast  $< 20\%$  trong tủy.
- Không có hiện diện NST Ph hoặc *BCR/ABL*.
- Khoảng 40% có bất thường NST, thường gặp là monosomy 7.
- Cần phân biệt với bệnh cảnh nhiễm *Epstein-Barr virus* ở trẻ em.
- Bệnh diễn tiến nhanh giống bệnh cảnh AML, đáp ứng kém với điều trị. Dị ghép tế bào gốc có thể đưa đến lui bệnh hoàn toàn.

### 5.3. Chronic Neutrophilic Leukemia (CNL)

- Là một bệnh rất hiếm.
- Bệnh cảnh lâm sàng rất giống CML.
- Hiện diện ưu thế bạch cầu hạt trưởng thành trong tủy xương.
- Không có hiện diện NST Ph hoặc *BCR/ABL*.

### 5.4. CML không điển hình

- Bệnh cảnh lâm sàng rất giống CML.
- Thường gặp ở người lớn tuổi.
- Tỷ lệ của blasts, promyelocyte, và myelocyte từ 10% đến 20% trong máu. Không tăng ưu thế bạch cầu ura kiềm.
- Thường có loạn sản các dòng tế bào.
- Không có hiện diện NST Ph hoặc *BCR/ABL*.
- Bệnh tiến triển nhanh và thời gian sống trung bình khoảng 2 năm.

### 5.5. Nhóm bệnh tân sinh tăng sinh tủy không biểu hiện *BCR/ABL*

- Huyết đồ và tủy đồ giúp phân biệt từng bệnh gồm: đa hồng cầu, tăng tiểu cầu nguyên phát và xơ tủy nguyên phát.
- Không có hiện diện NST Ph hoặc *BCR/ABL*.
- Có hiện diện một trong các đột biến gen *JAK2*, *CALR* và *MPL*.

## 6. ĐIỀU TRỊ

Tùy theo giai đoạn

### 6.1. Giai đoạn mạn

#### 6.1.1. Hóa trị

Thuốc ức chế *BCR-ABL tyrosine kinase*: *Imatinib mesylate (Gleevec, Glivec)*.

- Imatinib là dẫn xuất của *2-phenylaminopyrimidine*, ức chế đặc hiệu ABL tyrosine kinase bằng cách cạnh tranh với ATP trong túi kinase của p210<sup>BCR-ABL</sup>, làm ức chế hoạt tính tyrosine kinase của protein này, vì vậy ức chế sự tăng sinh tế bào.

- Thuốc dung nạp tốt bằng đường uống.
- Liều: 400 – 600 mg/ngày.
- Tác dụng phụ: thường gặp là phù, buồn nôn, co thắt cơ, nổi mẩn ngứa, mệt mỏi và tiêu chảy. Tăng men gan và ức chế tủy có thể gặp.

#### *Hydroxyurea (Hydrea)*

- Liều: 1 – 6 g/ngày, tùy vào số lượng bạch cầu.
- Hấp thu rất tốt theo đường uống.
- Độc tính: suy tủy nhưng phục hồi nhanh sau khi ngưng thuốc, nôn ói, tiêu chảy, loét miệng và loạn dưỡng móng.

#### *Busulfan (Myleran)*

- Liều: 3 – 4 mg/m<sup>2</sup> da uống trên người lớn, liên tục hoặc ngắn quãng.
- Độc tính: suy tủy, nôn ói, sạm da, xơ hóa phổi, hội chứng ly giải (suy thận, tăng axit uric khi bạch cầu bị hủy nhanh, ức chế buồng trứng và tắc kinh).
- Do có nhiều độc tính có thể đưa đến tử vong, nên hiện nay busulfan ít được dùng.

#### *Interferon alpha (Roferon A, Intron A)*

- Là một loại cytokine ức chế sự phát triển của tế bào ác tính, điều hòa miễn dịch, kích hoạt tế bào giết tự nhiên (NK cell: *Natural killer cell*), thay đổi kháng thể và kích hoạt kháng nguyên HLA.

- Interferon alpha kéo dài thời gian sống và tạo ra lui bệnh hoàn toàn về di truyền tế bào.

- Liều: 5 triệu đơn vị/ m<sup>2</sup> /ngày, tiêm dưới da.
- Độc tính:
  - + Suy tủy nhẹ thoáng qua, buồn nôn, nôn, hội chứng giống cảm cúm thường gặp và gia tăng theo liều.
  - + Triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, chán ăn, sụt cân gấp khi dùng lâu dài.
  - + Triệu chứng thần kinh: nhức đầu, lờ đờ, ảo giác và rối loạn tiêu não.

#### *Thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ mới*

- Nilotinib là thuốc ức chế đặc hiệu ABL tyrosine kinase, liều dùng là 400 – 600 mg/ngày.

- Dasatinib là thuốc ức chế Src/ABL tyrosine kinase, liều dùng là 100 mg x 2 lần/ngày.

Cả 2 loại trên đều có tác dụng mạnh hơn imatinib nhiều lần và dung nạp tốt bằng đường uống.

### 6.1.2. Ghép tủy

- Ghép tế bào gốc đồng loài: trước đây là phương pháp duy nhất có khả năng chữa khỏi bệnh, tuy nhiên hiện nay được chỉ định khi bệnh nhân CML không dung nạp với thuốc, kháng thuốc hoặc có biểu hiện bệnh tiến triển.
- Tế bào gốc máu cuống rốn cũng là một nguồn quan trọng được sử dụng trong ghép tế bào gốc đồng loài, đặc biệt là ở trẻ em.

### 6.2. Giai đoạn tiến triển

Khi bệnh bắt đầu chuyển sang giai đoạn tiến triển, tăng liều imatinib lên 600 mg/ngày giúp đạt 30% lui bệnh hoàn toàn về mặt huyết học, 15% lui bệnh hoàn toàn về di truyền và 2/3 số bệnh nhân sống thêm được 12 tháng. Hiện nay, có nhiều loại thuốc ức chế tyrosine kinase nên bệnh nhân cũng có thể đáp ứng với điều trị và kéo dài cuộc sống.

### 6.3. Giai đoạn chuyển cấp

- CML có thể chuyển cấp dòng tủy hoặc dòng lymphô. Thời gian sống thêm trung bình đối với chuyển cấp dòng tủy là 6 tháng và chuyển cấp dòng lymphô là 12 tháng.
- Điều trị phối hợp thuốc như bệnh bạch cầu cấp, hoặc phối hợp với tăng liều imatinib, hoặc dùng thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ mới.

## 7. THEO DÕI VÀ ĐÁNH GIÁ ĐIỀU TRỊ

### 7.1. Theo dõi bằng phương pháp phân tử và khảo sát tồn lưu tế bào ác tính

- Mặc dù lui bệnh trên lâm sàng nhưng ước tính vẫn còn  $10^9 - 10^{10}$  tế bào ác tính.
- Những kỹ thuật theo dõi điều trị và đánh giá tồn lưu tế bào ác tính gồm nhiễm sắc thể đồ, FISH và real-time PCR với độ nhạy là 5%, 1% và  $< 1/10^5$  tương ứng.
  - + NST đồ: thực hiện lúc chẩn đoán và lặp lại khi không có đáp ứng thuốc hoặc bệnh tiến triển.
  - + FISH: kết quả mẫu máu tương hợp với mẫu tủy, đánh giá đáp ứng di truyền tế bào.
  - + PCR định lượng: là kỹ thuật được chọn để theo dõi điều trị với thuốc ức chế tyrosine kinase.
- Mức độ đáp ứng với điều trị CML được mô tả theo bảng sau:

Cách đánh giá	Mức độ đáp ứng
NST đồ	Lui bệnh
FISH	Đáp ứng
PCR định lượng	Đáp ứng

Đáp ứng: giảm 50% số tế bào ác tính so với mức tối đa trước điều trị.

Phân loại	Tiêu chuẩn
Đáp ứng hoàn toàn về huyết học (CHR)	Huyết đồ về bình thường
Đáp ứng tối thiểu ( <i>minimal</i> ) về di truyền tế bào	66–95% Ph <sup>+</sup> metaphases
Đáp ứng thấp ( <i>minor</i> ) về di truyền tế bào	36–65% Ph <sup>+</sup> metaphases
Đáp ứng một phần ( <i>partial</i> ) về di truyền tế bào	1–35% Ph <sup>+</sup> metaphases
Đáp ứng hoàn toàn về di truyền tế bào (CCR)	0% Ph <sup>+</sup> metaphases
Đáp ứng cao ( <i>major</i> ) về di truyền tế bào (MCR)	0–35% Ph <sup>+</sup> metaphases
Đáp ứng cao về phân tử (MMR)	Giảm ≥3-log của BCR/ABL mRNA
Đáp ứng hoàn toàn về phân tử (CMR)	Âm tính với RT-PCR

## 7.2. Sàng lọc đột biến BCR/ABL kinase domain

- Chỉ định: giảm hoặc mất đáp ứng với imatinib.
- Tùy theo vị trí và loại đột biến mà quyết định hướng điều trị kế tiếp: tăng liều imatinib hoặc thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ mới hoặc ghép tế bào gốc đồng loài.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chereda B, Melo JV. (2015), Natural course and biology of CML, *Ann Hematol*, 94, Suppl 2:S107-21.
2. Lichman MA., Liesveld JL. (2006), Chronic myelogenous leukemia and related disorders, *Williams Hematology*, Seventh edition, McGraw– Hill Medical, Inc., New York, pp.1237 – 1268.
3. Melo JV. (1996), The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype, *Blood*, 88:2375-84.
4. Reichard KK, Larson RS. and Wolff SN. (2009), Chronic myeloid leukemia, *Wintrobe's clinical hematology*, 12th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Electric book.
5. Schwartz LC, Mascarenhas J. (2018), Current and evolving understanding of atypical chronic myeloid leukemia, *Blood Rev*, Jul 29.

## CÂU HỎI TRẮC NGHIỆM

Câu 1: Thiếu máu trong bệnh bạch cầu mạn dòng tùy thường là:

- A. Thiếu máu nhược sắc, hồng cầu nhỏ
- B. Thiếu máu đẳng sắc, hồng cầu nhỏ
- C. Thiếu máu ưu sắc, hồng cầu nhỏ
- D. Thiếu máu đẳng sắc, đẳng bào
- E. Thiếu máu đẳng sắc, hồng cầu to

## HUYỆT HỌC CƠ SỞ

Câu 2: Số lượng tiêu cầu trong bệnh bạch cầu mạn dòng tùy:

- A. Bình thường
- B. Tăng
- C. Giảm
- D. Có thể bình thường hoặc tăng
- E. Có thể bình thường hoặc giảm

Câu 3: Phân tử trong con đường truyền tín hiệu gây tăng sinh tế bào của bệnh bạch cầu mạn dòng tùy:

- A. PI3K
- B. CAS
- C. Cbl
- D. MLL
- E. Crkl

Câu 4: Phân tử trong con đường truyền tín hiệu gây ức chế tế bào chết theo lập trình của bệnh bạch cầu mạn dòng tùy:

- A. CAS
- B. STAT5
- C. Cbl
- D. MLL
- E. Crkl

Câu 5: Phân tử trong con đường truyền tín hiệu gây khiếm khuyết về sự dính của các tế bào bạch cầu mạn dòng tùy với chất nền tuy xương:

- A. Grb2
- B. Ras
- C. MAPK
- D. Paxillin
- E. Bcl-xl

Đáp án: 1D, 2D, 3A, 4B, 5D

# PHẦN BỐN. ĐÔNG MÁU VÀ CÀM MÁU

## Chương X. SINH LÝ ĐÔNG CÀM MÁU

TS.BS. Suzanne MCB Thanh Thanh

### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Biết được mục đích của quá trình đông cầm máu
2. Trình bày được các yếu tố tham gia vào quá trình cầm máu, đông máu
3. Giải thích tại sao bệnh nhân bị chảy máu không cầm được

### 1. ĐỊNH NGHĨA

Đông cầm máu là quá trình hình thành cục máu đông để máu ngưng chảy tại vị trí vết thương mạch máu.

Khi mạch máu bị tổn thương, máu sẽ chảy ra ngoài mạch máu vào mô xung quanh hoặc ra ngoài cơ thể. Tuy nhiên quá trình đông cầm máu xảy ra ngay tại vị trí này một cách nhanh chóng và chính xác để ngăn chặn chảy máu và hàn gắn lại vết thương mạch máu. Đông cầm máu là một quá trình gồm nhiều phản ứng, nhiều yếu tố tham gia, bao gồm:

- Thành mạch máu
- Tiêu cầu
- Các yếu tố đông máu

Quá trình đông cầm máu xảy ra trước để hình thành được cục máu đông, sau đó xảy ra quá trình tiêu cục máu đông để làm tan cục máu đông, tổ chức mạch máu hàn gắn lại, trả lại sự lưu thông cho mạch máu.

Trong sinh lý các phản ứng trong quá trình hình thành cục máu đông đan xen vào nhau xảy ra một lúc không phải trước sau, tuy nhiên để dễ hình dung, được chia làm 3 giai đoạn.

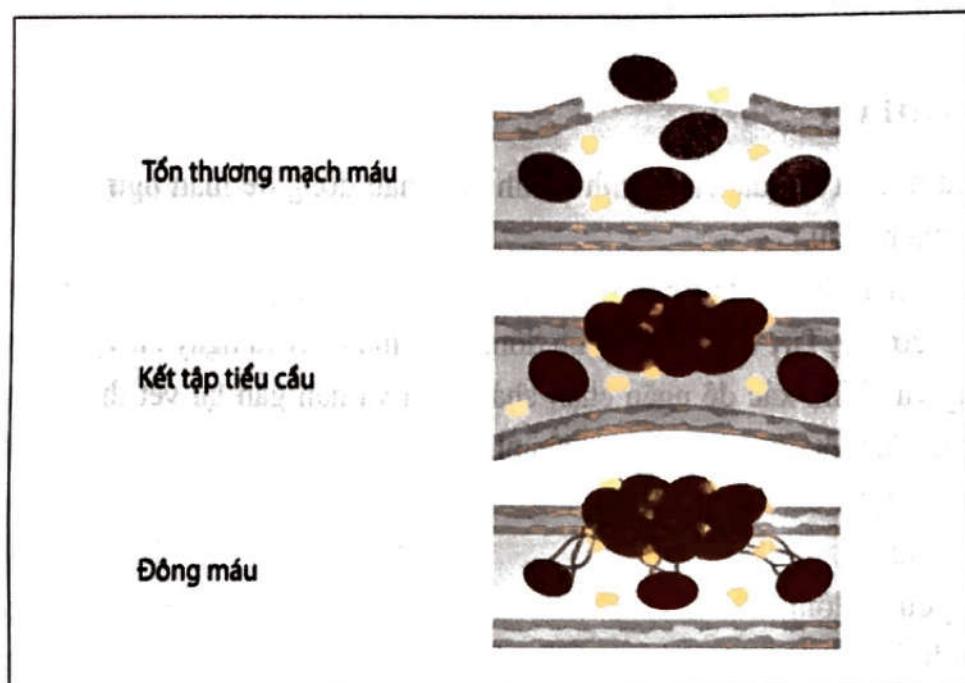
- Giai đoạn **cầm máu ban đầu**: có sự tham gia của thành mạch và tiêu cầu tạo nút chặn tiêu cầu (cục máu trắng).
- Giai đoạn **đông máu huyết tương** có sự tham gia của các yếu tố đông máu để tạo ra cục máu đông (cục fibrin).
- Giai đoạn **tan sợi huyết** tạo plasmin, làm tan cục máu, tái lập tuần hoàn.

## 2. GIAI ĐOẠN CÀM MÁU BAN ĐẦU

### 2.1. Sự co mạch máu

Ngay sau khi mạch máu bị tổn thương, như sau khi đứt tay, máu chảy ra ngoài. Mạch máu sẽ co thắt lại để hạn chế lượng máu chảy qua mạch máu đó. Co thắt là do phản xạ thần kinh và co thắt cơ trơn thành mạch tại chỗ. Co mạch khoảng 20-30 phút. Nhờ hiện tượng co mạch, máu chảy chậm các tiểu cầu mới có thể tiếp xúc với lớp collagen và gây dính tiểu cầu vào mạch máu. Lớp collagen là lớp bên ngoài của mạch máu, khi mạch máu bị tổn thương máu mới tiếp xúc được với lớp collagen.

Mạch máu muốn co thắt tốt thì thành mạch phải vững chắc và đàn hồi tốt. Khi mạch máu lỏng lẻo thì dễ bị xuất huyết.



Hình 10.1. Mạch máu bị tổn thương

Trên lâm sàng khi bệnh nhân uống thuốc corticoide kéo dài, da bệnh nhân mỏng, thành mạch yếu nên dễ bị xuất huyết dưới da. Bệnh viêm thành mạch dị ứng (*Henoch – Scholein*: bị xuất huyết dưới da 2 tay, 2 chân). Bệnh thiếu vitamine C cũng làm cho thành mạch máu yếu đi.

### 2.2. Sự thành lập nút chặn tiểu cầu

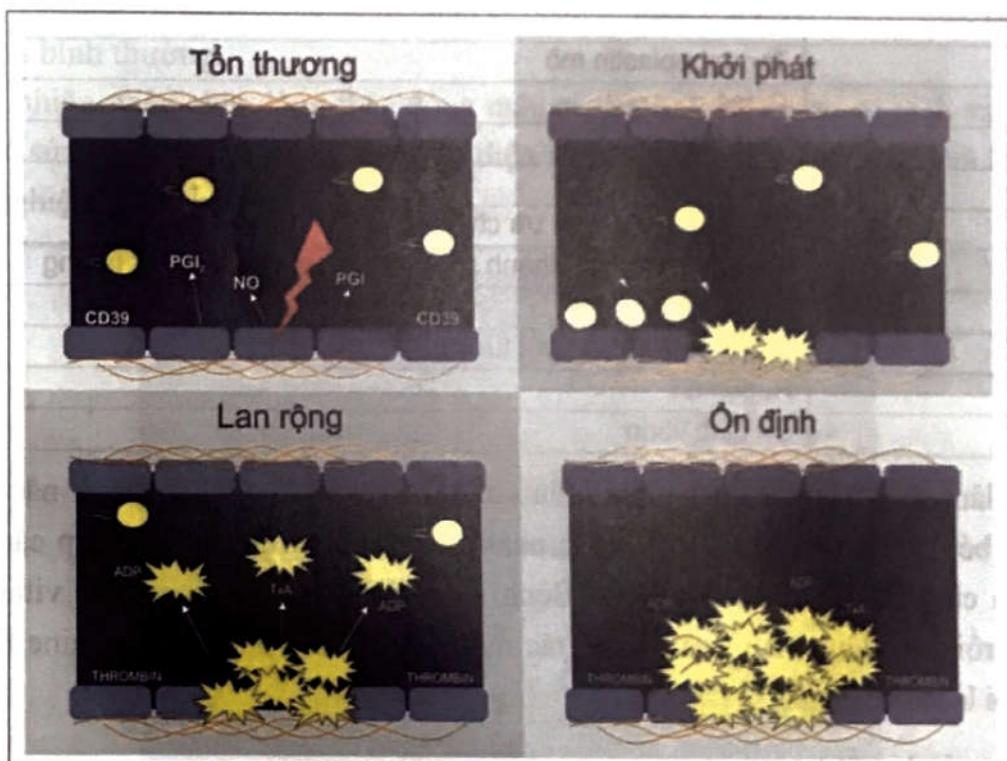
Tiểu cầu sau khi đã dính vào lớp collagen sẽ tạo thành nút chặn tiểu cầu (cục máu trắng tiểu cầu). Giai đoạn thành lập nút chặn tiểu cầu gồm 3 giai đoạn.

**A. Kết dính tiểu cầu:** Đầu tiên, tiểu cầu kết dính vào lớp collagen. Trong mao mạch hiện tượng này cần có sự hiện diện của yếu tố *Von Willebrand* (vWF) gắn với thụ thể glycoprotein Ib-IX trên màng tiểu cầu.

**B. Kích hoạt tiểu cầu:** Khi tiểu cầu dính vào thành mạch sẽ kích hoạt tiểu cầu, làm cho tiểu cầu phóng thích ra *thromboxane A<sub>2</sub>* (TXA<sub>2</sub>), *adenosin diphosphate* (ADP). Các chất này là hóa chất trung gian giúp kêu gọi các tiểu cầu đang di chuyển trong hệ tuần hoàn đến vị trí mạch máu tổn thương. Cùng lúc tiểu cầu tổng hợp và phóng thích yếu tố kích hoạt tiểu cầu (*platelet activating factor*: PAF) là chất làm tiểu cầu kết chụm và co mạch mạnh.

**C. Kết chụm tiểu cầu:** TXA<sub>2</sub>, PAF, ADP và serotonin là chất hỗ trợ tiểu cầu bám vào các tiểu cầu đã kết dính. Kích hoạt tiểu cầu càng tăng thêm khi có tạo ra thrombin từ dòng thác đông máu huyết tương, thrombin cũng là chất hỗ trợ tiểu cầu quan trọng. Kết chụm tiểu cầu chủ yếu qua trung gian fibrinogen. Fibrinogen bám vào thụ thể glycoprotein IIb-IIIa trên bề mặt tiểu cầu. Kết chụm tiểu cầu tạo ra cục máu trắng tiểu cầu, sau đó được ổn định bằng fibrin.

Ngoài ta tiểu cầu còn đóng vai trò trong đông máu huyết tương, bằng cách cung cấp phospholipid (gọi là yếu tố 3 tiểu cầu: Pf3) và các điểm bám cho các yếu tố đông máu.



Hình 10.2. Các giai đoạn hình thành nút chặn tiểu cầu

### 3. GIAI ĐOẠN HÌNH THÀNH CỤC MÁU ĐÔNG

Sự co mạch và nút chặn tiểu cầu không đủ lực để hàn gắn vết thương. Do đó cần có quá trình hoạt hóa các yếu tố đông máu để tạo cục máu đông. Cục máu đông bao gồm tiểu cầu, hồng cầu và sợi fibrin.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### 3.1. Các yếu tố đông máu

Trong cơ thể có 12 yếu tố đông máu. Các yếu tố I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII. Không có yếu tố VI. Tế bào gan tổng hợp 10 yếu tố đông máu trừ yếu tố IV và VIII. Các yếu tố đông máu được tổng hợp cần có sự hiện diện của vitamine K, đó là các yếu tố II, V, VII, IX, X. Vitamine K là vitamine tan trong dầu, được tổng hợp nhờ vào vi khuẩn đường ruột và một phần từ thức ăn. Do đó khi thiếu vitamine K hoặc dùng thuốc ức chế vitamine K bệnh nhân sẽ rối loạn đông máu. Yếu tố IV là canxi do ăn uống. Yếu tố VIII do tế bào nội mô mạch máu tạo nên. Các yếu tố đông máu ở dạng tiền chất, không hoạt động. Khi có kích thích mới chuyển qua dạng hoạt hóa, dạng hoạt hóa ký hiệu “a”.

VD: VIIIa: yếu tố VIII hoạt hóa

Bảng 10.1. 12 yếu tố đông máu

Yếu tố đông máu	Yếu tố (tên)
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin mő
IV	Canxi
V	Proaccelerin
VII	Proconvertin
VIII	Yếu tố chống bệnh ưa chảy máu
IX	Yếu tố Christmas, thành phần thromboplastin huyết tương
X	Stuart- Prower
XI	Thromboplastin huyết tương
XII	Hageman
XIII	Ôn định fibrin

Trên lâm sàng bệnh nhi mới sinh thiếu vitamine K rất dễ bị xuất huyết não. Do đó mới sinh, bé được tiêm vitamine K. Bệnh nhân suy gan cũng giảm tổng hợp các yếu tố đông máu cũng bị rối loạn đông máu. Bệnh nhân dùng các thuốc chống vitamine K cũng làm rối loạn đông máu. Bệnh nhân tắc mật cũng không hấp thu vitamine K do đó cũng bị rối loạn đông máu.

### 3.2. Đông máu huyết tương

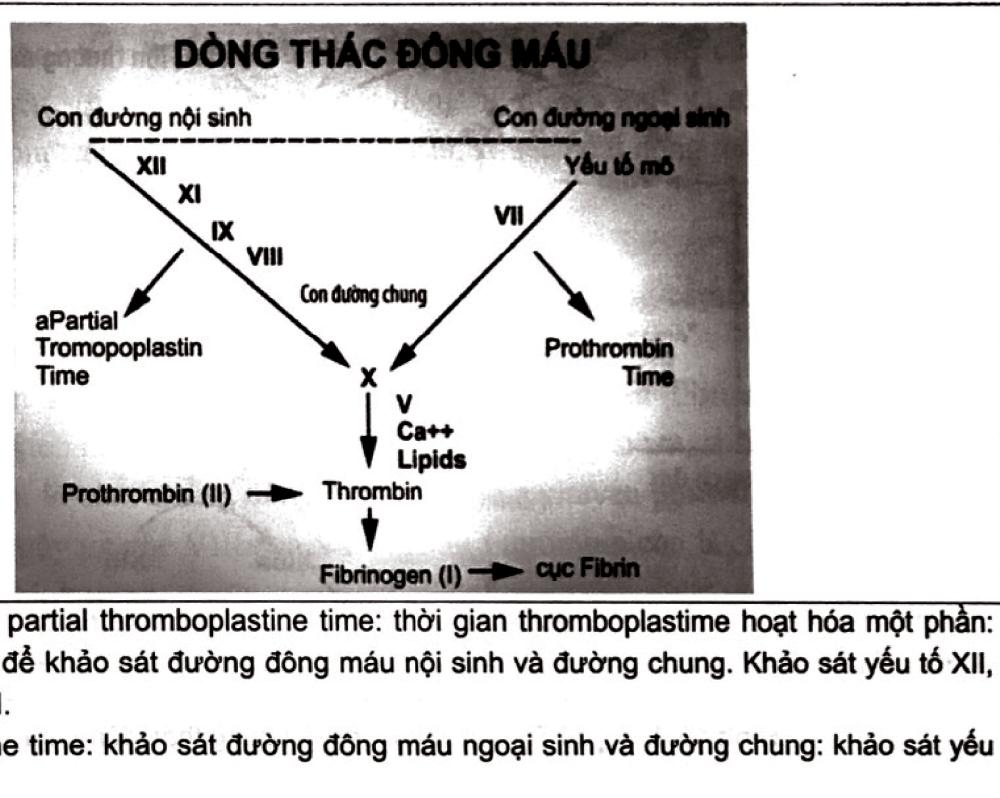
- Đông máu huyết tương là quá trình hoạt hóa các yếu tố đông máu để tạo fibrin. Quá trình này được gọi là dòng thác đông máu. Quá trình này gồm vai trò của các yếu tố đông máu hoạt động như các tiền men và các yếu tố phụ gồm có  $\text{Ca}^{++}$  và tiểu cầu. Tiểu cầu cung cấp phospholipids và tại bề mặt tiểu cầu xảy ra các phản ứng đông máu. Thiếu một trong các yếu tố đông máu sẽ tạo ra các bệnh chảy máu trầm trọng.

- Dòng thác đông máu theo kinh điển được chia thành 3 đường: nội sinh, ngoại sinh và đường chung:

- + **Đường ngoại sinh:** gồm có yếu tố mō và yếu tố VII, làm kích hoạt yếu tố X.
- + **Đường nội sinh:** gồm có kininogen cao phân tử, prekallikrein, và các yếu tố XII, XI, IX và VIII. Yếu tố VIII tác động như một yếu tố phụ (cùng với  $\text{Ca}^{++}$  và phospholipid tiêu cầu) cho yếu tố IX để kích hoạt yếu tố X.
- + **Đường chung:** tạo thrombin qua trung gian yếu tố X từ prothrombin và sau cùng fibrinogen tạo ra fibrin

Trước đây, nhiều người cho rằng cả 2 đường ngoại sinh và nội sinh đều có khả năng tiến hành hiện tượng đông máu. Tuy nhiên ngày nay, trong cơ thể đường chính yếu để khởi phát đông máu là đường ngoại sinh (yếu tố mō và yếu tố VII), trong lúc đó đường nội sinh chỉ có vai trò khuếch đại, (không khởi phát) hệ đông máu. Thực vậy, yếu tố XII (là yếu tố đầu tiên của đường nội sinh) chỉ đóng vai trò chính yếu trong việc tạo ra bradykinin và kích hoạt hệ tiêu sợi huyết hơn là khởi phát hệ đông máu. Điều này chứng minh tại sao thiếu yếu tố XII không gây một chảy máu lâm sàng nào mà ngược lại gây tắc mạch, và tại sao các bệnh nhân bị Hemophilia chảy máu nặng mặc dù đường ngoại sinh bình thường.

Tuy nhiên, việc chia dòng thác đông máu ra thành 2 đường ngoại sinh và nội sinh vẫn được sử dụng và có lợi trên phương diện lâm sàng, nhất là để hiểu rõ và biện luận các xét nghiệm đông máu.

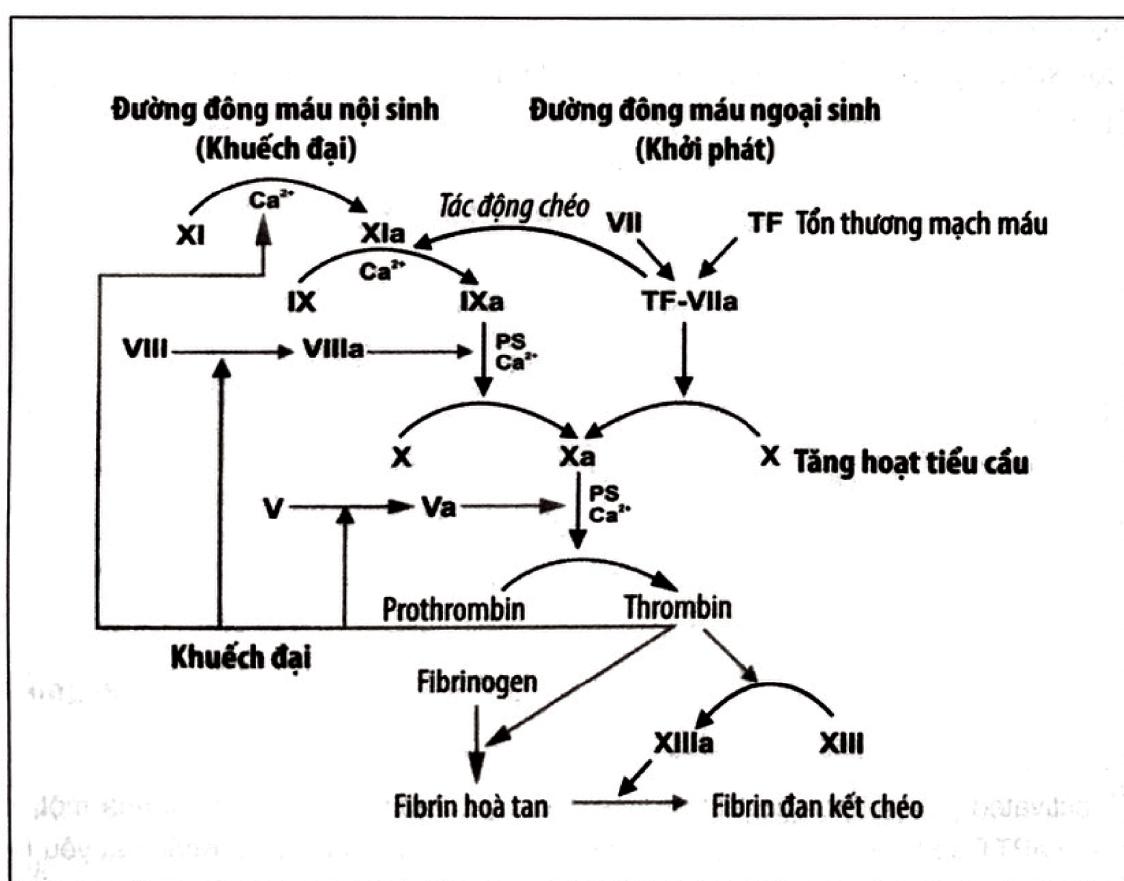


Hình 10.3. Sơ đồ dòng thác đông máu (coagulation cascade)

### 3.3. Phát động đông máu

- **Khởi phát dòng thác đông máu:** Dòng thác đông máu được khởi phát bằng đường ngoại sinh với sự tiếp xúc với yếu tố mờ (yếu tố III). Yếu tố mờ kết hợp với yếu tố VII, kích hoạt yếu tố X. Yếu tố X, yếu tố V, Ca và phospholipid tiểu cầu (phức hợp prothrombin) biến prothrombin thành thrombin. Số lượng ít thrombin được tạo ra sẽ khuếch đại dòng thác đông máu. Thrombin sẽ kích hoạt yếu tố XIII, XI, VIII, V, I làm cho quá trình hình thành cục máu đông nhanh hơn.

- **Khuếch đại đông máu:** Dòng thác đông máu được khuếch đại bởi số lượng ít thrombin được tạo ra bởi đường ngoại sinh. Thrombin sẽ kích hoạt yếu tố XI, VIII, V, I do đó tạo ra một số lượng lớn thrombin làm cho quá trình hình thành cục máu đông nhanh hơn. Thrombin sẽ chuyển fibrinogen thành fibrin monome, các mảnh này nhanh chóng tự nhiên trùng kết thành sợi fibrin polymé hòa tan. Cùng lúc đó thrombin kích hoạt yếu tố XIII, cộng với Ca, sẽ tạo ra các mối nối hóa trị, làm vững bền phân tử fibrin (fibrin không hòa tan).



Hình 10.4. Sơ đồ Thrombin khuếch đại dòng thác đông máu

### - Đường phụ

Một con đường phụ để kích hoạt đường nội sinh là sự kích hoạt trực tiếp yếu tố IX bởi phức hợp yếu tố mō – yếu tố VII. Tuy nhiên đây chỉ là ngõ phụ ít quan trọng.

### - Đường dung chạm

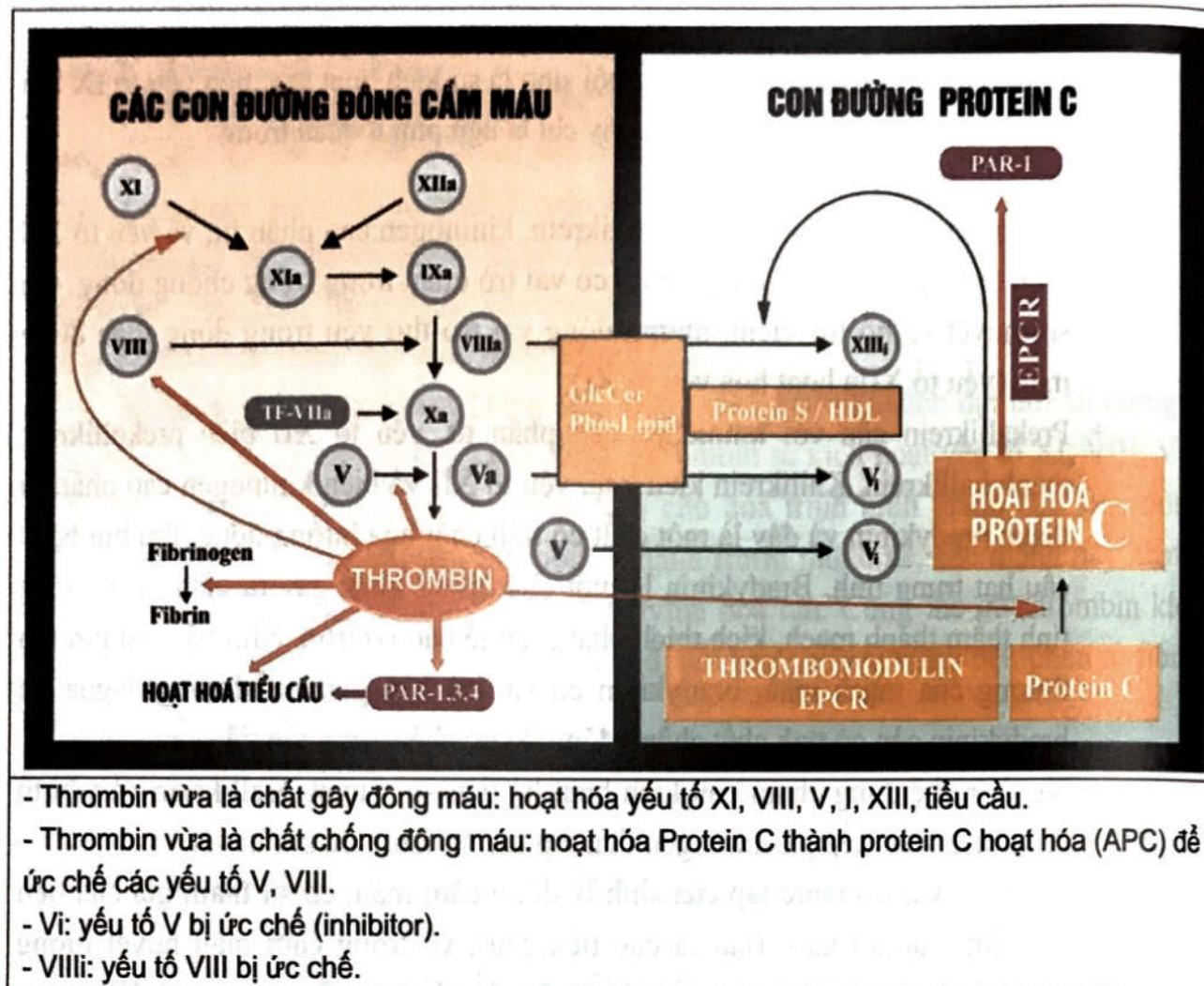
- + Đường dung chạm gồm có Prekallikrein, kininogen cao phân tử, và yếu tố XII (yếu tố Hageman). Hệ dung chạm có vai trò quan trọng trong chống đông, tan sợi huyết và hỗ trợ viêm, nhưng đóng vai trò thứ yếu trong dòng thác đông máu (yếu tố XIIa hoạt hóa yếu tố XI).
- + Prekallikrein gắn với kininogen cao phân tử, yếu tố XII biến prekallikrein thành kallikrein. Kallikrein kích hoạt yếu tố XII và biến kininogen cao phân tử thành bradykinin và đây là một chất có tính chất hóa hướng động, thu hút bạch cầu hạt trung tính. Bradykinin là một chất trung gian, gây ra giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch, kích thích phát triển tế bào cơ trơn. Như vậy, tại nơi tổn thương của mạch máu, bradykinin có vai trò hàn gắn vết thương. Ngoài ra bradykinin còn có tính chất chống đông do ức chế ngưng tập tiểu cầu.
- + Ngoài ra hệ dung chạm còn kích hoạt hệ tiêu sợi huyết. Kallikrein và yếu tố XIIa biến trực tiếp plasminogen thành plasmin làm tiêu sợi huyết.

Tóm lại, trong vai trò phức tạp của sinh lý đông cầm máu, có sự tham gia của tiểu cầu trong cả cầm máu sơ khởi (tạo ra cục tiểu cầu), và trong cầm máu huyết tương (cung cấp phospholipid và diện tích cần thiết), kế đến là vai trò của yếu tố XII trong việc kích hoạt tiêu sợi huyết (hơn là phát động hệ đông máu) và nhất là vai trò quan trọng của thrombin trong việc kích hoạt tiểu cầu, khuếch đại dòng thác đông máu, và ức chế tan sợi huyết.

### - THROMBIN

**Thrombin:** đóng vai trò then chốt trong quá trình đông cầm máu. Thrombin tác động cùng lúc như là chất gây đông và chống đông.

- Thrombin là chất gây đông máu, chủ yếu là biến fibrinogen thành fibrin. Thrombin cũng kích hoạt yếu tố XIII để tạo fibrin không hòa tan, là fibrin vững chắc.
- Thrombin là chất chống đông máu: thrombin chuyển protein C thành Protein C hoạt hóa (APC) gây ức chế VIIIa và Va. Ngoài ra thrombin còn là chất chống đông với tư cách ức chế chính mình.



Hình 10.5. Vai trò của thrombin: vừa là chất gây đông máu vừa là chất chống đông máu

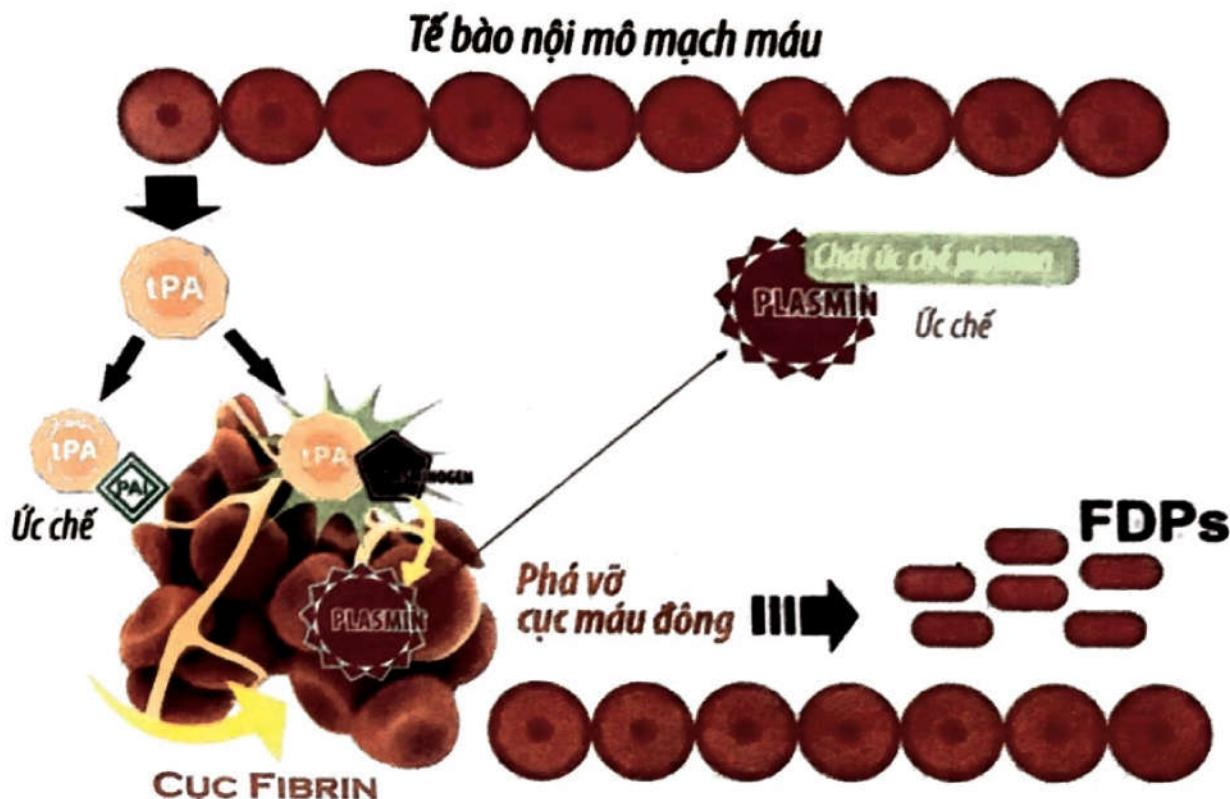
#### 4. GIAI ĐOẠN TIÊU SỢI HUYẾT

Là giai đoạn tạo ra plasmin, là chất làm tan sợi huyết. Cùng lúc với dòng thác đông máu bị kích hoạt để tạo ra cục máu đông, thì chất kích hoạt plasminogen của mô (*tissue plasminogen activator: tPA*) cũng được tạo ra từ tế bào nội mạch, do tác động của nhiều yếu tố, do thiếu dưỡng khí và bradykinin. tPA biến plasminogen thành plasmin. Plasmin phân rã cả fibrinogen và fibrin, tạo ra các sản phẩm thoái giáng của fibrinogen (*fibrinogen degradation products: FDP*).

Đây là quá trình quan trọng trong quá trình tan cục máu đông.

Hình 10.4. Sơ đồ Thrombin khuếch đại dòng thác đông máu

Plasminogen, plasmin



Tế bào nội mô của mạch máu tiết ra tPA, tPA biến plasminogen thành plasmin. Plasmin sẽ phân hủy cục máu đông thành các sản phẩm thoái giáng của fibrinogen (FDP).

**Hình 10.6. Plasmin và hoạt động tiêu sợi huyết**

Tác động của tPA lên plasminogen cần sự có mặt của fibrin do đó sự tạo plasmin chỉ xảy ra hạn chế bên trong cục máu. Sự khu trú của plasmin rất quan trọng vì plasmin lưu hành có khả năng phá hủy các yếu tố đông máu như fibrinogen, fibrin, V, VIII.

Trên lâm sàng còn nhiều chất kích hoạt plasminogen khác ngoài tPA, gồm có urokinase. Các thuốc này được sử dụng để làm tan cục máu đông khi bệnh nhân bị tắc động mạch vành, động mạch não.

## 5. CÁC CHẤT ỨC CHẾ ĐÔNG CÀM MÁU

### 5.1. Ức chế cầm máu ban đầu

- Ức chế tự nhiên: Prostacyclin và nitric oxide tiết ra từ tế bào nội mô mạch máu.
- Ức chế bệnh lý: Kháng thể chống tiêu cầu, chống yếu tố Von Willebrand.
- Ức chế bằng dược phẩm: Thuốc ức chế TXA2 như Aspirin

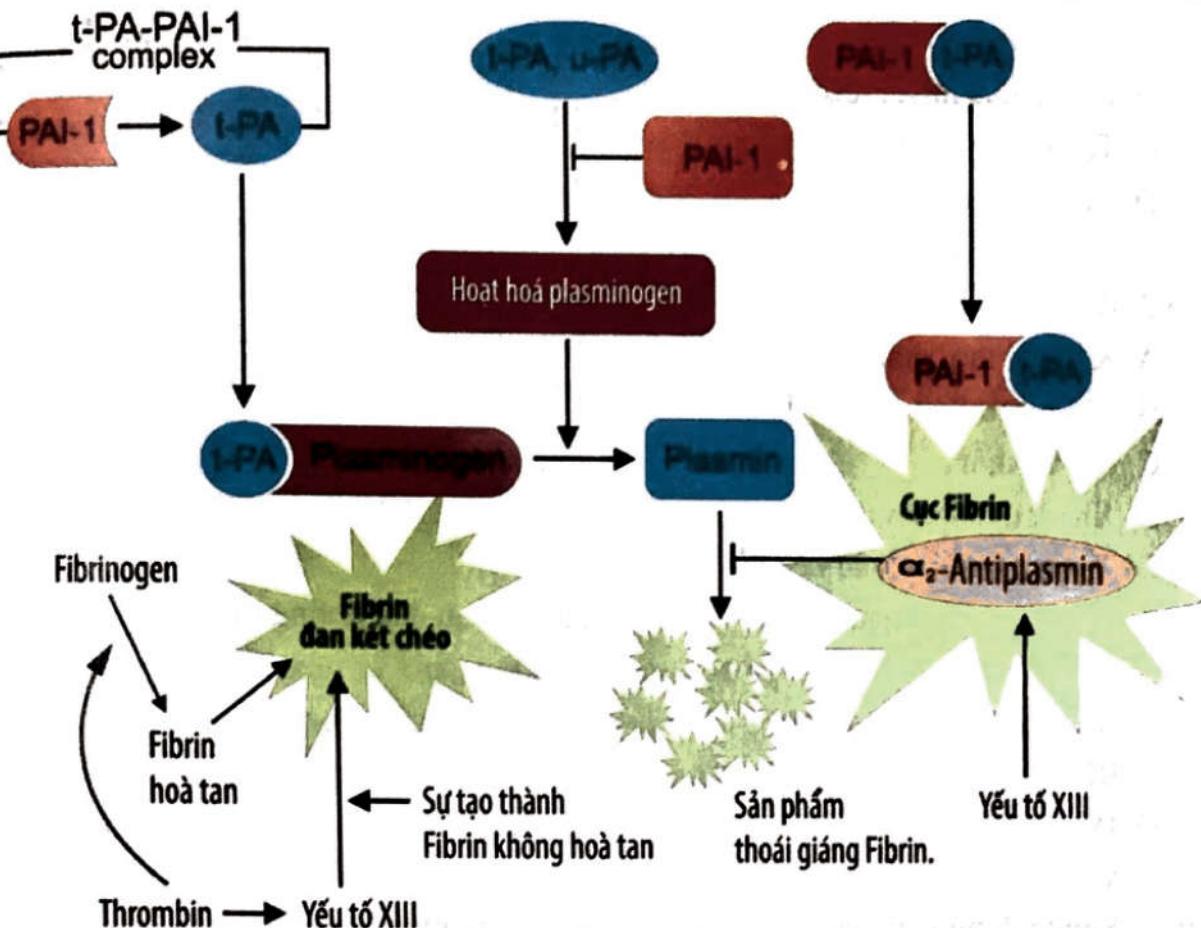
### 5.2. Ức chế đông máu huyết tương

- Ức chế tự nhiên
  - + Antithrombin III (AT III): là một alpha 2-globulin do gan tạo ra, ức chế các yếu tố đã được kích hoạt (IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa) nhưng chính yếu là ức chế Thrombin. Phức hợp ATIII-Thrombin được Heparin làm gia tăng hoạt tính tức thời (heparin được phóng xuất từ các hạt của tế bào ưa kiềm).
  - + Chất ức chế đường yếu tố mô (*tissue factor pathway inhibitor: TFPI*) là một lipoprotein, ức chế đường đông máu ngoại sinh, yếu tố mô, chỉ cho phép tạo nên một lượng nhỏ thrombin, vừa đủ để khuếch đại dòng thác đông máu, nhưng không đủ để tạo fibrin.
  - + Thrombin: cũng là một chất chống đông máu có hiệu quả khi kết hợp với thrombomodulin trên bề mặt tế bào nội mạch, từ đó kích hoạt Protein C. Protein C bắt hoạt yếu tố Va, yếu tố VIIIa.
  - + Protein S: là một protein, được tổng hợp tại mao tiều cầu, tế bào nội mạch, tế bào gan, hỗ trợ cho protein C.
  - + Ức chế bằng thuốc anti vitamine K, warfarin, heparin, và các thuốc kháng đông đường uống thế hệ mới.

### 5.3. Chất ức chế tiêu sợi huyết

- Gồm có nhiều yếu tố: TAFI (*Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: chất ức chế tiêu sợi huyết có tính thrombin*), alpha<sub>2</sub> - antiplasmin, chất ức chế kích hoạt plasminogen (*plasminogen activator inhibitor: PAI*).
  - + Thrombin ức chế tiêu sợi huyết bằng cách kích hoạt TAFI. TAFI không cho plasminogen gắn với fibrin và cản trở sự tạo plasmin. Tuy nhiên, cần số lượng lớn thrombin mới kích hoạt được TAFI và số lượng này phải là kết quả sau khi thrombin khuếch đại dòng thác đông máu qua yếu tố XI.
  - + alpha<sub>2</sub>-antiplasmin gắn plasmin tự do (plasmin không gắn kết với fibrin) và sau đó được hệ thực bào monocyte loại bỏ, cản không cho tiêu sợi huyết lan rộng.
  - + Các chất ức chế plasminogen của mô (PAI-1 và PAI-2) từ tế bào nội mạch, gắn kết với tPA làm ức chế hoạt động của tPA, ức chế tạo plasmin.
  - + Dược phẩm chống tiêu sợi huyết: gồm có epsilon-aminocaproic acid (EACA) và Tranexamic acid.

PAI (plasminogen-activator inhibitor): chất ức chế hoạt động plasminogen



- PAI- I: chất ức chế hoạt động plasminogen type 1. Cơ chế PAI-1 gắn với tPA làm ức chế hoạt động tPA, ức chế tạo plasmin.
- Fibrin degradation products: sản phẩm thoái giáng của fibrin.

Hình 10.7. Cơ chế điều hòa, tiêu sợi huyết

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Bài giảng Huyết học lâm sàng* (2015). Nhà Xuất Bản Y Học TP.HCM.
2. *Sinh lý học Y khoa*, (2016). Nhà Xuất Bản Y Học TP.HCM.
3. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed 2016.
4. *Uptodate 2018*.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### CÂU HỎI LUẬNG GIÁ

Câu 1: Thành mạch tham gia vào quá trình đông máu nào:

- A. Cầm máu ban đầu
- B. Đông máu huyết tương
- C. Tạo thành cục máu đông
- D. Tiêu sợi huyết
- E. Úc chế tan cục máu

Câu 2: Bệnh nhân bị giảm tiểu cầu, bệnh nhân có thể bị:

- A. Kéo dài thời gian tiêu sợi huyết
- B. Tắc mạch
- C. Huyết khối
- D. Xuất huyết dưới da
- E. Quá trình đông máu kéo dài

Câu 3: Bệnh nhân suy gan thì yếu tố đông máu nào sau đây không giảm:

- A. I
- B. II
- C. III
- D. IV
- E. V

Câu 4: Yếu tố đông máu nào gọi là yếu tố chống chảy máu:

- A. V
- B. VII
- C. VIII
- D. X
- E. XI

Câu 5: Bệnh nhân bị thiếu fibrinogen thì có thể:

- A. aPTT kéo dài
- B. PT kéo dài
- C. Yếu tố I giảm
- D. Yếu tố XII giảm
- E. Không chảy máu sau mổ.

Đáp án 1A, 2D, 3D, 4C, 5C.

## Chương XI.

# GIẢM TIỂU CẦU

TS.BS. Huỳnh Văn Mẫn

### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Định nghĩa giảm tiểu cầu, nêu các nhóm nguyên nhân gây giảm tiểu cầu.
2. Trình bày các nguyên nhân gây sản xuất tiểu cầu.
3. Trình bày các nguyên nhân gây tăng tiêu hao và phá hủy tiểu cầu, nguyên nhân tăng bắt giữ tiểu cầu ở lách.
4. Trình bày được các triệu chứng giảm tiểu cầu.

### 1. ĐỊNH NGHĨA

- Giảm tiểu cầu xảy ra khi lượng tiểu cầu thấp hơn mức bình thường trong máu. Tiểu cầu, hồng cầu và bạch cầu là những thành phần quan trọng của máu, trong đó tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong vấn đề cầm máu và đông máu. Tương tự hồng cầu và bạch cầu, tiểu cầu cũng được sản xuất bởi tủy xương.

- Tiểu cầu khởi nguồn từ những tế bào có nhân to (*megakaryocytes*) là các đại bào hiện diện trong tủy xương. Các mảnh nhỏ từ những tế bào *megakaryocytes* này trở thành tiểu cầu và được phóng thích vào máu. Chỉ có 2/3 số lượng tiểu cầu phóng thích từ tủy xương di chuyển trong máu. 1/3 số lượng tiểu cầu còn lại được bắt giữ trong lá lách.

- Tiểu cầu thường chỉ sống được từ 7 đến 10 ngày trong máu ngoại biên rồi sau đó sẽ bị loại bỏ. Số lượng tiểu cầu trung bình trong máu vào khoảng 150.000 đến 450.000 mỗi microlít máu.

- Gọi là giảm tiểu cầu khi lượng tiểu cầu trong máu ngoại biên thấp hơn 150.000. Tăng tiểu cầu khi số lượng vượt quá 450.000 tiểu cầu/ $\mu\text{l}$  máu.

- Tiểu cầu có chức năng rất quan trọng trong hệ thống đông máu. Tiểu cầu là một thành phần trong lộ trình đông máu phức tạp. Tiểu cầu di chuyển trong các mạch máu và được kích hoạt khi có xuất huyết hoặc tổn thương trên cơ thể. Các chất hóa học phóng thích từ mạch máu hoặc tổ chức bị tổn thương phát tín hiệu khiến tiểu cầu bị kích hoạt, phối hợp với những thành phần khác dẫn đến cầm máu. Khi đã được kích hoạt, tiểu cầu trở nên dính, sau đó chúng kết dính với nhau tại vị trí thành mạch máu bị tổn thương, tạo nút chặn tại chỗ, dẫn đến cầm máu.

- Cần chú ý là dù số lượng tiểu cầu giảm nhưng chức năng của chúng thường vẫn được duy trì nguyên vẹn. Một số bệnh lý có thể khiến chức năng của tiểu cầu bị rối loạn

mặc dù số lượng vẫn bình thường. Ở các trường hợp giảm tiêu cầu nặng có thể xảy ra chảy máu tự phát hoặc chậm trễ trong quá trình đông máu. Đối với những trường hợp giảm tiêu cầu nhẹ, chức năng đông máu, cầm máu có thể vẫn bình thường.

### 2. NGUYÊN NHÂN GÂY GIẢM TIÊU CẦU

Số lượng tiêu cầu thấp, giảm tiêu cầu, có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau. Nói chung, các nguyên nhân có thể được chia làm 3 nhóm:

- Giảm sản xuất tiêu cầu
- Tăng tiêu hao và phá hủy tiêu cầu
- Tăng bắt giữ (*sequestration*) tiêu cầu tại lách.

Dưới đây là một số trong những nguyên nhân phổ biến và quan trọng:

#### 2.1. Giảm sản xuất tiêu cầu

- Nhiễm siêu vi ảnh hưởng đến tủy xương: nhiễm *parvovirus*, *rubella*, quai bị, sốt *Dengue*, thủy đậu, viêm gan B, C, nhiễm virus *Epstein-Barr*, nhiễm HIV.
- Giảm sản xuất tiêu cầu thường liên quan đến giảm hồng cầu và bạch cầu cũng thường xảy ra.
  - Thiếu máu bắt sản tủy: tủy xương không thể tạo được bất kỳ loại tế bào máu nào (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu). Tình trạng này có thể do nhiễm virus (*parvovirus* hoặc HIV), do thuốc men (vàng, *chloramphenicol*, *Dilantin*, *valproate*), do chất phóng xạ, hoặc bẩm sinh (thiếu máu *Fanconi*), do miễn dịch hoặc không rõ nguyên nhân.
  - Các thuốc hóa trị ung thư thường gây úc chế tủy xương dẫn đến giảm tiêu cầu.
  - Các thuốc lợi tiểu *thiazide*, các thuốc khác: *Vancomycine*, *Bactrim*...
  - Các ung thư hạch tạo máu (bệnh bạch cầu), ung thư hạch bạch huyết (*lymphoma*), bệnh đa u tủy có thể gây giảm tiêu cầu ở nhiều mức độ.
  - Các ung thư ở nơi khác có thể thâm nhập vào tủy xương và ảnh hưởng đến sự sản xuất tiêu cầu.
  - Uống rượu kéo dài gây độc trực tiếp lên tủy xương.
  - Thiếu *vitamin B12* và *axit folic* có thể dẫn đến giảm sản xuất tiêu cầu ở tủy xương.

#### 2.2. Tăng tiêu hao và phá hủy tiêu cầu

Một số bệnh lý có thể gây tăng tiêu hao và phá hủy tiêu cầu. Có thể chia thành 2 nhóm, có và không liên quan đến tình trạng miễn dịch.

- Đa số thuốc có thể gây ra giảm tiêu cầu bằng cách tạo các phản ứng miễn dịch chống lại tiêu cầu (giảm tiêu cầu do thuốc). Ví dụ: các *sulfonamide*, *carbamazepine*, *digoxin*, *quinine*, *quinidine*, *acetaminophen*, thuốc kháng lao: *rifampin*.

- *Heparin*, và các thuốc kháng đông tương tự, như Lovenox (*enoxaparin* = heparin trọng lượng phân tử thấp) đôi khi gây ra phản ứng miễn dịch chống tiểu cầu dẫn đến phá hủy tiểu cầu nhanh chóng. Tình trạng này được gọi là giảm tiểu cầu do *heparin* (*heparin-induced thrombocytopenia=HIT*).

- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (*immune thrombocytopenic purpura* = ITP) là tình trạng chính hệ thống miễn dịch của cơ thể tấn công tiểu cầu. Trong những trường hợp nặng, ITP có thể khiến lượng tiểu cầu giảm xuống rất thấp. Ở người lớn, bệnh thường là một tình trạng mạn tính, trong khi đối với trẻ em, ITP có thể xảy ra sau một đợt nhiễm siêu vi cấp tính. Thường thiết lập chẩn đoán sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác.

- Một số bệnh lý về khớp, như lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc các bệnh tự miễn khác (bệnh của mô liên kết), có thể gây phá hủy tiểu cầu.

- Truyền máu và ghép tạng đôi khi gây ra các rối loạn miễn dịch dẫn đến giảm tiểu cầu.

- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (*Thrombotic thrombocytopenic purpura* = TTP) và hội chứng tăng ure máu tán huyết (*hemolytic uremic syndrome* = HUS) là những tình trạng tương tự có thể gây ra giảm tiểu cầu tiêu hao không liên quan đến miễn dịch (*non-immune related consumptive thrombocytopenia*), là hậu quả của việc nhiễm một số siêu vi, có thai, do một số ung thư di căn, hoặc hóa trị liệu. Biểu hiện khác của các tình trạng này bao gồm suy thận, lú lẫn, thiếu máu (tán huyết), và sốt. Hội chứng tán huyết do tăng ure máu (HUS) đa phần gặp ở trẻ em và được xem là hậu quả của nhiễm một số chủng vi khuẩn *Escherichia coli* (E. coli O157:H7) gây tiêu chảy nhiễm trùng.

- Hội chứng HELLP (tán huyết, rối loạn chức năng gan, giảm tiểu cầu) là tình trạng giảm tiểu cầu không do miễn dịch khác, có thể xảy ra trong thai kỳ và đi kèm với tăng men gan, thiếu máu (thiếu máu tán huyết do vỡ hồng cầu).

- Đóng máu nội mạch lan tỏa (*Disseminated intravascular coagulation* = DIC) là tình trạng hiếm gặp nhưng rất nặng. DIC có thể là biến chứng của nhiễm trùng nặng, chấn thương, bỏng hoặc thai nghén.

- Tổn thương hoặc viêm mạch máu (*vasculitis*) và các van tim nhân tạo có thể gây tăng phá hủy tiểu cầu khi chúng trôi ngang qua.

- Nhiễm trùng nặng (nhiễm trùng huyết) hoặc chấn thương đôi khi có thể gây ra giảm tiểu cầu do tăng tiêu hao (không kết hợp với đóng máu nội mạch lan tỏa=DIC).

### 2.3. Tăng bắt giữ tiểu cầu ở lách

- Thu gom bắt giữ ở lách cũng dẫn đến giảm tiểu cầu, hậu quả của phì đại lách do nhiều lý do khác nhau. Khi lách lớn, nó sẽ bắt giữ lại một lượng tiểu cầu nhiều hơn bình

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

thường. Các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu do phì đại lách bao gồm bệnh gan tiến triển (xơ gan, viêm gan B hoặc C mạn) và ung thư máu (bệnh bạch cầu hoặc lymphoma).

- + Giảm tiểu cầu do pha loãng xảy ra sau khi mất nhiều máu và được truyền máu cấp cứu ở ạt trong thời gian ngắn.
- + Giảm tiểu cầu giả tạo (*pseudothrombocytopenia*) là một tình trạng thường gặp khi số lượng tiểu cầu trên phân tích công thức máu toàn phần (CBC) có thể thấp giả tạo do tiểu cầu co cụm với nhau. Nếu nghi ngờ thì nên phân tích máu lại, đếm lại tiểu cầu sau khi đã lấy máu và đưa vào ống nghiệm có pha sẵn hóa chất đặc biệt ngăn không cho tiểu cầu co cụm.
- + Giảm tiểu cầu săn có sau khi sinh, còn gọi là giảm tiểu cầu sơ sinh. Đa số những trường hợp này có thể do các nguyên nhân đã nêu ở phần trên, mặc dù đôi khi chúng có thể liên quan đến những tình trạng di truyền hiếm gặp.

### 3. TRIỆU CHỨNG CỦA GIẢM TIỂU CẦU

- Giảm tiểu cầu nhẹ thường không có triệu chứng, chỉ tình cờ phát hiện khi xét nghiệm huyết đồ
- Giảm tiểu cầu nặng, ví dụ  $< 20.000/\text{microlít}$ , có thể biểu hiện bởi chảy máu kéo dài khi bị đứt tay, hoặc ra huyết nhiều lúc hành kinh.
- Chảy máu tự phát có thể xảy ra khi giảm tiểu cầu nặng ( $< 20.000$  tiểu cầu/ $\text{microlít}$ ). Thường gặp xuất huyết dưới da hoặc ở niêm mạc miệng, niêm mạc ống tiêu hóa, niêm mạc mũi, hâu, họng, sinh dục, tiết niệu. Có thể gặp xuất huyết nặng đe dọa tính mạng: xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết ổ bụng, xuất huyết não-màng não.
- Có thể gặp những nốt xuất huyết giảm tiểu cầu (*petechiae*); đó là các vết xuất huyết nhỏ bằng đầu kim, màu đỏ, phẳng, quan sát thấy dưới da ở những vùng thấp của cơ thể (như ở hai cẳng chân) do tăng áp suất vì trọng lực. Đây chính là hậu quả xuất huyết ở các mao mạch dưới da hoặc niêm mạc.



Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (purpura)

**Hình 11.1.** Các nốt xuất huyết giảm tiểu cầu (petechiae) trên da (A)

- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (purpura) là những nốt xuất huyết dưới da có đường kính  $>3$  mm, có thể do sự hội tụ của các nốt xuất huyết.

**Hình 11.2.** Xuất huyết trên niêm mạc họng, kết mạc mắt

#### 4. CHẨN ĐOÁN GIẢM TIỀU CẦU

- Giảm tiểu cầu thường được tình cờ phát hiện khi kiểm tra huyết đồ.

- Nếu phát hiện giảm tiểu cầu lần đầu tiên, nên kiểm tra lại huyết đồ để loại trừ tình trạng giảm tiểu cầu giả tạo (*pseudothrombocytopenia*) do tiểu cầu co cụm lại với nhau. Sau khi kiểm tra, nếu vẫn thấy tình trạng giảm tiểu cầu thì phải tiến hành thêm những bước khác để xác định chẩn đoán.

- Kiểm tra sức khỏe tổng quát và hỏi bệnh sử là việc quan trọng nhất trong đánh giá giảm tiểu cầu. Lập danh sách toàn bộ các thuốc đang dùng. Hỏi tiền sử bản thân, tiền sử gia đình về giảm tiểu cầu, các nhiễm trùng xảy ra gần đây, tiền sử ung thư, các bệnh tự miễn, các bệnh lý về gan.

- Hỏi thêm các triệu chứng về chảy máu kéo dài và những vết bầm tím. Kiểm tra da và niêm mạc miệng để tìm các vết xuất huyết. Kiểm tra bụng xem gan, lách có to. Lách to là một dấu hiệu quan trọng trong chẩn đoán.

- Kiểm tra thêm các thành phần khác của huyết đồ. Xem có tình trạng thiếu máu (lượng hồng cầu hoặc hemoglobin thấp), đa hồng cầu (lượng hồng cầu hoặc hemoglobin cao), giảm bạch cầu hoặc tăng bạch cầu đi kèm.

Các bất thường này gợi ý cho thấy những vấn đề ở tuy xương có thể là nguyên nhân của giảm tiểu cầu.

- Hình dạng bất thường và hình ảnh hồng cầu bị vỡ (*schistocytes*) trên phết máu ngoại biên là bằng chứng của các hội chứng HELLP (tán huyết, rối loạn chức năng gan, giảm tiểu cầu), ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, hoặc hội chứng tăng urê máu tán huyết.

- Một yếu tố quan trọng khác của huyết đồ là thể tích trung bình của tiểu cầu (*mean platelet volume=MPV*) dùng để đánh giá kích thước trung bình của tiểu cầu. MPV thấp gợi ý đến những vấn đề về sản xuất tiểu cầu, MPV cao là dấu hiệu của sự tăng phá hủy tiểu cầu.

- Cần kiểm tra thêm những xét nghiệm về chuyển hóa, chức năng đông máu toàn bộ và tổng phân tích nước tiểu, qua đó có thể phát hiện được các tình trạng xơ gan, suy thận, hoặc bệnh lý tiềm ẩn khác.

- Đối với một số nguyên nhân gây giảm tiểu cầu như giảm tiểu cầu do heparin hoặc ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, cần bổ sung thêm một số xét nghiệm về kháng thể hay xét nghiệm miễn dịch.

- Sinh thiết tuy xương (chọc tuy) nếu nghi ngờ có bệnh lý tuy xương.

## 5. ĐIỀU TRỊ GIẢM TIÊU CẦU

- Điều trị tùy thuộc nguyên nhân và mức độ nặng, nhẹ. Một số tình huống đòi hỏi điều trị đặc hiệu và cấp thời trong khi số khác chỉ cần theo dõi định kỳ số lượng tiêu cầu bằng huyết đồ.

- Trong trường hợp giảm tiêu cầu tự miễn (*auto-immune thrombocytopenia*) hoặc ban xuất huyết giảm tiêu cầu tự phát, có thể dùng steroids để giảm phản ứng của hệ miễn dịch tấn công lên tiêu cầu. Trong các trường hợp nặng hơn, tiêm tĩnh mạch *immunoglobulins* (IVIG) hoặc kháng thể để làm chậm lại cơ chế miễn dịch. Các trường hợp kháng trị cần được xử lý bằng phẫu thuật cắt lách.

- Cần ngưng sử dụng một loại thuốc nào đó khi được xem là nguyên nhân gây giảm tiêu cầu. Đối với các bệnh nhân giảm tiêu cầu do *heparin*, cần loại trừ ngay và tránh sử dụng lại heparin, kể cả heparin có trọng lượng phân tử thấp (Lovenox) để phòng các phản ứng miễn dịch đối với tiêu cầu.

Khi chẩn đoán là ban xuất huyết giảm tiêu cầu huyết khối hoặc hội chứng tăng ure máu tám huyết cần thực hiện điều trị trao đổi huyết tương (*plasmapheresis*).

- Lọc thận nhân tạo trong trường hợp suy thận.
- Truyền tiêu cầu thường không cần thiết, trừ trường hợp bệnh nhân có tiêu cầu < 50.000 $\mu$ L và đang xuất huyết, hay cần được phẫu thuật hoặc thực hiện các thủ thuật xâm lấn khác. Nếu tiêu cầu xuống <10.000 $\mu$ L thì cũng nên truyền tiêu cầu dù không xuất huyết.
- Khi nghi ngờ giảm tiêu cầu do heparin hoặc ban xuất huyết giảm tiêu cầu huyết khối, thường không khuyến nghị truyền tiêu cầu vì tiêu cầu mới có thể khiến cho tình trạng bệnh trở nặng và kéo dài hơn.

## 6. CÁC BIẾN CHỨNG CỦA GIẢM TIÊU CẦU

- Xuất huyết và mất máu nhiều khi bị vết thương rách đứt da hay chấn thương.
- Xuất huyết tự phát do giảm tiêu cầu thường ít gấp, trừ phi số lượng tiêu cầu giảm xuống dưới 20.000/ $\mu$ l.
- Giảm tiêu cầu tự miễn liên quan đến lupus có thể đi kèm với các biến chứng khác của lupus.
- Ban xuất huyết giảm tiêu cầu huyết khối hoặc hội chứng tăng ure máu tám huyết có thể gây ra các biến chứng thiếu máu nặng, lú lẫn, các biến đổi về thần kinh hoặc suy thận.
- Giảm tiêu cầu do heparin có thể gây các biến chứng rất nặng liên quan đến vấn đề đông máu.

## 7. PHÒNG NGỪA GIẢM TIỀU CẦU

Có thể phòng ngừa giảm tiêu cầu nếu biết rõ nguyên nhân, và nguyên nhân đó cũng có thể phòng ngừa được. Tránh dùng các loại thuốc đã được biết là gây giảm tiêu cầu ở những bệnh nhân nhạy cảm. Tránh uống rượu đối với những bệnh nhân có giảm tiêu cầu do rượu. Tránh dùng các sản phẩm heparin ở những bệnh nhân giảm tiêu cầu do heparin.

### TÓM TẮT VỀ GIẢM TIỀU CẦU

- Giảm tiêu cầu khi số lượng tiêu cầu thấp hơn mức trung bình là 150.000 đến 450.000.
- Nguyên nhân giảm tiêu cầu xếp vào 3 nhóm: giảm sản xuất, tăng tiêu hao phá hủy, và bắt giữ tiêu cầu trong lách.
- Điều trị giảm tiêu cầu tùy thuộc vào nguyên nhân và độ nặng, nhẹ.

#### Một số hình ảnh minh họa



Hình 11.3. Ban xuất huyết giảm tiêu cầu do huyết khối (TTP)



Hình 11.4. Nhiễm trùng nặng (nhiễm trùng huyết) gây đông máu nội mạch lan tỏa (DIC).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <http://www.webmd.com/a-to-z-guides/thrombocytopenia-causes-treatment#1>
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Thrombocytopenia>
3. *Wintrobe's Clinical Hematology*, thrombocytopenia, 14th edition.
4. *Bài giảng huyết học lâm sàng*, xuất bản 2015

## Chương XII. HEMOPHILIA

TS.BS. Suzanne MCB Thanh Thanh

### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Nắm định nghĩa hemophilia.*
2. *Biết nguyên nhân hemophilia A, B.*
3. *Áp dụng sơ đồ đông máu để giải thích xét nghiệm giúp chẩn đoán bệnh hemophilia*
4. *Giải thích bất thường di truyền trong bệnh lý hemophilia.*

### 1. ĐỊNH NGHĨA

Bệnh Hemophilia là một bệnh lý rối loạn đông máu do thiếu yếu tố đông máu. Bệnh do di truyền hoặc mắc phải.

### 2. DANH PHÁP

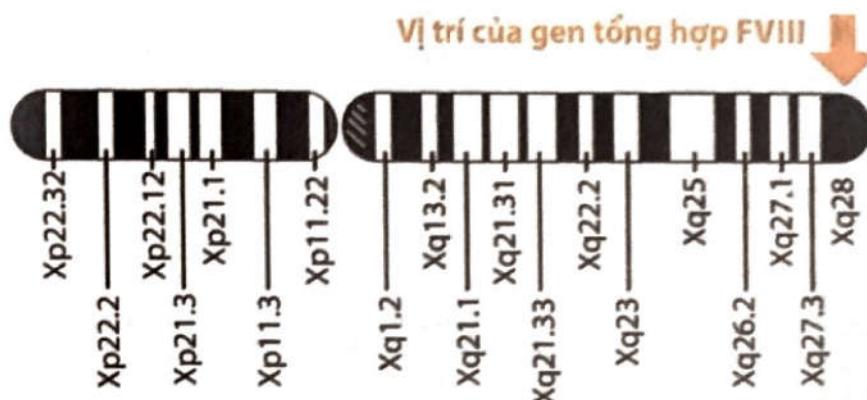
- Hemo: Máu.
- Philia: ưa.
- Hemophilia: bệnh ưa chảy máu.
- Hội Huyết Học Việt Nam gọi là: bệnh máu khó đông.
- Nguyên nhân di truyền là do thiếu yếu tố đông máu.
- Bệnh hemophilia A là do thiếu yếu tố đông máu VIII.
- Bệnh Hemophilia B là do thiếu yếu tố đông máu IX.
- Bệnh có liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính X. Trong nguyên nhân di truyền người ta nhận thấy có 70% là có yếu tố di truyền, 30% là do đột biến gen. Tại Việt Nam, ước tính có 6.000 người bệnh và 30.000 người mang gen bệnh.
  - Ngoài ra bệnh nhân có thể thiếu bất kỳ yếu tố đông máu nào, khi đó gọi là thiếu yếu tố đông máu I, hoặc II,....
  - Nguyên nhân mắc phải là do bệnh nhân có kháng thể trong máu chống lại yếu tố đông máu. Bệnh này gọi là Hemophilia mắc phải: **kháng đông lưu hành**.

### 3. DI TRUYỀN

Gen quy định tạo yếu tố đông máu VIII, IX nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X.

## Bệnh Hemophilia A

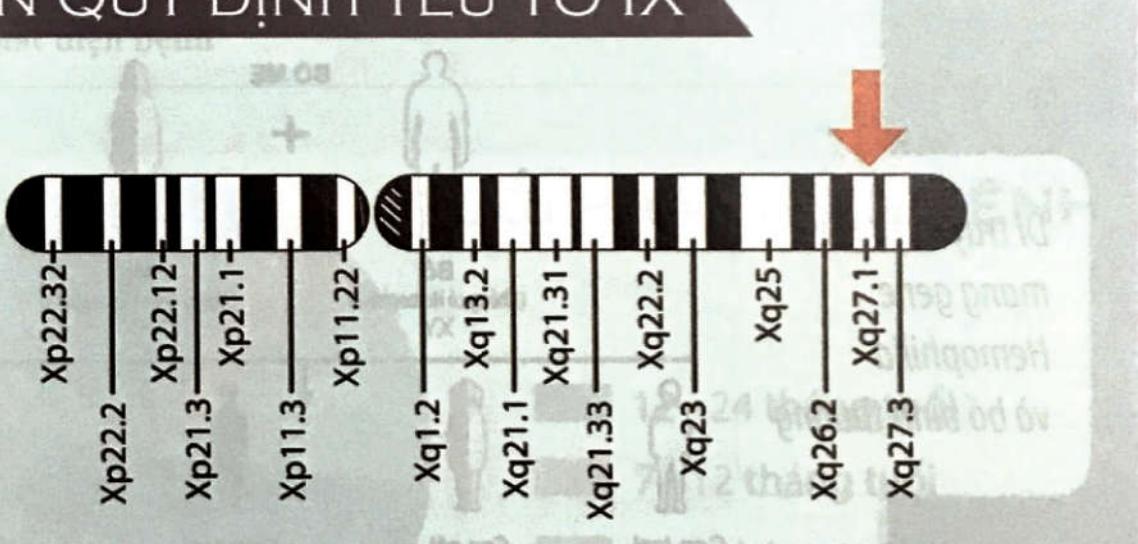
Bệnh hemophilia A là bệnh rối loạn đông máu di truyền do khiếm khuyết gen tổng hợp yếu tố VIII dẫn đến giảm nồng độ hoạt tính yếu tố VIII trong máu.



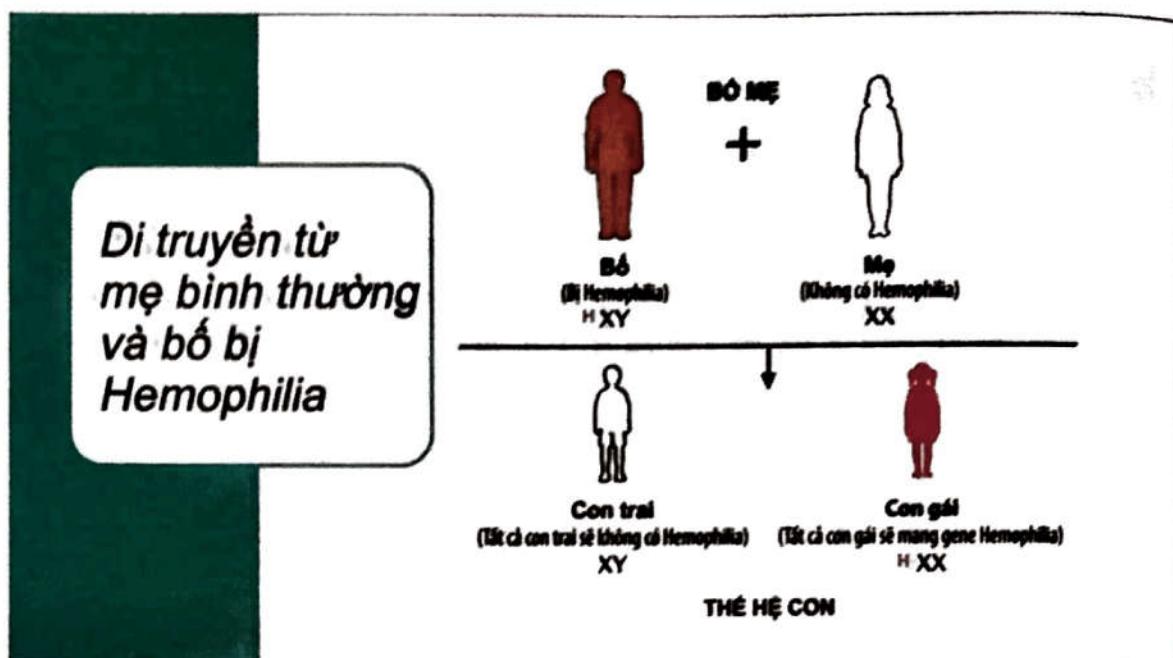
Gen quy định tổng hợp FVIII nằm ở vị trí Xq28 trên NST giới tính X

Hình 12.1. Vị trí gen tổng hợp yếu tố VIII trên NST X tại vị trí Xq28

## GEN QUY ĐỊNH YẾU TỐ IX

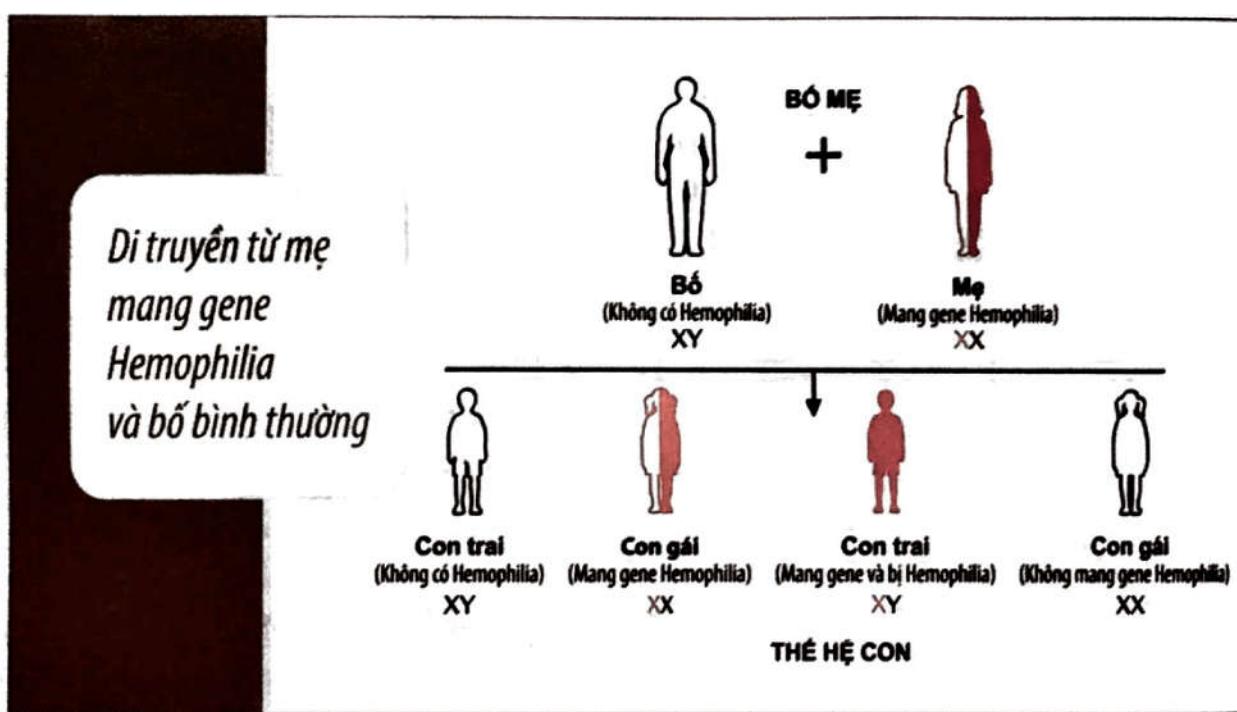


Hình 12.2. Vị trí gen tổng hợp yếu tố IX trên NST X tại vị trí Xq27



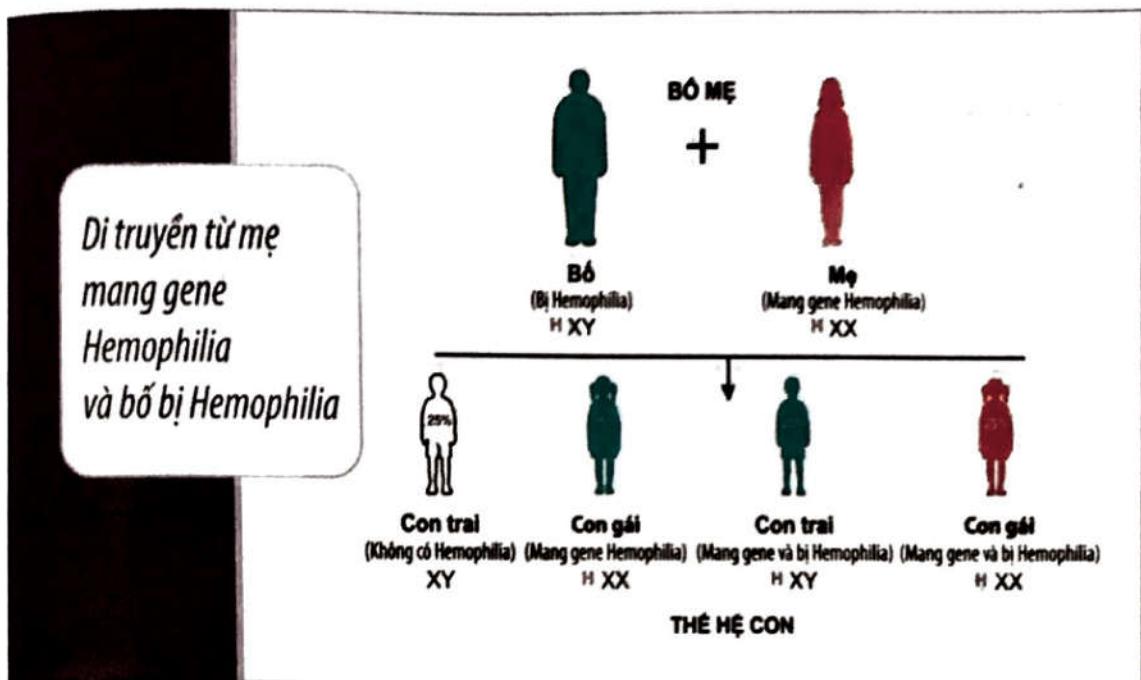
Mẹ không bệnh. Cha bệnh, sẽ truyền gen bệnh cho con gái.  
Con gái mang gen bệnh, không bị bệnh, vì còn 1 NST X tạo ra yếu tố VIII.  
Con trai không mang gen bệnh.

Hình 12.3. Sơ đồ di truyền bệnh hemophilia: cha mang gen bệnh



Cha không bệnh. Mẹ mang gen bệnh, sẽ truyền gen bệnh cho con trai.  
Con trai bị bệnh vì con trai chỉ có 1 NST X, NST Y không tạo yếu tố VIII/IX.  
50% con trai mắc bệnh; 50% con gái mang gen bệnh.

Hình 12.4. Sơ đồ di truyền bệnh hemophilia: mẹ mang gen bệnh

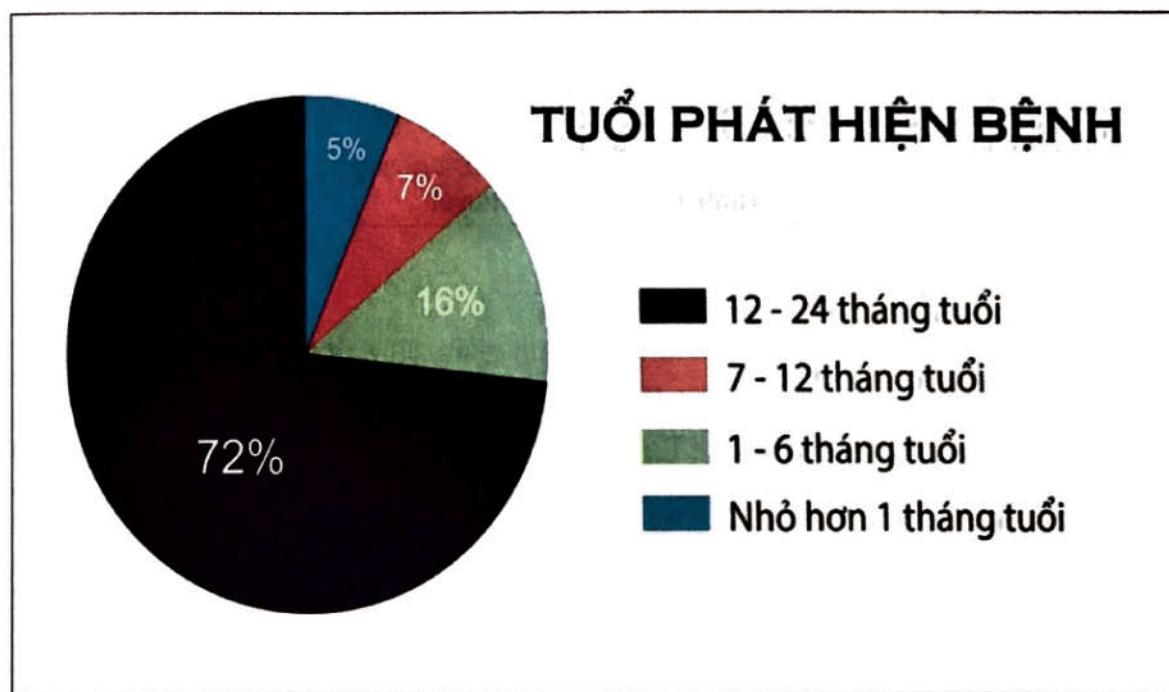


Cha bệnh, mẹ mang gen bệnh. 50% con gái bệnh, 50% con gái mang gen.  
50% con trai bệnh, 50% con trai không bệnh.

**Hình 12.5.** Sơ đồ di truyền bệnh hemophilia: cha và mẹ mang gen bệnh

#### 4. CHẨN ĐOÁN

##### 4.1. Tuổi phát hiện bệnh

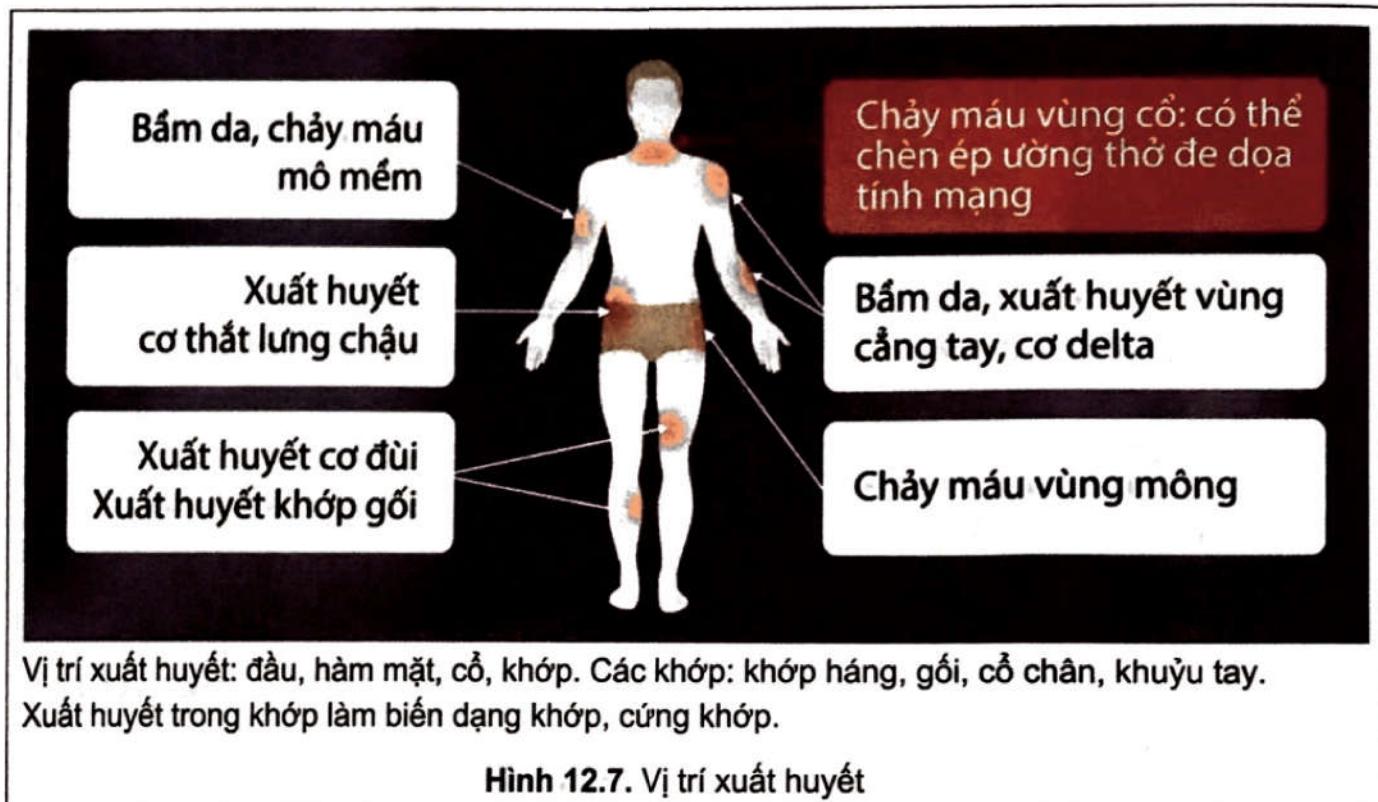


**Hình 12.6.** Tuổi phát hiện bệnh trung bình là dưới 2 tuổi

### 4.2. Chẩn đoán xác định

#### 4.2.1. Lâm sàng

- Người bệnh thường là nam giới.
- Chảy máu khớp, cơ, dưới da, lâu cầm. Bệnh nhân bị xuất huyết trong khớp trong cơ sau một chấn thương nhẹ, sau đó xu hướng xuất huyết tự nhiên, từ nhỏ.
- Chảy máu kéo dài sau chấn thương hoặc phẫu thuật.
- Biến dạng khớp, teo cơ do chảy máu nhiều lần ở khớp, cơ. Bệnh nhân đi đứng rất khó khăn nếu không được chích yếu tố đông máu từ nhỏ.



Vị trí xuất huyết: đầu, hàm mặt, cổ, khớp. Các khớp: khớp háng, gối, cổ chân, khuỷu tay.  
Xuất huyết trong khớp làm biến dạng khớp, cứng khớp.

Hình 12.7. Vị trí xuất huyết



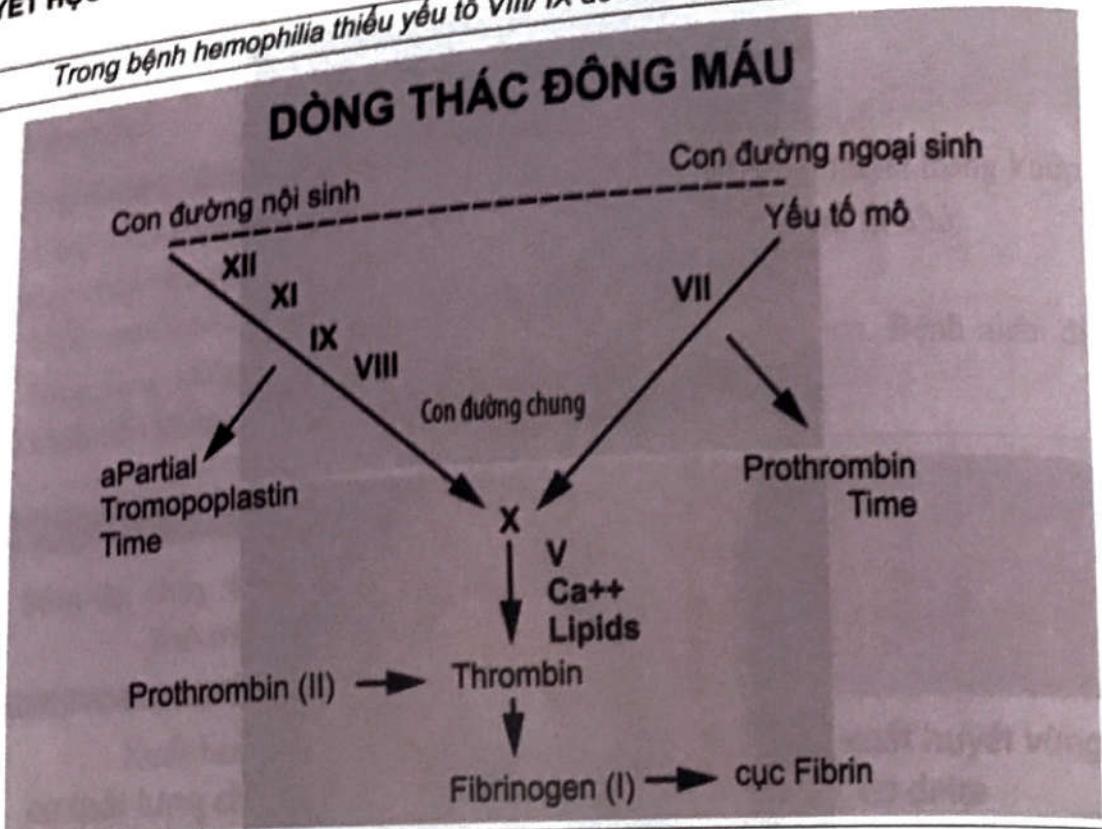
**Hình 12.8.** Xuất huyết cơ, khớp trong Hemophilia

- Tiền sử gia đình: dòng họ bên mẹ có người nam bị chảy máu lâu cầm.  
Ví dụ: ông ngoại, cậu, con trai của người dị...

#### 4.2.2. Xét nghiệm

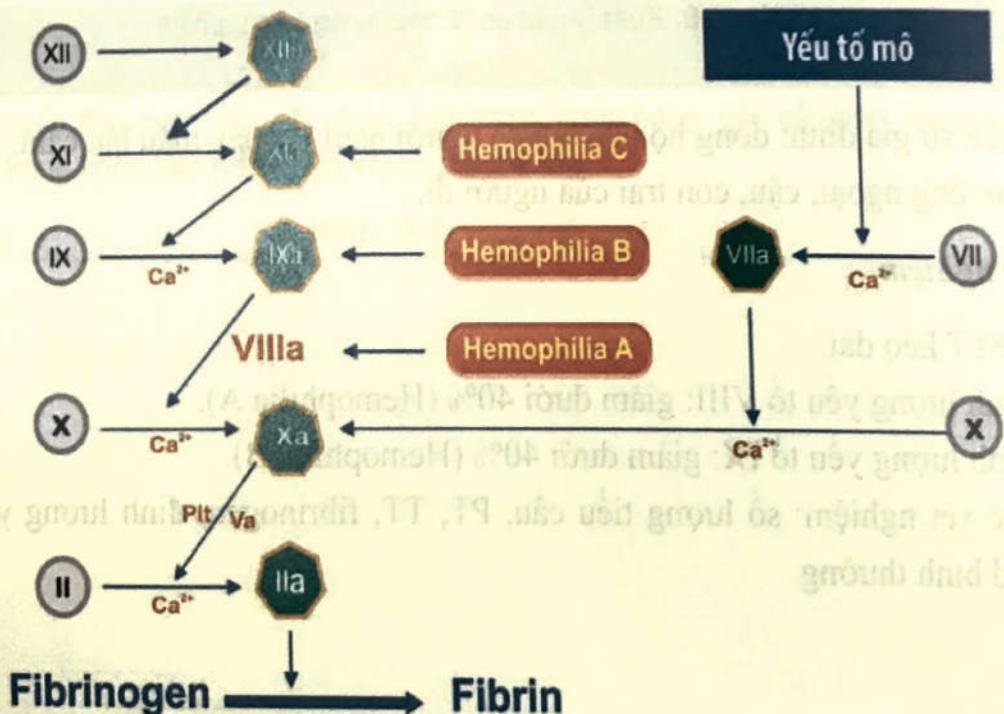
- APTT kéo dài.
- Định lượng yếu tố VIII: giảm dưới 40% (Hemophilia A).
- Định lượng yếu tố IX: giảm dưới 40% (Hemophilia B).
- Các xét nghiệm: số lượng tiểu cầu, PT, TT, fibrinogen, định lượng yếu tố von Willebrand bình thường.

## DÒNG THÁC ĐÔNG MÁU



APTT: Kéo dài

B



Thiếu yếu tố VIII: *hemophilia A*

Thiếu yếu tố IX: *hemophilia B*

Thiếu yếu tố XI: *hemophilia C*

Hình 12.9. Sơ đồ đông, cầm máu (A, B)

### 4.3. Chẩn đoán mức độ

- Định lượng yếu tố đông máu để chẩn đoán mức độ nặng của bệnh. Căn cứ vào nồng độ yếu tố VIII/IX của người bệnh, chia thành 3 mức độ:

- Mức độ nặng: < 1%.
- Mức độ trung bình: 1-5%.
- Mức độ nhẹ: 5-40%.

### 4.4. Chẩn đoán phân biệt

*Các nguyên nhân gây APTT kéo dài:*

#### 4.4.1. Thiếu các yếu tố đông máu khác tham gia con đường đông máu nội sinh

- **Thiếu yếu tố XI bẩm sinh:**
  - + Gặp ở cả nam và nữ.
  - + Thường chỉ chảy máu bất thường sau chấn thương, phẫu thuật.
  - + Định lượng yếu tố XI giảm.
- **Thiếu yếu tố XII**
  - + Gặp ở cả nam và nữ.
  - + Lâm sàng không có biểu hiện chảy máu bất thường. Đôi khi bệnh nhân có biểu hiện huyết khối, sẩy thai nhiều lần.
  - + Định lượng yếu tố XII: giảm.

#### 4.4.2. Do có chất ức chế: kháng đông lưu hành: Hemophilia mắc phải

- Bệnh nhân không có tiền sử chảy máu bất thường. Bệnh thường gặp ở người lớn tuổi, mắc bệnh tự miễn hoặc ung thư, phụ nữ sau sinh. Biểu hiện xuất huyết dưới da, tụ máu trong cơ nhiều hơn là chảy máu khớp.

- Xét nghiệm: APTT kéo dài, APTT hỗn hợp kéo dài: cho thấy có hiện diện chất ức chế đông máu nội sinh. Định lượng yếu tố đông máu VIII hoặc IX giảm, có chất ức chế VIII/IX.

#### 4.4.3. Hội chứng kháng phospholipid

- **Lâm sàng:** Thường có biểu hiện tắc mạch ở người trẻ, tắc động mạch hoặc tĩnh mạch, sẩy thai liên tiếp, hoặc thai lưu, sinh non, tiền sản giật.

- **Xét nghiệm:**
  - + APTT kéo dài.
  - + Ức chế đông máu nội sinh không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ: dương tính.
  - + Có các kháng thể kháng phospholipid: LA: (lupus anticoagulant), anti - cardiolipin, anti- $\beta$ 2 glycoprotein.

### 4.5. Các xét nghiệm khác

- Tôberg phân tích tế bào máu.
- Cấy dịch vết thương, cấy máu khi nghi ngờ có nhiễm trùng.
- Siêu âm cơ, khớp.
- Siêu âm bụng.
- CT ổ bụng khi nghi ngờ có chảy máu.
- Chụp CT sọ não nếu bị chấn thương đầu hoặc có dấu hiệu thần kinh khu trú, nghi ngờ có xuất huyết não, màng não...
- Các xét nghiệm khác: tùy thuộc vào tình trạng người bệnh.

## 5. ĐIỀU TRỊ

### 5.1. Nguyên tắc

- Ngay khi nghi ngờ có chảy máu cần áp dụng RICE để hỗ trợ cầm máu (RICE là chữ viết tắt của các từ tiếng Anh: Rest = nghỉ ngơi, Ice = chườm đá, Compression = băng ép, Elevation = nâng cao chỗ tổn thương).
- Bổ sung yếu tố VIII/IX dù để cầm máu cho người bệnh càng sớm càng tốt khi có chảy máu.
  - Yếu tố VIII/IX là chế phẩm sinh học có từ các nguồn sau:
    - + *Yếu tố VIII*: kết tủa lạnh, yếu tố VIII đông khô, yếu tố VIII tái tổ hợp.
    - + *Yếu tố IX*: Huyết tương tươi đông lạnh, yếu tố IX đông khô, yếu tố IX tái tổ hợp.
  - Nồng độ yếu tố VIII/IX cần đạt phụ thuộc vào vị trí chảy máu, mức độ chảy máu và mục đích điều trị để cầm máu hay phòng chảy máu, phòng chảy máu khi mổ,...
  - Chống chỉ định tiêm bắp.

### 5.2. Cách tính liều yếu tố đông máu

#### 5.2.1. Hemophilia A

$$\text{Yếu tố VIII cần dùng (UI)} = (\text{VIII}_{\text{cần đạt}} - \text{VIII}_{\text{bn}}) \% \times P(\text{kg}) / 2$$

Chú thích:

- $\text{VIII}_{\text{cần đạt}}$ : Là nồng độ yếu tố VIII cần đạt (%);
- $\text{VIII}_{\text{bn}}$ : Là nồng độ yếu tố VIII ngay trước khi điều trị của người bệnh;
- $P$ : Là cân nặng của người bệnh (kg).

Thời gian bán hủy của yếu tố VIII từ 8 - 12 giờ vì vậy trường hợp chảy máu nặng, vị trí nguy hiểm cần bổ sung yếu tố VIII mỗi 8-12 giờ.

### 5.2.2. Hemophilia B

$$\text{Yếu tố IX cần dùng (UI)} = (\text{IX}_{\text{cd}} - \text{IX}_{\text{bn}}) \% \times P(\text{kg})$$

*Chú thích:*

- $\text{IX}_{\text{cd}}$ : Là nồng độ yếu tố IX cần đạt (%);
- $\text{IX}_{\text{bn}}$ : Là nồng độ yếu tố IX ngay trước khi điều trị của người bệnh (%);
- $P$ : cân nặng của người bệnh (kg).

Thời gian bán hủy của yếu tố IX từ 18-24 giờ vì vậy bổ sung yếu tố IX mỗi 24 giờ/lần.

Đối với loại yếu tố VIII/IX có tác dụng kéo dài thì tùy thuộc vào từng chế phẩm và mục đích điều trị mà khoảng cách giữa các lần dùng có thể thay đổi.

### 5.3. Điều trị chảy máu

Căn cứ vào vị trí, mức độ chảy máu và mục đích điều trị mà tính liều yếu tố VIII/IX cần bổ sung theo hướng dẫn ở bảng 12.1.

Bảng 12.1. Nồng độ yếu tố đông máu cần đạt và thời gian điều trị khi có chảy máu

		Hemophilia A		Hemophilia B	
		Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)	Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)
Khớp, chảy máu răng miệng	15-30	1-2 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn	15-30	1-2 ngày, có thể kéo dài nếu chưa đáp ứng hoàn toàn	1-2 ngày, có thể kéo dài nếu chưa đáp ứng hoàn toàn
Cơ	15-30	2-3 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn	15-30	2-3 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn	2-3 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn
Cơ đáy chậu hoặc cơ ở sâu có tổn thương thần kinh đi kèm	Tấn công	40-60	1-2	40-60	1-2
	Duy trì	20-30	3-5 ngày, có thể kéo dài hơn đến khi hồi phục chức năng	20-30	3-5 ngày, có thể kéo dài hơn đến khi hồi phục chức năng
Đầu, thần kinh trung ương	Tấn công	60-80	1-5	60-80	1-5
	Duy trì	30-50	6-10	30-50	6-10
	Cứng cổ	20-30	11-21	20-30	11-21
Xuất huyết tiêu hóa	Tấn công	40-60	1-7	40-60	1-7
	Duy trì	20-40	8-14	20-40	8-14
Tiêu máu		30-50	3-5	30-50	3-5
Vết thương sâu		30-50	5-7	30-50	5-7

Cô và ngực	Tán công	60-80	1-7	50-70	1-7
	Duy trì	30-50	8-14	30-50	8-14
Phẫu thuật nhỏ	Trước mổ	40-60		40-60	
	Sau mổ	30-40	1-5 ngày, tùy thuộc vào loại phẫu thuật	30-40	1-5 ngày, tùy thuộc vào loại phẫu thuật
Phẫu thuật lớn	Trước mổ	60-80		60-80	
		50-80	1-3	40-60	1-3
	Sau mổ	30-50	4-6	30-50	4-6
		15-30	7-14	15-30	7-14

Đối với những trường hợp chảy máu nặng, ở các vị trí nguy hiểm, trong và sau phẫu thuật cần định lượng yếu tố đông máu để theo dõi hiệu quả điều trị và kịp thời điều chỉnh liều. Nếu sử dụng yếu tố có thời gian bán hủy kéo dài thì khoảng cách giữa các lần dùng sẽ cách xa nhau hơn tùy thuộc vào từng chế phẩm.

#### 5.4. Điều trị hỗ trợ

- Thuốc ức chế tiêu sợi huyết: Axit Tranexamic (Transamin 250 mg – 500mg). Liều 15 - 25 mg/kg cân nặng mỗi 6-8 giờ x 5-10 ngày. Chống chỉ định khi có tiêu máu. Không kết hợp Transamin với PCC và APCC vì nguy cơ tắc mạch.
- Desmopressin: Làm tăng nồng độ yếu tố VIII của người bệnh, chỉ định Hemophilia A mức độ nhẹ và trung bình.
  - + Đường dùng: truyền tĩnh mạch, tiêm dưới da hoặc xịt mũi.
  - + Liều 0.3 - 0.4 mcg/kg/ngày.
- Corticoid:
  - + Chỉ định: Viêm khớp sau khi đã ngừng chảy máu.
  - + Liều lượng: 1 - 2 mg/kg cân nặng trong thời gian < 2 tuần.
- Giảm đau: paracetamol, paracetamol kết hợp codein.
- Chườm đá, băng ép, nâng cao vị trí tổn thương, nghỉ ngơi.
- An thần.

#### 5.5. Điều trị khi người bệnh cần phẫu thuật

- Các phẫu thuật, thủ thuật có xâm lấn như nhổ răng, nội soi, lấy khí máu động mạch, chọc dịch màng phổi... cần được bổ sung yếu tố đông máu trước để đảm bảo an toàn cho người bệnh.

## 6. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG CHÁY MÁU

### 6.1. Điều trị hạn chế biến chứng chảy máu

Bổ sung định kì yếu tố đông máu bị thiếu để hạn chế tối đa biến chứng chảy máu.

### 6.2. Liều lượng (đơn vị yếu tố VIII/IX)

- Hemophilia A: 10-20 UI/kg/lần x 3 lần/tuần
- Hemophilia B: 20 UI/kg/lần x 2 lần/tuần

## 7. BIẾN CHỨNG

### 7.1. Xuất hiện chất ức chế VIII/IX

Chất ức chế là tự kháng thể đồng loài chống lại yếu tố VIII hoặc yếu tố IX. Chất ức chế trung hòa các yếu tố đông máu khi tiêm vào cơ thể, gây khó cầm máu.

Cần kiểm tra chất ức chế bằng xét nghiệm tìm kháng đông đường nội sinh, định tính và định lượng chất ức chế yếu tố VIII/IX trong các trường hợp sau:

- Ở trẻ em: Sau 5 ngày điều trị đầu tiên; sau đó mỗi 10 ngày điều trị kiểm tra 1 lần đến ngày thứ 50.
- Ở người lớn: Sau 150 ngày điều trị đầu tiên (*Ngày điều trị là ngày có truyền chế phẩm có yếu tố VIII/IX*).
- Định kì 6 tháng/lần.
- Trước mỗi cuộc phẫu thuật hoặc can thiệp có nguy cơ chảy máu.
- Hoặc bất cứ lúc nào khi thấy lâm sàng đáp ứng kém với điều trị, kết quả định lượng yếu tố VIII/IX thấp hơn liều đã tính toán truyền vào hoặc thời gian bán hủy của yếu tố rút ngắn lại.

Chất ức chế chỉ được khẳng định khi kiểm tra bằng phương pháp Bethesda có cài tiền Nijmegen ghi nhận có ít nhất 2 lần dương tính khác nhau, cách nhau 1-4 tuần với nồng độ  $\geq 0.6$  đơn vị Bethesda/ml.

#### 7.1.1. Điều trị khi có chảy máu

##### 7.1.1.1. Người bệnh có chất ức chế hiệu giá thấp ( $\leq 5$ đơn vị Bethesda)

- 100 đơn vị yếu tố VIII/kg cân nặng liều tấn công (bolus) sau đó 10 đơn vị/kg/giờ truyền liên tục trong 3-5 ngày.
- Có thể phối hợp với:
  - + Prednisolon 1 mg/kg/ngày.
  - + IVIG: 400 mg/kg/ngày x 5 ngày.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### 7.1.1.2. Người bệnh có chất ức chế hiệu giá cao (> 5 đơn vị Bethesda)

- Điều trị bằng yếu tố thay thế khác (bypass), cụ thể:
  - + PCC (Phức hợp prothrombin cô đặc), APCC (Phức hợp prothrombin cô đặc hoạt hóa): 50 - 75 UI/kg, tối đa không quá 200 UI/kg/ngày.
  - + Yếu tố VIIa tái tổ hợp: 90 mcg/kg x 3 liều, cách nhau 2- 4 giờ nếu không có kết quả, hoặc liều duy nhất 270 mcg/kg. Nếu còn chảy máu sau 6 giờ tiêm nhắc lại 90 mcg/kg.

Lưu ý: Trong trường hợp khó kiểm soát chảy máu cần điều chỉnh liều hoặc thay đổi loại chế phẩm.

### 7.1.2. Phẫu thuật ở người bệnh có chất ức chế

- *Phẫu thuật theo chương trình:*

Trao đổi huyết tương 1-2 lần để loại trừ ức chế, sau đó có thể sử dụng yếu tố VIII/IX nếu hiệu giá ức chế thấp hoặc không còn.

- *Phẫu thuật cấp cứu:* Chọn 1 trong 2 chế phẩm

FVIIa: Liều tân công 120mcg/kg, trước khi phẫu thuật 30 phút

- + Sau đó 90 mcg/kg mỗi 2 giờ trong 48 giờ,
- + Tiếp theo 90 mcg/kg mỗi 3 -6 giờ trong ngày 3-8,
- + Sau đó mỗi 6 giờ đến khi liền vết thương.

APCC: Liều tân công: 50-100 UI/kg trước khi phẫu thuật 1 giờ

- + Nhắc lại liều trên mỗi 6-12 giờ, tổng liều không quá 200 UI/kg/ngày.
- + Giảm liều dần đến khi liền vết thương.

### 7.1.3. Điều trị loại trừ chất ức chế

- *Trao đổi huyết tương:* Khi cần giảm hiệu giá chất ức chế nhanh chóng như trước khi phẫu thuật theo chương trình hoặc chảy máu không kiểm soát được với thuốc bypass.

- *Giải cảm ứng miễn dịch (Immuno Tolerance Induction - ITI):*

- + *Đối tượng:*

- Có chất ức chế hiệu giá cao > 5BU.
  - Thời gian xuất hiện ức chế đến khi bắt đầu điều trị ITI > 6 tháng, hoặc chưa đến 6 tháng nhưng có hiệu giá ức chế tăng nhanh.

- + *Liều lượng:*

- Yếu tố VIII/IX: 25 - 30 UI/kg x 3 lần/tuần
  - Có thể kết hợp với:
    - Cyclophosphamide 12-15mg/kg truyền tĩnh mạch (ngày 1 và 2). Sau đó Cyclophosphamide 2-3mg/kg uống (ngày 3 đến ngày 10).
    - IgG IV 2,5 - 5g ngày 1 và 0.4 g/kg ngày 4 và 5.

+ Theo dõi và đánh giá:

- Định lượng ức chế hàng tháng đến khi ức chế âm tính. Định lượng yếu tố VIII hàng tháng. Khi yếu tố VIII đạt > 66% thì đo thời gian bán hủy sau 3 ngày không dùng yếu tố/mỗi 3 tháng đến khi thời gian bán hủy > 6 giờ.
- Nếu người bệnh có một trong các biểu hiện sau thì cần đổi phác đồ hoặc ngừng ITI:
  - Hiệu giá ức chế tăng > 500 BU,
  - Hiệu giá ức chế không giảm hoặc tiếp tục tăng sau khi đã dùng ITI > 6 tháng

- **Ức chế miễn dịch:** Có thể dùng corticoid, cyclophosphamide đơn độc hoặc phối hợp với nhau, hoặc phối hợp với Rituximab, hoặc phối hợp với ITI.

- Đối tượng: Người bệnh có chất ức chế > 5BU, thời gian tồn tại ức chế > 6 tháng.  
- Prednisolone 1-2mg/kg cân nặng dùng đơn độc hoặc kết hợp với Cyclophosphamide 1-2mg/kg cân nặng. Sau 3-5 tuần điều trị không đáp ứng thì chuyển sang dùng Rituximab.

- Rituximab: 375mg/m<sup>2</sup> da/1 lần/tuần x 4 tuần, dùng đơn độc hoặc kết hợp với thuốc khác như Prednisonlone, Cyclophosphamide đường uống, Vincristin (liều Vincristin 1mg/m<sup>2</sup> da x 1 tuần/lần x 4 tuần).

Định lượng chất ức chế hàng tuần trong đợt điều trị, sau đó kiểm tra ức chế hàng tháng.

## 7.2. Lây nhiễm virus qua đường truyền máu

Cần kiểm tra HBV, HCV, HIV trước khi điều trị, định kì mỗi 3-6 tháng/lần hoặc khi có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ. Nếu nhiễm các virus trên cần định lượng virus và các xét nghiệm có liên quan để được điều trị kịp thời.

## 7.3. Các biến chứng hệ cơ xương khớp

- Siêu âm cơ, khớp;  
- Chụp Xquang xương khớp 6-12 tháng/lần hoặc khi có bất thường. Trường hợp đặc biệt có thể chụp MRI.

## 8. TƯ VẤN DI TRUYỀN

### 8.1. Chẩn đoán người mang gen Hemophilia

#### 8.1.1. Người phụ nữ chắc chắn mang gen khi có 1 trong 4 điều kiện sau

- Có ít nhất hai con trai bị bệnh.
- Có bố bị Hemophilia.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- Có 1 con trai bị bệnh và có ít nhất 1 người đàn ông trong họ mẹ bị bệnh.
- Có 1 con trai bị bệnh và trong gia đình họ mẹ có ít nhất 1 người được chẩn đoán là người mang gen bệnh.

### 8.1.2. Người phụ nữ có khả năng mang gen khi có 1 trong 3 điều kiện sau

- Có 1 con trai bị bệnh và trong gia đình không có ai bị bệnh cũng như mang gen bệnh.
- Có ít nhất 1 người đàn ông trong họ mẹ bị bệnh và không có con trai bị bệnh.
- Là con của một người mang gen bệnh.

Cần định lượng yếu tố VIII/IX cho tất cả những người mang gen và có khả năng mang gen bệnh. Người có nồng độ yếu tố VIII/IX < 40% thì được coi là người bệnh mức độ nhẹ. Đôi với những người nghi ngờ mang gen cần làm thêm xét nghiệm phân tích di truyền để xác định chính xác.

### 8.2. Chẩn đoán trước sinh thai nhi mang gen Hemophilia

Được thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa sâu, có sự phối hợp giữa các chuyên khoa: Huyết học, Sản, Di truyền... Cần lưu ý bổ sung yếu tố đông máu cho thai phụ có nồng độ yếu tố đông máu thấp < 40% trước khi tiến hành thủ thuật.

- **Đối tượng:** Là những phụ nữ mang gen hoặc có khả năng mang gen đang có thai.
- **Phương pháp:** Xét nghiệm ADN hoặc định lượng yếu tố VIII của thai nhi.

### 8.3. Chẩn đoán trước cấy phôi

**Mục đích:** Để tạo ra những phôi thai không mang gen bệnh Hemophilia.

- Thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa sâu, có sự phối hợp giữa các chuyên khoa: Huyết học, Sản, Di truyền...
- **Đối tượng:** Phụ nữ mang gen Hemophilia và vợ của người bệnh Hemophilia;
- Xét nghiệm và lựa chọn phôi của vợ người bệnh Hemophilia hoặc của người phụ nữ có mang gen Hemophilia để tìm ra phôi không mang gen bệnh rồi cấy vào tử cung người mẹ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh hemophilia 2016. Bộ Y tế
2. Uptodate 2018
3. WFH 2018
4. [www.hemophilia.org](http://www.hemophilia.org)

## CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Hemophilia là bệnh:

- A. Huyết khối tại não
- B. Huyết khối tại động mạch vành
- C. Huyết khối tại chi dưới
- D. Bệnh ưa chảy máu
- E. Bệnh thiếu yếu tố VIII

Câu 2. Hemophilia A là do thiếu yếu tố:

- A. I
- B. III
- C. V
- D. VII
- E. VIII

Câu 3. Bệnh hemophilia B là do thiếu yếu tố:

- A. VII
- B. VIII
- C. IX
- D. X
- E. XI

Câu 4. Bệnh hemophilia A thường gặp ở:

- A. Nam
- B. Nữ
- C. Cả 2 giới
- D. Trẻ em
- E. Người già

Câu 5. Biểu hiện thường gặp là:

- A. Chảy máu răng
- B. Xuất huyết dưới da
- C. Tiểu máu
- D. Xuất huyết khớp
- E. Tiêu máu

Đáp án: 1D, 2E, 3C, 4A, 5D

# PHẦN NĂM. KHÁM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

## Chương XIII. PHÂN TÍCH HUYẾT ĐỒ

BS. Nguyễn Bình Thu,

PGS.TS.BS. Mai Phương Thảo

### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được nguyên tắc đếm số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và phân loại bạch cầu.
2. Giải thích được ý nghĩa của các thông số huyết học, công thức tính Hct, MCH, MCHC.
3. Phân tích được kết quả huyết đồ bình thường.

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Huyết đồ (CBC: Complete Blood Count) là một xét nghiệm cho biết thông tin về các tế bào máu ngoại biên, đánh giá sự thay đổi về số lượng và chất lượng để chẩn đoán các bệnh lý về máu hoặc cung cấp những thông tin quan trọng về những thay đổi khác nhau trong cơ thể.

Thực hiện “một huyết đồ trọn vẹn”, tức là lấy máu của bệnh nhân và làm các xét nghiệm sau:

- Đếm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu
- Đo hematocrit, định lượng hemoglobin
- Đo tốc độ lắng hồng cầu
- Khảo sát phết máu ngoại biên, tính tỷ số hồng cầu lười

Thực tế, người ta thường lấy máu và làm công thức máu, tức là không khảo sát phết máu ngoại biên.

Để hiểu cặn bản về những thay đổi huyết học, yêu cầu sinh viên nắm rõ các thông số cơ bản nhất trong một huyết đồ:

1. Số lượng hồng cầu (RBC)
2. Nồng độ Hemoglobin (HGB)
3. Dung tích hồng cầu lắng (HCT)
4. Thể tích trung bình của hồng cầu (MCV)

5. Lượng hemoglobin trung bình trong một hồng cầu (MCH)
6. Nồng độ hemoglobin trung bình trong 100ml hồng cầu (MCHC)
7. Nồng độ hemoglobin trung bình trong một hồng cầu (CHCM)
8. Phân bố thể tích hồng cầu (RDW)
9. Hồng cầu lưới (RETIC)
10. Số lượng bạch cầu (WBC)
11. Phân loại bạch cầu (Diff)
12. Số lượng tiểu cầu (PLT)
13. Thể tích trung bình của tiểu cầu (MPV)

## 2. NGUYÊN TẮC ĐÉM VÀ PHÂN LOẠI CÁC TẾ BÀO MÁU

### 2.1. Đếm tế bào bằng máy dựa trên nguyên tắc Coulter

Cho một dòng điện đi qua hai điện cực đặt trong hai ngăn đựng dung dịch muối, phân cách bởi một khe nhỏ. Khi một tế bào đi qua khe đó làm dịch chuyển một lượng dung dịch muối tương ứng với kích thước tế bào, gây ngắt quãng dòng điện. Sự gia tăng điện trở tạo ra xung điện. Biên độ của sự thay đổi dòng điện liên quan đến kích thước hạt. Do đó, số lượng và biên độ của xung điện cho biết số lượng và kích thước tế bào.

Thường máy huyết đồ tự động dựa trên nguyên tắc Coulter có 2 buồng đếm:

- Để đếm số lượng hồng cầu và tiểu cầu, máu được pha loãng trong dung dịch đằng trương. Trong bình này, máu sẽ đi xuyên qua một khe nhỏ có đường kính 7 – 8  $\mu\text{m}$ .
- Để đếm và phân loại bạch cầu, máu sẽ được pha loãng với dung dịch axit và cho qua một khe nhỏ có đường kính 100  $\mu\text{m}$ . Đặc tính của bạch cầu (kích thước, số lượng, nhân, các hạt,...) quyết định sự thay đổi của xung điện, giúp phân biệt các loại bạch cầu hạt, đơn nhân và lymphô.

### 2.2. Đếm tế bào bằng máy dựa trên sự tán xạ của tia laser

Trong một số máy huyết đồ tự động khác, sự thay đổi xung điện được thay thế bằng sự tán xạ của tia laser trong khảo sát tế bào dòng chảy (flow cytometry). Khi đó dòng tế bào sẽ được đi qua một đường ống hẹp thành hàng tế bào, một chùm laser sẽ chiếu qua từng tế bào, máy sẽ nhận dạng sự tán xạ ánh sáng để phân tích các tế bào.

## 3. CÁC THÔNG SỐ HUYẾT ĐỒ CƠ BẢN

Giới hạn bình thường của các thông số có thể thay đổi tùy chủng tộc, giới tính và tùy theo máy sử dụng. Trong bài này giới hạn bình thường được lấy theo quyển “Harrison’s principles of internal Medicine”.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### 3.1. Dòng hồng cầu

#### ❖ Số lượng hồng cầu (RBC: red blood cell count)

- Là số hồng cầu đếm được trong một thể tích máu.
  - + RBC tăng: đa hồng cầu, mất nước
  - + RBC giảm: thiếu máu

#### ❖ Hemoglobin (HGB)

- Lượng hemoglobin phản ánh tình trạng thiếu máu của bệnh nhân.
  - + HGB giảm: thiếu máu
- HGB thấp thường kèm theo số lượng hồng cầu thấp và hematocrit thấp trong tình trạng thiếu máu.

#### ❖ Dung tích hồng cầu (HCT: hematocrit)

- Là thể tích chiếm bởi hồng cầu trong một thể tích máu, tính theo công thức:

$$\text{Hct (\%)} = \frac{\text{RBC (M}/\mu\text{l}) \times \text{MCV (fL)}}{10}$$

- Dung tích hồng cầu phụ thuộc vào số lượng hồng cầu và thể tích huyết tương trong cơ thể nên có thể phản ánh tình trạng tăng/giảm số lượng hồng cầu, hoặc tình trạng cô đặc/pha loãng máu.
  - 3 thông số (RBC, HGB, HCT) giúp đánh giá tình trạng thiếu máu, trong đó HGB là yếu tố quan trọng và có tính quyết định nhất.

#### ❖ Thể tích trung bình của hồng cầu (MCV: mean corpuscular volume)

- Phản ánh kích thước của hồng cầu.

$$\text{MCV (fL)} = \frac{\text{HCT (\%)}}{\text{RBC (M}/\mu\text{l})} \times 10$$

- + MCV tăng: hồng cầu to
- + MCV bình thường: kích thước hồng cầu bình thường (bình thể tích hay đẳng bào)
- + MCV giảm: hồng cầu nhỏ

#### ❖ Lượng hemoglobin trung bình trong một hồng cầu (MCH: mean corpuscular hemoglobin)

- Đo lượng hemoglobin trong hồng cầu, phản ánh màu sắc của hồng cầu.
- MCH thường tăng giảm đồng thời với MCV, được tính theo công thức:

$$MCH (\text{pg}) = \frac{\text{HGB} (\text{g/dL})}{\text{RBC} (\text{M}/\mu\text{l})} \times 10$$

+ MCH tăng: hồng cầu ưu sắc, thường đi kèm với hồng cầu to

+ MCH bình thường: bình sắc hay đắng sắc

+ MCH giảm: hồng cầu nhược sắc, thường kèm với hồng cầu nhỏ

❖ **Nồng độ hemoglobin trung bình trong 100ml hồng cầu (MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration)**

- Đo nồng độ hemoglobin trong 100 ml hồng cầu, cho phép phân biệt các loại thiếu máu nhược sắc, bình sắc, ưu sắc, được tính theo công thức:

$$MCHC (\text{g/dL}) = \frac{\text{HGB} (\text{g/dL})}{\text{Hct} (\%)} \times 100$$

+ MCHC tăng: hồng cầu ưu sắc

+ MCHC bình thường: hồng cầu bình sắc hay đắng sắc.

+ MCHC giảm: hồng cầu nhược sắc

❖ **Nồng độ hemoglobin trung bình trong một hồng cầu (CHCM: Cell hemoglobin concentration mean)**

- Phân biệt các loại thiếu máu nhược sắc, bình sắc, ưu sắc tương tự như chỉ số MCH và MCHC.

- Do máy đo trực tiếp nồng độ hemoglobin trong 1 hồng cầu nên chỉ số CHCM đáng tin cậy và ít bị nhiễu so với chỉ số MCH và MCHC được tính toán bằng công thức.

❖ **Hồng cầu lưới (%RETIC hoặc %RET: reticulocytes)**

- Xác định tỷ lệ% HC lưới cho phép đánh giá trạng thái và khả năng sinh hồng cầu của tủy xương, phản ánh mức độ sản xuất hồng cầu nhanh hay chậm, tủy xương đã đáp ứng như thế nào trước sự thiếu máu.

+ %RET tăng: có sự tăng sản xuất hồng cầu

+ %RET thấp: có sự giảm sản xuất hồng cầu

❖ **Phân bố thể tích hồng cầu (RDW: red cell distribution width)**

- Khảo sát sự biến thiên của thể tích hồng cầu, được tính theo công thức:

$$RDW = \frac{\text{SD}}{\text{MCV} (\text{fL})} \times 100$$

(SD: standard deviation)

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- + RDW tăng: kích thước hồng cầu không đều
- + RDW bình thường: kích thước hồng cầu tương đối đều nhau

Tóm lại, khi phân tích các thông số về dòng hồng cầu, sinh viên cần trả lời được 2 câu hỏi cơ bản sau để từ đó định hướng đi tìm nguyên nhân bệnh lý:

1. Có thiếu máu không?
2. Nếu có thì thiếu máu thuộc nhóm nào (thiếu máu đắng sắc đắng bào, thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc, thiếu máu hồng cầu to)?

### 3.2. Dòng bạch cầu

#### ❖ Số lượng bạch cầu (WBC: white blood cell count)

- Là số bạch cầu đếm được trong một thể tích máu.

#### ❖ Phân loại bạch cầu (Diff: differential white blood cell)

- **Bạch cầu hạt:**

- + **Bạch cầu đa nhân trung tính (NEUT: neutrophil):** có vai trò quan trọng trong quá trình viêm, nhiễm khuẩn ...
- + **Bạch cầu ái toan (EOS: eosinophil):** có vai trò trong phản ứng dị ứng, nhiễm ký sinh trùng, khử độc các protein lạ ...
- + **Bạch cầu ái kiềm (BASO: basophil):** vai trò trong phản ứng dị ứng liên quan đến globulin miễn dịch IgE.

- **Bạch cầu không hạt:**

- + **Bạch cầu lymphô (LYM: lymphocyte):** có vai trò miễn dịch đặc hiệu trong cơ thể
- + **Bạch cầu đơn nhân (MONO: monocyte):** hình thành đại thực bào, có chức năng bảo vệ cơ thể bằng cách thực bào, tiêu diệt vi khuẩn.

Khi phân loại bạch cầu trên huyết đồ thường có 2 cách trình bày: số lượng tuyệt đối và tỷ lệ phần trăm, trong đó cách trình bày bằng số lượng tuyệt đối cho thông tin chính xác hơn.

Tóm lại, khi phân tích các thông số về dòng bạch cầu, sinh viên cần trả lời được 2 câu hỏi cơ bản sau để từ đó định hướng đi tìm nguyên nhân bệnh lý:

1. Có tăng/giảm số lượng bạch cầu?
2. Nếu có thì sự thay đổi xảy ra ở dòng bạch cầu nào?

### 3.3. Dòng tiểu cầu

#### ❖ Số lượng tiểu cầu (PLT: platelet count)

- Là số tiểu cầu đếm được trong một thể tích máu.
- Tiểu cầu có vai trò trong quá trình cầm máu của cơ thể.

#### ❖ Thể tích trung bình của tiểu cầu (MPV: mean platelet volume)

- Phản ánh kích thước trung bình của tiểu cầu.

Khi phân tích về dòng tiểu cầu, sinh viên chỉ cần trả lời được số lượng tiểu cầu có thuộc giới hạn bình thường hay không?

### 3.4. Bảng tóm tắt các trị số bình thường của 3 dòng tế bào máu

(Theo Harrison's principles of internal Medicine)

	<b>Đại học Y Dược TP. HCM</b> <b>Bộ môn Sinh Lý Học</b> 217 Hồng Bàng, Q.5, TP.HCM <a href="http://www.sinhlyhocykhoa.com.vn/">http://www.sinhlyhocykhoa.com.vn/</a>	<b>Trung Tâm Thăm Dò</b> <b>Chức Năng</b> <i>Lab trung tâm</i> <i>Phòng TDCN Huyết Học</i>
--	---	---

### HUYẾT ĐO

Các thông số	Giới hạn bình thường	
	Nam	Nữ
RBC (M/ $\mu$ L)	4.15 – 4.90	
HGB (g/dL)	13 – 18	12 – 16
HCT (%)	42 – 52	37 – 48
MCV (fL)	86 – 98	
MCH (pg)	28 – 33	
MCHC (g/dL)	32 – 36	
CHCM (g/dL)	31 – 36	
%RET (%)	0,5 – 2,5	
RDW (%)	13 – 15	
WBC (K/ $\mu$ L)	4.3 – 10.8	
NEU%	45 – 74	
EOS%	0 – 7	
BASO%	0 – 2	
LYMP%	16 – 45	
MONO%	4 – 10	
PLT (K/ $\mu$ L)	130 – 400	
MPV (fL)	7 – 12	

Đơn vị: M/ $\mu$ L:  $10^6/\mu$ L hay  $10^6/mm^3$

pg: (picogram)  $10^{-12}$  g

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

K/ $\mu$ L:  $10^3/\mu$ L hay  $10^3/\text{mm}^3$

fL: (femtoliter)  $10^{-15}$  L

$\mu$ L: (microliter)  $10^{-6}$  L

Trên thực tế, các thông số huyết đồ được đọc theo trị số tham khảo riêng cho từng loại máy, do nhà sản xuất đưa ra.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sinh lý học, ĐHYD Tp.HCM (2018), *Sinh lý học Y khoa*, Nhà Xuất Bản Y Học chi nhánh Tp.HCM.
2. Trần Văn Bé (1998) *Lâm sàng huyết học*, Nhà Xuất Bản Y Học chi nhánh Tp.HCM.
3. Tư liệu lâm sàng của bệnh nhân tại Bệnh viện truyền máu huyết học Tp.HCM
4. Benyó Z., Ivabics T., Kollai M. (2011), *Physiology Laboratory Manual*, 2<sup>th</sup> ed, Semmelweis, Budapest.
5. Hall J.E., Guyton A.C. (2016), Guyton & Hall: *Textbook of Medical Physiology*, 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA.
6. Kaushansky K., LichtmanM., BeutlerE., et al(2010), *Williams Hematology*, 8<sup>th</sup> ed, The McGraw-Hill Companies, Inc, China.
7. Longo D., FauciA., KasperD., HauserS., et al (2008), *Harrison's principles of Internal Medicine*, 17<sup>th</sup> ed, The McGraw-Hill Companies, Inc.

## Chương XIV. KHÁM HỆ MÁU

ThS.BS. Lại Thị Thanh Thảo

TS.BS. Suzanne MCB Thanh Thanh

ThS. Bs Lê Quốc Bảo

### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Chuẩn bị đúng các dụng cụ và bệnh nhân trước khi tiến hành thăm khám.
2. Thực hiện hỏi bệnh sử, tiền căn liên quan đến bệnh lý hệ máu.
3. Thực hiện đúng kỹ thuật khám da niêm, lông, tóc, móng trong bệnh lý hệ máu.
4. Nhận diện đúng các triệu chứng bất thường của da niêm, lông, tóc, móng trong bệnh lý hệ máu.

### PHÂN BỐ THỜI GIAN

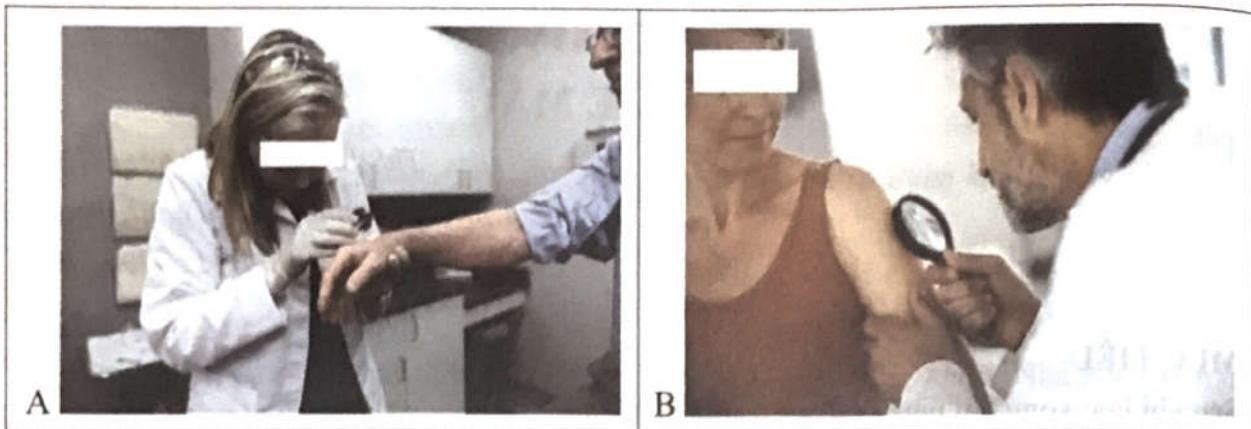
1. Giới thiệu mục tiêu bài giảng: 05 phút.
2. Giới thiệu nội dung bài giảng: 30 phút.
3. Sinh viên thực hành: 45 phút.
4. Đánh giá cuối bài dựa vào bảng kiểm, sinh viên phản hồi: 10 phút.

### NỘI DUNG

#### 1. CHUẨN BỊ DỤNG CỤ CẦN THIẾT VÀ BỆNH NHÂN (MT 1)

##### 1.1. Dụng cụ cần thiết

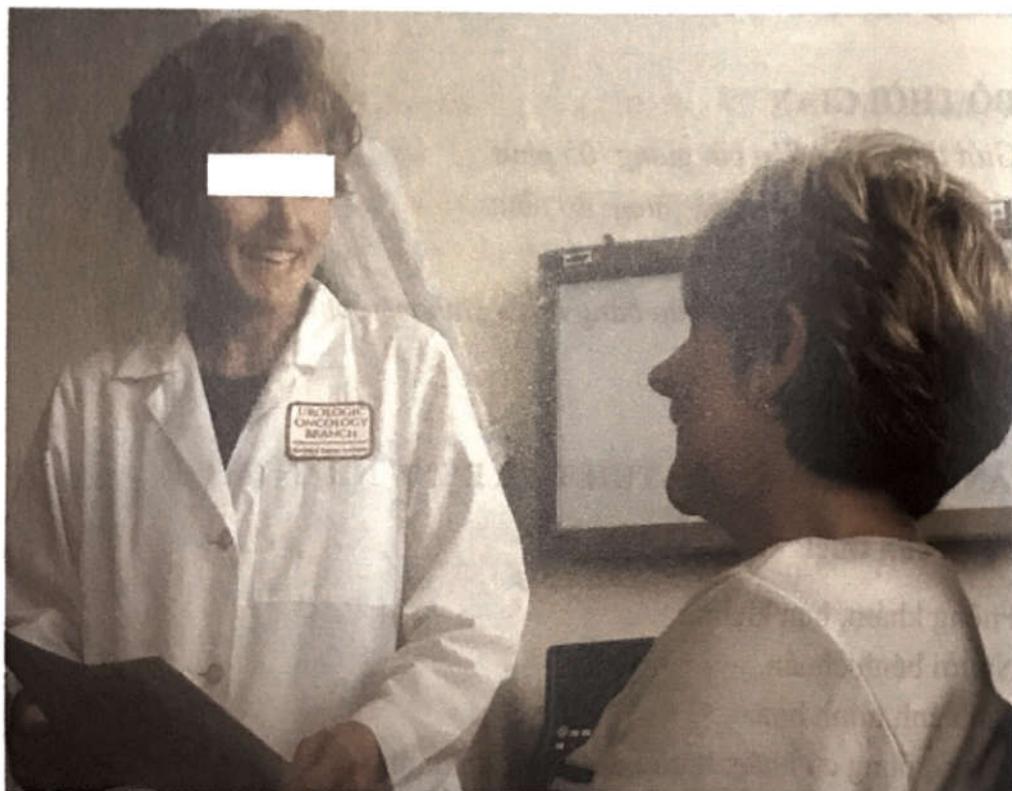
- Phòng khám, bàn khám.
- Người bệnh chuẩn.
- Hình ảnh minh họa.
- Một số dụng cụ khác: thước đo, kính lúp, kính soi da, kính đè.



Hình 14.1. Sử dụng (a) kính soi da và (b) kính lúp

### 1.2. Chuẩn bị người bệnh nhân

- Chào hỏi người bệnh và giải thích cho người bệnh những gì cần khám.



Hình 14.2. Chào hỏi người bệnh trước khi thăm khám

- Tư thế người bệnh:
  - + Nằm ngửa, đầu ngang bằng chân hay đầu hơi cao hơn chân (có thể dùng gối lót ở đầu). Người bệnh cần thư giãn, hai tay dọc theo thân người, hai chân duỗi, thở bình thường, có thể nói chuyện trong lúc được khám.
  - + Người bệnh có thể ngồi.

- Tư thế người khám: đứng bên phải hoặc bên trái bệnh nhân.
- Yêu cầu người bệnh mô tả cảm giác bất thường xuất hiện vào lúc khám.
- Bộc lộ vùng da ở thân mình và tứ chi, các vùng niêm mạc.
- Khám da niêm, lông, tóc, móng chủ yếu là nhìn, sờ; không thực hiện kỹ thuật gõ và nghe.

## 2. HỎI BỆNH SỬ VÀ TIỀN CĂN (MT 2)

### 2.1. Bệnh sử

Hỏi thời gian xuất hiện các triệu chứng bất thường về da, niêm, lông, tóc móng.

Hỏi các yếu tố ảnh hưởng: hoàn cảnh xuất hiện, yếu tố làm tăng hay giảm các triệu chứng...

Hỏi các triệu chứng đi kèm: triệu chứng thần kinh, tim mạch, hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu, sinh dục, cơ xương khớp...

### 2.2. Tiền căn

#### 2.2.1. Tiền căn bệnh lý nội-ngoại khoa

Các bệnh lý nội khoa mạn tính: viêm gan mạn, suy thận mạn, bệnh tự miễn...

Các bệnh lý ngoại khoa: cắt dạ dày, cắt đoạn ruột non...

#### 2.2.2. Tiền căn sản phụ khoa

Tiền căn rong kinh, rong huyết, ung thư đường sinh dục...

#### 2.2.3. Dùng thuốc và hóa chất

Các loại thuốc: Aspirin, anti-Vitamine K, an thần, thuốc kháng viêm non-steroid, sắt, Vitamin.

Các hoạt chất môi trường, cần lưu ý đến bệnh lý nghề nghiệp: nhiễm độc chì.

Các hóa chất điều trị ung thư, tia X, chất phóng xạ, hóa chất có vòng benzen...

#### 2.2.4. Tiền căn dịch tễ học

Vùng dịch tễ sốt xuất huyết, sốt rét, lao, vùng nhiễm chất độc da cam...

#### 2.2.5. Tiền căn thói quen- sinh hoạt

Thói quen hút thuốc lá, uống rượu bia, ăn chay...

#### 2.2.6. Tiền căn dinh dưỡng

Chế độ ăn hàng ngày có đầy đủ thành phần các chất dinh dưỡng: đường, đạm, béo, rau xanh. Người bệnh có ưa thích một loại thức ăn, thức uống: phô mai, trà...

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

### 2.2.7. Tiễn căn gia đình

- Yếu tố di truyền. Ví dụ: bệnh Hemophilia, di truyền liên quan giới tính do gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể X gây ra.
- Yếu tố dân tộc: bệnh Thalassemie thường gặp ở vùng Địa Trung Hải, bệnh HbE thường gặp ở vùng Đông Nam Á.

## 3. KỸ THUẬT KHÁM DA, NIÊM, LÔNG, TÓC, MÓNG (MT 3)

- Bộc lộ lần lượt các vùng da toàn thân, các vùng niêm mạc khi thăm khám.
- Nhìn và sờ lần lượt các vùng da toàn thân (tốt nhất là các vùng da không chịu ảnh hưởng của môi trường bên ngoài), các vùng niêm mạc.
- Các vị trí cần chú ý khi tìm triệu chứng thiếu máu: môi, niêm mạc mắt, rìa kết mạc mắt, lưỡi, da lòng bàn tay, nếp gấp lòng bàn tay, móng tay, móng chân, da đầu, chân tóc.
- Các vị trí cần chú ý khi tìm triệu chứng xuất huyết da niêm: da toàn thân, niêm mạc mắt, niêm mạc các lỗ tự nhiên: niêm mạc miệng, nướu răng, lưỡi, lỗ mũi, lỗ tai...
- Các vị trí cần chú ý khi tìm triệu chứng vàng da: da toàn thân, niêm mạc mắt, kết mạc mắt, niêm mạc đáy lưỡi, da lòng bàn tay.

### Các đặc điểm cần lưu ý

- Việc quan sát màu sắc của da và kết mạc mắt cần được thực hiện dưới ánh sáng tự nhiên.
  - Khi tìm dấu hiệu thiếu máu: lòng bàn tay nên để ở tư thế cao ngang tim, khum lòng bàn tay khi tìm dấu hiệu thiếu máu.
  - Dùng kỹ thuật căng da hay sử dụng kính đeo khi khám dấu hiệu xuất huyết da niêm
  - Khám rụng tóc:
    - + Nhìn tóc rụng trên quần áo, gối, giường bệnh nhân.
    - + Nghiệm pháp kéo tóc (*pull test*) và giật tóc (*tug test*).

## 3.1. Nhận diện được các triệu chứng bất thường của da niêm, lông, tóc, móng (MT 4)

- Biểu hiện thay đổi da, niêm, lông, tóc, móng là những triệu chứng rất quan trọng trong bệnh lý hệ máu.
  - Màu của da tùy thuộc vào số lượng và loại sắc tố da (melanin), cấu trúc mao mạch dưới da, huyết động học, lượng Hb, lượng carotene và lượng bilirubin.
  - Ở một số bệnh nhân bị mất máu cấp, những thay đổi của dấu hiệu sinh tồn do giảm thể tích máu là quan trọng nhất. Nhưng trong thiếu máu mạn, những dấu hiệu lâm sàng phản ánh tốt nhất là sự thay đổi màu sắc của da niêm.

### 3.1.1. Xanh tái (Pallor) (MT 4.1)

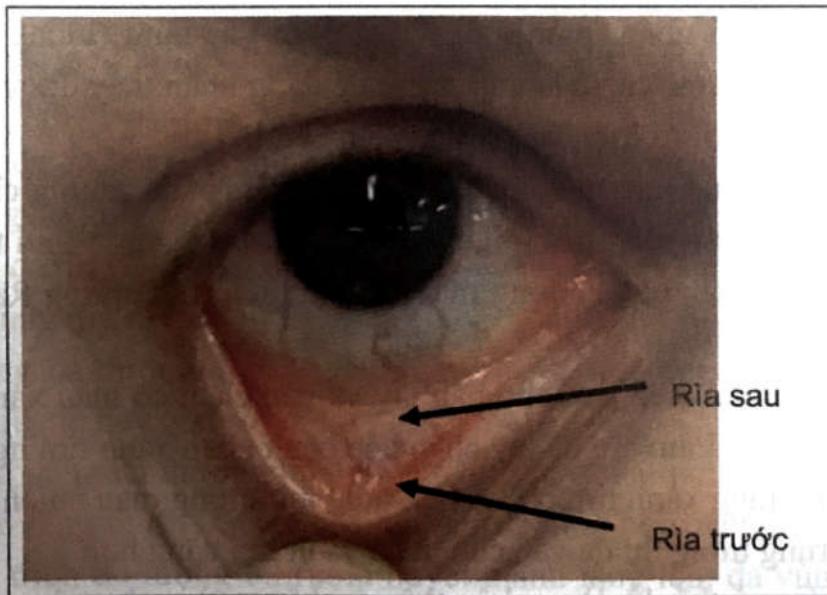
- Thiếu máu làm cho da và niêm mạc có màu xanh tái do giảm lượng Hemoglobin được oxy hóa (bão hòa oxy) màu đỏ chảy trong hệ thống tiểu tĩnh mạch, mao mạch bên dưới da và kết mạc.

- Tuy nhiên, da xanh tái không luôn luôn ám chỉ tình trạng thiếu máu, bởi vì màu sắc da còn tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác. Tình trạng co mạch dưới da do lạnh hoặc kích thích giao cảm cũng có thể làm xuất hiện màu xanh tái.

- Màu xanh tái do thiếu máu cũng có thể không xuất hiện rõ ràng do sự chồng lấp màu đỏ của tình trạng dẫn mạch dưới da (viêm nhiễm hoặc tổn thương mạch máu mạn tính do thiếu máu, lạnh, tia xạ), màu xanh của xanh tím hoặc màu nâu của những người da sẫm màu. Theo lý thuyết, việc khám niêm mạc, giường móng và lòng bàn tay có thể tránh được những ảnh hưởng từ màu sắc da tự nhiên của người bệnh.

- Bác sĩ lâm sàng có thể đánh giá màu sắc da bằng cách so sánh màu da của người bệnh với màu da của người bình thường, tuy nhiên cách khám này không chính xác.

- Màu sắc của rìa kết mạc mắt sẽ giúp đánh giá màu xanh tái có tính khách quan hơn. Ở bệnh nhân thiếu máu, khi quan sát kết mạc mi dưới cho thấy màu sắc của rìa trước và rìa sau đều có cùng màu sắc nhợt nhạt. Ở người bình thường, màu đỏ tươi của rìa kết mạc trước tương phản rõ rệt với màu sắc nhợt nhạt của rìa kết mạc sau.



**Hình 14.3. Kết mạc mi dưới của người bệnh thiếu máu**



Hình 14.4. Da lòng bàn tay xanh tái bên trái của người bệnh thiếu máu so với lòng bàn tay bên phải

### 3.1.2. Xanh tím (Cyanosis) (MT 4.2)

- Xanh tím là tình trạng máu có màu xanh do tăng số lượng tuyệt đối Hemoglobin khử (không gắn oxy), do giảm oxy máu hay tăng lượng Methemoglobin, Sulhemoglobin tuần hoàn trong các mao mạch và tiểu tĩnh mạch nông.

- Xanh tím do trung ương: máu màu xanh bắt nguồn từ tim vận chuyển đến các cơ quan ngoại biên. Nguyên nhân: phù phổi, viêm phổi và shunt (luồng thông) phải-trái trong tim. Bệnh nhân bị xanh tím trung ương sẽ dễ dàng nhận thấy được màu xanh tím ở môi, niêm mạc má, lưỡi, dưới lưỡi, bàn tay và bàn chân.

- Xanh tím do ngoại biên: máu từ tim chảy ra có màu đỏ nhưng chuyển sang màu xanh khi đến ngón tay và ngón chân. Nguyên nhân thường gặp là tình trạng giảm cung lượng tim, bệnh lý hoặc tắc nghẽn động mạch ngoại biên (hội chứng Raynaud) và bệnh lý tĩnh mạch.

- Xanh tím do ngoại biên làm cho bàn tay và bàn chân có màu xanh, mặc dù niêm mạc miệng có màu hồng. Làm ấm da tay chân của bệnh nhân xanh tím ngoại biên thường có thể làm giảm tình trạng xanh tím bởi vì làm tăng lưu lượng máu tại chỗ trong khi bệnh nhân xanh tím do trung ương thì da vẫn còn hoặc xanh tím nặng hơn.

- Màu xanh tím có thể dễ dàng nhận thấy ở những vùng da niêm có lớp thượng bì mỏng và mao mạch dồi dào như môi, mũi, má, tai, bàn tay, bàn chân và niêm mạc khoang miệng (niêm mạc má, niêm mạc lưỡi và dưới lưỡi). Xanh tím sẽ hiện rõ hơn khi soi dưới ánh đèn huỳnh quang hơn là đèn sợi đốt và ánh sáng ban ngày.

- Mức độ xanh tím ở môi và niêm mạc má có mức độ tương quan tốt nhất với lượng Hemoglobin khử. Bệnh nhân có tăng lượng Methemoglobin thường có da màu xanh tím hơi ngả sang nâu (*chocolate cyanosis*).



Hình 14.5. Da xanh tím ở đầu ngón tay (bên trái), ở môi (bên phải).

- Ngược lại, giả xanh tím là tình trạng da có màu xanh tím mạn tính do lăng đọng các sắc tố có màu xanh ở da. Bệnh nhân giả xanh tím vẫn có niêm mạc miệng hồng hào và khi đè lên da không làm biến mất được màu xanh. Giả xanh tím có thể xuất hiện sau phơi nhiễm với kim loại như nhiễm độc muối bạc, muối vàng, amiodarone, minocycline, chloroquine, phenothiazines.

### 3.1.3. Vàng da (Jaundice) (MT 4.3)

- Vàng da là do sự tích tụ sắc tố mật ở da và niêm mạc. Có ba dạng:
  - (1) Vàng da do tán huyết: do tăng sản xuất bilirubin do sự phân hủy quá mức các tế bào hồng cầu.
  - (2) Vàng da do bệnh lý nhu mô gan như: bệnh gan do rượu, bệnh gan do thuốc, viêm gan do vi-rút, ung thư gan.
  - (3) Vàng da do tắc nghẽn cơ học các ống dẫn mật ngoài gan như: sỏi đường mật hoặc ung thư tụy.
- Khám vàng da dưới ánh sáng ban ngày sẽ tốt hơn so với khám dưới ánh sáng chói, đèn huỳnh quang hay đèn sợi đốt.
- Tình trạng vàng da thường biểu hiện đầu tiên ở mắt gọi là vàng kết mạc mắt do hầu hết các sắc tố lăng tụ ở kết mạc của mắt chứ không có ở vùng cung mạc vô mạch. Khi vàng da tiến triển do lượng bilirubin huyết thanh tăng lên; da vùng mặt, niêm mạc và thậm chí là toàn bộ da sẽ có màu vàng hay cam.
- Những người có tăng lượng carotene trong máu (do ăn nhiều cà-rốt, đu đủ, cam,... hoặc uống nhiều thuốc đa vitamin) cũng có tình trạng vàng da, đặc biệt là ở lòng bàn tay, lòng bàn chân, nếp mũi miệng nhưng ít vàng kết mạc mắt hơn.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

- Ở bệnh nhân thiếu máu tán huyết mạn tính, kết mạc mắt có màu vàng chanh (*lemon pallor jaundice*) đặc trưng do tăng nồng độ bilirubin gián tiếp trong máu và do thiếu máu.
- Theo y văn, vàng da xuất hiện khi bilirubin huyết thanh vượt quá 2,5 - 3 mg/dl, nhưng các nghiên cứu lâm sàng cho thấy chỉ có 70% - 80% các bác sĩ có thể nhận diện được vàng da ở người này. Độ nhạy của thăm khám tăng lên 83% khi bilirubin > 10 mg/dl và 96% khi bilirubin > 15 mg/dl.



**Hình 14.6 (a).** Vàng da lòng bàn tay (mũi tên trắng) ở người bệnh so với lòng bàn tay người bình thường.



**Hình 14.6. (b)** Da, kết mạc mắt bình thường và **(c)** vàng da, vàng kết mạc mắt.

### 3.1.4. Xuất huyết da niêm (MT 4.4)

Xuất huyết da niêm có 4 dạng cơ bản, nguyên nhân do rối loạn cầm máu ban đầu hay do rối loạn đông máu huyết tương.

❖ **Mô tả tính chất của xuất huyết da niêm:**

- Số lượng: nhiều hay đơn độc.
- Kích thước: đo bằng mm, cm.
- Màu sắc: đỏ tươi, đỏ sậm, tím, xanh, vàng, ...
- Hình dạng: hình tròn, hình dạng không điển hình.
- Bề mặt: phẳng hay gồ lên bề mặt da, có tróc vẩy, tiết dịch,...
- Vị trí: phân bố ở trên da, niêm mạc, cơ, khớp,...

❖ **Tính chất đặc trưng của xuất huyết da niêm**

- Không mất đi dưới áp lực, khám thấy rõ khi căng da hay khi dùng kính đè.
- Màu sắc thay đổi theo thời gian do quá trình thoái biến của hemoglobin.

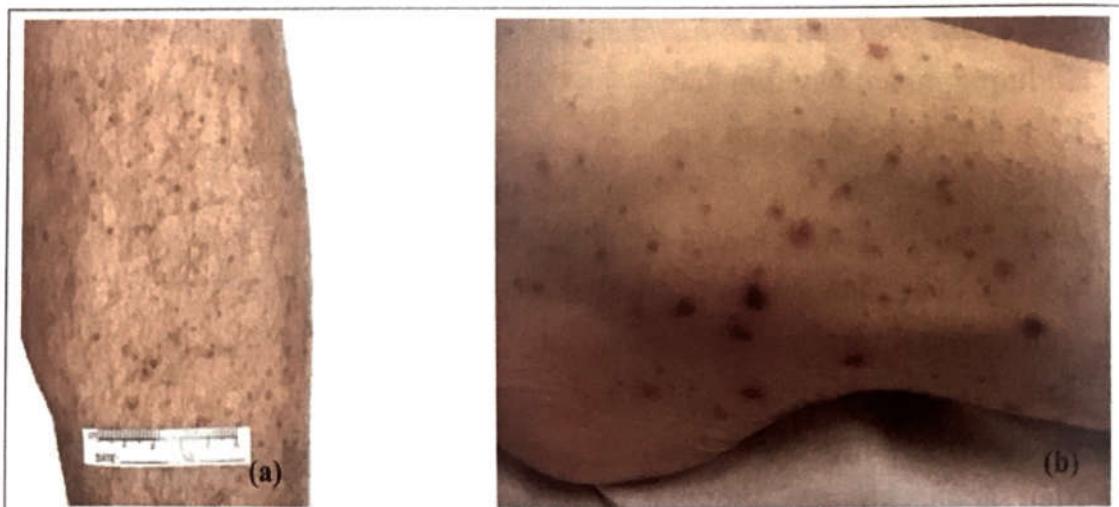
❖ **Các dạng xuất huyết da niêm**

- **Chấm xuất huyết (Petechiae)**
  - + Kích thước: 1-2mm, hình tròn, bờ đều, ban đầu có màu đỏ tươi.
  - + Nếu sờ thấy chấm xuất huyết: do tổn thương thành mạch (viêm mạch máu).
- **Đốm xuất huyết (Purpura)**
  - + Kích thước: 3mm-1cm, hình tròn, bờ đều, ban đầu có màu đỏ tươi.
- **Mảng xuất huyết (Ecchymosis)**
  - + Kích thước: > 1cm, nhiều hình dạng, giới hạn không rõ.
  - + Ban đầu có màu đỏ bầm, đỏ tía; sau đó chuyển thành màu xanh rồi màu vàng và biến mất.
- **Ô máu tụ (Hematoma)**
  - + Thường gặp ở cơ, khớp hay cơ quan nội tạng.
  - + Rất khó quan sát được màu sắc của ô máu tụ vì vị trí ô máu tụ nằm ở các cơ quan bên trong cơ thể, chỉ thấy da bên ngoài ô tụ máu có màu xanh, màu vàng.
  - + Nếu tụ máu ở cơ, khớp: có thể có triệu chứng nóng trên bề mặt da, sưng khớp, căng cơ.
  - + Nguyên nhân thường do rối loạn đông máu huyết tương.

**Các vị trí xuất huyết khác:**

- Chảy máu niêm mạc miệng, chảy máu chân răng.
- Chảy máu lỗ mũi.
- Chảy máu lỗ tai.
- Chảy máu niêm mạc đường hô hấp: ho ra máu.
- Chảy máu niêm mạc đường tiêu hóa: ói ra máu, tiêu phân đen, tiêu ra máu.
- Chảy máu niêm mạc đường tiết niệu: tiểu máu.
- Chảy máu niêm mạc đường sinh dục: rong kinh, rong huyết.

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

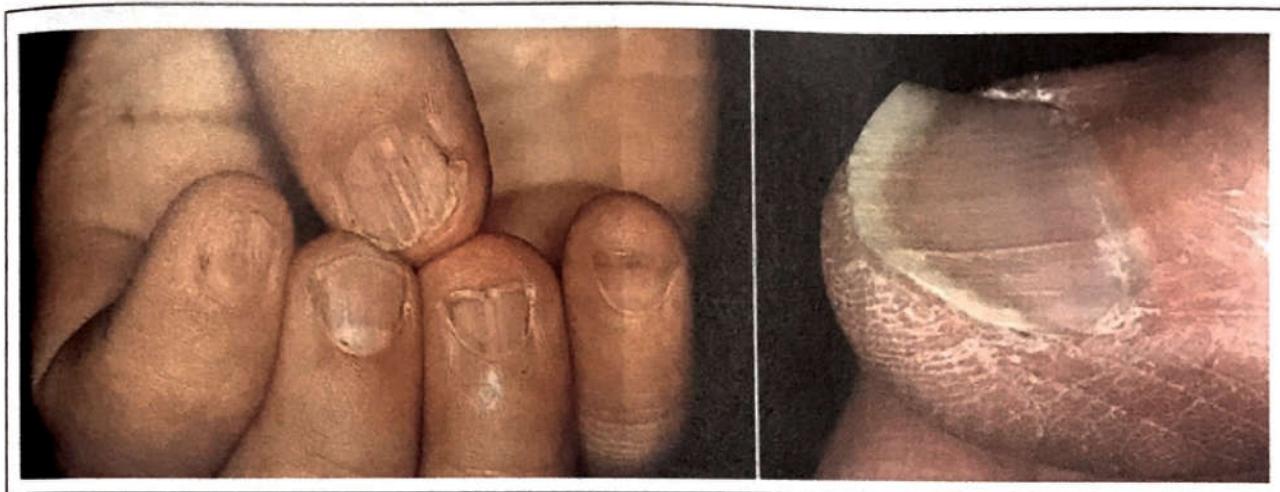


(e) Ỏ máu tụ ở khớp gối bên phải và (f) cơ bắp chân bên trái

**Hình 14.7.** Các vị trí xuất huyết (a-f)

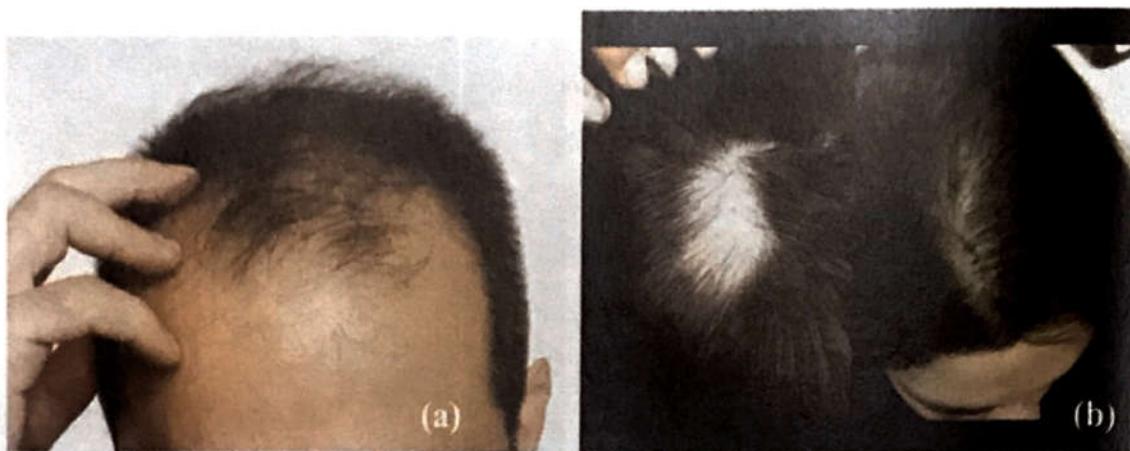
### 3.1.5. Thay đổi ở móng và tóc (MT 4.5)

- Ở bệnh nhân thiếu máu thiếu sắt, thiếu máu mạn mức độ nặng thường có biểu hiện móng koilonychia: móng mất bóng, có sọc dọc, phẳng hoặc lõm hình thia, giòn và dễ gãy.



**Hình 14.8.** Móng koilonychia ở người bệnh thiếu máu thiếu sắt

- Khám rụng tóc:
  - + Nhìn tóc rụng trên áo quần, gối, giường bệnh nhân.
  - + Khám bằng 2 nghiệm pháp kéo (*pull test*), giật tóc (*tug test*). Tóc rụng bệnh lý khi rụng hơn 100 sợi tóc mỗi ngày.
- Nghiệm pháp kéo tóc dùng để kiểm tra xem tóc rụng cả phần chân tóc hay còn chân tóc, được thực hiện bằng cách sử dụng 3 ngón cái, trỏ, giữa nắm và kéo nhẹ nhàng từng nhúm khoảng 50-60 sợi tóc.
- Nghiệm pháp giật tóc dùng để kiểm tra tính giòn, dễ gãy của tóc bằng cách nắm nhúm khoảng 50-60 sợi tóc bằng hai bàn tay và giật mạnh đoạn tóc ở giữa sợi tóc.
- Rụng tóc lan toả:
  - + Là hiện tượng rụng tóc sinh lý, xảy ra ở hơn 50% nam giới > 50 tuổi và hơn 50% nữ giới > 80 tuổi. Rụng tóc kiểu nam làm thoái biến đường chân tóc trước trán và thưa tóc vùng đỉnh châm. Rụng tóc kiểu nữ làm thưa tóc từ đỉnh đầu xuống 2 bên mà không có thoái biến đường chân tóc. Nghiệm pháp kéo tóc thường bình thường hoặc chỉ kéo ra được một vài sợi tóc.
- Ở bệnh nhân nữ trẻ, nguyên nhân thường gặp gây rụng tóc lan toả, rụng tóc bệnh lý là thiếu máu thiếu sắt, cường giáp hay nhược giáp.



Hình 14.9. Rụng tóc lan toả theo sinh lý (a) kiểu nam và (b) kiểu nữ.

## THỰC HÀNH

- Sinh viên chia nhóm và thực hiện các kỹ thuật thăm khám người bệnh chuẩn

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TIẾNG VIỆT

1. *Bài giảng Huyết học lâm sàng* (2015). Nhà Xuất Bản Y Học TP.HCM.
2. *Sinh lý học Y khoa* (2016). Nhà Xuất Bản Y Học TP.HCM.
3. *Thực tập Sinh lý học* (2017). Nhà Xuất Bản Y Học TP.HCM.

### TIẾNG ANH

1. *Guide to Physical Examination and History Taking*. 12<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer 2017: 173-215
2. *Textbook of Medical Physiology* (2011), Guyton & Hall, 12<sup>th</sup> ed, Philadelphia, USA
3. *Uptodate* 2018
4. Lynn S. Bickley. *Bate's Guide to Physical Examination and History Taking*, 12th ed. Wolters Kluwer 2017: 173-215
5. Steven McGee. *Evidenced Based Physical Diagnosis*. 3<sup>rd</sup> ed, Elsevier Saunders 2012: 63-77
6. Robert I. Handin, H. Franklin Bunn et ad. *Hematology and oncology. Priciple of internal medicine*. 11<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill 1988; 9: 1471-1541.
7. Marshall A.Lichtman, Ernest BeutlerDavid J. Weatherall. Clinical approach to the patient: History and physical examination. *Williams Hematology*. 7<sup>nd</sup> ed, McGraw-Hill 2006; 1: 3-9.
8. *Williams Hematology* (2016), 9<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill Education

**BẢNG KIỂM**

<b>STT</b>	<b>NỘI DUNG</b>	<b>CÓ</b>	<b>KHÔNG</b>
1.	Chào hỏi người bệnh, tự giới thiệu.		
2.	Sử dụng kỹ năng giao tiếp hỏi bệnh sử.		
3.	Hỏi các tiền căn của người bệnh liên quan đến bệnh lý máu.		
4.	Thực hiện đúng các kỹ thuật khám da niêm.		
5.	Thực hiện đúng các kỹ thuật khám tóc, móng.		
6.	Thực hiện đúng các kỹ thuật khám xuất huyết da niêm.		
7.	Thực hiện đúng các kỹ thuật khám vàng da.		
8.	Nhận diện và mô tả được các dấu hiệu bất thường ở người bệnh: - Da niêm. - Tóc và móng.		
9.	Thái độ ân cần tôn trọng người bệnh.		
10.	Phong cách chuyên nghiệp.		

**Ghi chú:**

# Chương XV.

## BÀI THỰC TẬP

### TẾ BÀO MÁU VÀ TẠO MÁU

TS. Trần Thị Thanh Loan

ThS. BS. Bùi Thị Thanh Tâm

Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh ĐHYD TPHCM

#### MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Nhận diện được những loại tế bào trên phết máu ngoại vi.
2. Xác định các tế bào tạo máu đầu dòng của một phết tuy xương và máu sinh thiết tuy.

#### THUẬT NGỮ

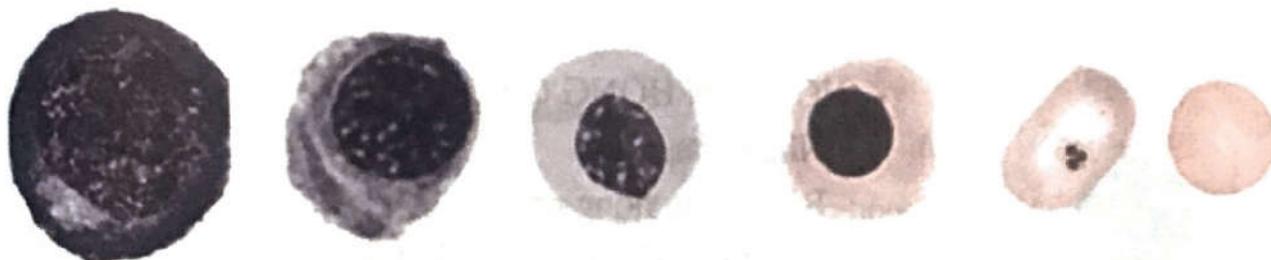
Bạch cầu đa nhân ái kiềm	Basophil
Bạch cầu đa nhân ái toan	Eosinophil
Bạch cầu đa nhân trung tính	Neutrophil
Bạch cầu đũa	Band cell
Đại bào	Megakaryocyte
Hậu tuy bào	Metamyelocyte
Hồng cầu	Erythrocyte
Hồng cầu lưỡi	Reticulocyte
Mônô bào	Monocyte
Nguyên hồng cầu	Orthochromatic erythroblast
Nguyên hồng cầu ái kiềm	Basophilic erythroblast
Nguyên hồng cầu đa sắc	Polychromatic erythroblast
Nguyên tuy bào	Myoblast
Tiền nguyên hồng cầu	Proerythroblast
Tiến trình biệt hóa dòng bạch cầu hạt	Granulopoiesis
Tiến trình biệt hóa dòng hồng cầu	Erythropoiesis
Tiền tuy bào	Promyelocyte
Tiểu cầu	Platelet
Tủy bào	Myelocyte
Nguyên bào nhân khổng lồ	Megakaryoblast

#### 1. QUÁ TRÌNH BIỆT HÓA DÒNG HỒNG CẦU

Sự biệt hóa dòng hồng cầu là quá trình nhằm đảm bảo số lượng hồng cầu trong máu ngoại vi được duy trì ổn định. Các tế bào gốc dòng hồng cầu dưới tác dụng nhiều

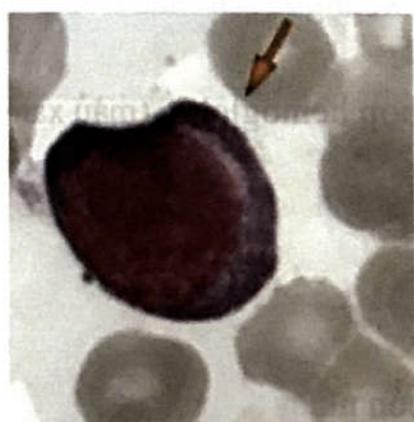
loại hormon sẽ biệt hóa và trưởng thành từ tủy xương vào máu. Quá trình biệt hóa kéo dài trong vòng 1 tuần với 6 giai đoạn chính, bắt đầu từ tiền nguyên hồng cầu đến nguyên hồng cầu ái kiềm, nguyên hồng cầu đa sắc, nguyên hồng cầu, hồng cầu lười và hồng cầu.

Hồng cầu trưởng thành có thời gian sống từ 1-120 ngày trong máu ngoại vi.



**Tiền nguyên hồng cầu**      **Nguyên hồng cầu ái kiềm**      **Nguyên hồng cầu đa sắc**      **Nguyên hồng cầu**      **Hồng cầu lười**      **Hồng cầu**

**Hình 15.1.** Quá trình biệt hóa tạo dòng hồng cầu



### TIỀN NGUYÊN HỒNG CẦU

Đây là tế bào đầu dòng trong quá trình biệt hóa dòng hồng cầu, chưa có chức năng tổng hợp hemoglobin.

- Kích thước 12-20  $\mu\text{m}$ , bào tương ái kiềm nhạt.
- Nhân to, tròn, nhiễm sắc chất đậm, nhiều hạt nhân. Các vùng sáng trong bào tương là bộ máy Golgi hoạt động mạnh.



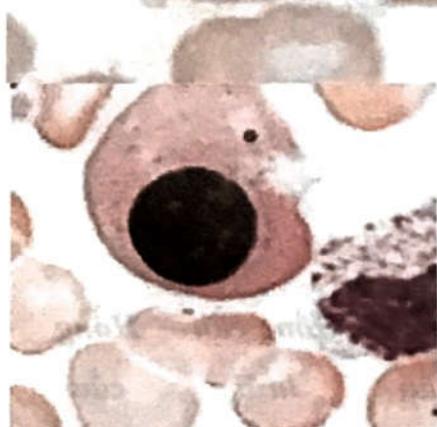
### NGUYÊN HỒNG CẦU ÁI KIỀM

- Kích thước nhỏ hơn tiền nguyên hồng cầu, do tiền nguyên hồng cầu phân bào tạo thành.
- Nhân nhỏ hơn, không có hạt nhân.
- Bào tương đậm màu hơn do tăng số lượng ribosomes chuẩn bị tổng hợp hemoglobin.



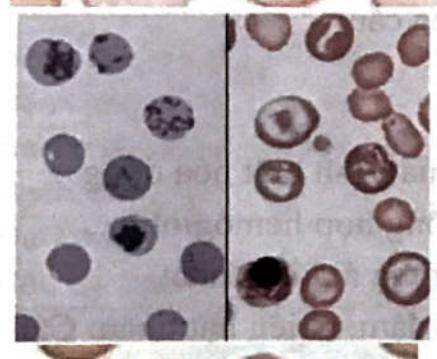
### NGUYÊN HỒNG CÀU ĐA SẮC

- Kích thước nhỏ hơn nguyên hồng cầu ái kiềm bắt đầu tổng hợp hemoglobin ngày càng nhiều làm bào tương có xu hướng ái toan hơn nên có màu xanh xám.
- Nhân ngày càng nhỏ hơn, không có hạt nhân.



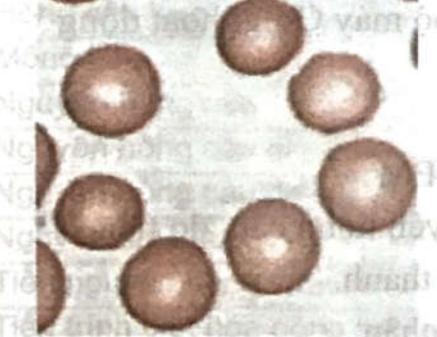
### NGUYÊN HỒNG CÀU

- Nhân vón, nhỏ
- Bào tương hồng nhạt
- Không còn khả năng phân bào



### HỒNG CÀU LƯỚI

- Hồng cầu mất nhân và đi vào xoang mạch máu trong tủy đốt của xương.
- Vẫn còn 1 ít ribosomes tổng hợp hemoglobin (màu xanh nhạt) hiện diện trong tế bào.



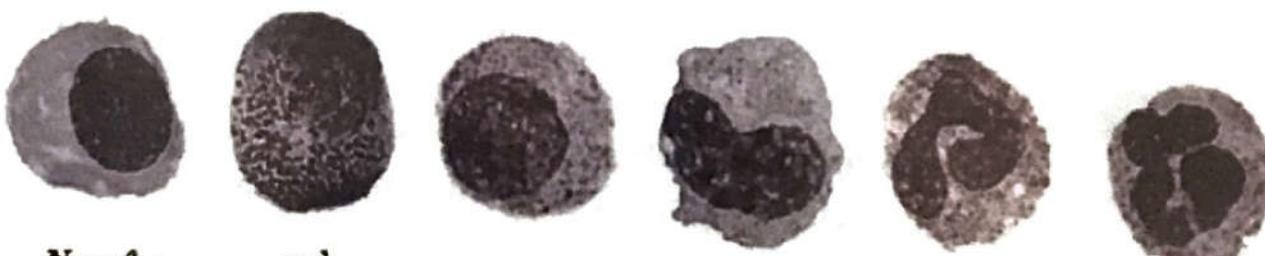
### HỒNG CÀU

- Đường kính 7-8 µm
- Ái toan, lõm hai mặt, không còn nhân
- Đời sống 120 ngày
- Bề mặt có các kháng nguyên hệ ABO, Rh...

## 2. QUÁ TRÌNH BIỆT HÓA DÒNG BẠCH CÀU HẠT

Sự biệt hóa dòng bạch cầu hạt là quá trình các tế bào bạch cầu (*Neutrophils*, *Eosinophils* và *Basophils*) biệt hóa và trưởng thành từ tủy xương vào máu ngoại vi. Quá trình này kéo dài 14-18 ngày và trải qua 6 giai đoạn chính, bắt đầu từ nguyên tủy bào đến tiền tủy bào, tủy bào, hậu tủy bào, bạch cầu đũa và bạch cầu trưởng thành. Trên phết tủy xương, ở các giai đoạn đầu không thể phân biệt các dòng tiền thân biệt hóa thành Eosinophils, Basophils hay Neutrophils dựa trên hình thái học, chỉ có thể phân biệt khi các tế bào này đã biệt hóa đến giai đoạn tủy bào, khi đó các hạt đặc trưng cho

từng loại bạch cầu bắt đầu xuất hiện. Ngoài ra, các tế bào dòng Basophils rất khó quan sát trên phết tuy xương do số lượng rất ít.



*Nguyên  
tuy bào*

*Tiền  
tuy bào*

*Tủy bào*

*Hậu  
tuy bào*

*Bạch cầu  
dưa*

*Bạch cầu  
trưởng thành*

**Hình 15.2. Quá trình biệt hóa tạo dòng hồng cầu**

### NGUYÊN TỦY BÀO

Đây là tế bào đầu dòng trong quá trình biệt hóa dòng bạch cầu hạt

- Tế bào lớn, 14-20  $\mu\text{m}$
- Tỷ lệ nhân: bào tương cao, có 3-5 hạt nhân. Bào tương ái kiềm đậm, không hạt. Trong bào tương có các vùng sáng màu chính là bộ máy Golgi đang hoạt động mạnh.

### TIỀN TỦY BÀO

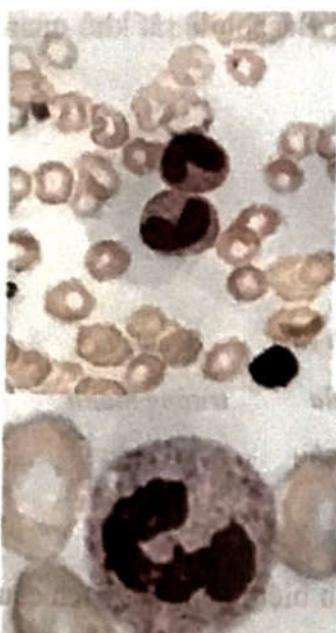
- Tế bào lớn, 15-21  $\mu\text{m}$

- Bào tương ái kiềm, có nhiều hạt azurophilic màu xanh đen trong bào tương (hạt không chuyên biệt). Đây là tế bào duy nhất sản xuất hạt azurophilic và số lượng giảm dần khi tiền tuy bào phân bào và biệt hóa thành tuy bào.

### TỦY BÀO

Đây là giai đoạn cuối cùng còn khả năng phân bào.

- Thời gian từ nguyên tuy bào biệt hóa thành tuy bào: 1 tuần
- Tế bào 16-24  $\mu\text{m}$
- Nhân lệch tâm, hình kính lồi, vón và tăng sắc hơn, không có hạt nhân.
- Số hạt azurophilic trong bào tương giảm dần.
- Tuy bào trung tính: có các hạt màu hồng-đỏ xen lẫn hạt azurophilic. Tuy bào ái toan có các hạt tương tự nhưng kích thước lớn hơn.



### HẬU TÙY BÀO

- Tế bào 12-18 µm
- Nhân bắt đầu lõm vào hình hạt đậu hay móng ngựa, bào tương trưởng thành hơn.
- Số lượng các hạt azurophilic giảm và số lượng hạt hồng-đỏ ngày càng tăng, tăng nhiều hơn ở hậu tuy bào ái toan so với hậu tuy bào trung tính.



### BẠCH CẦU ĐỦA

- Tế bào từ 9-15 µm, nhân hình chữ U
- Ở bạch cầu đũa trung tính, chỉ có hạt hồng-đỏ hiện diện (hạt chuyên biệt)



### BẠCH CẦU TRƯỞNG THÀNH

Thời gian tuy bào biệt hóa thành bạch cầu trưởng thành kéo dài 1 tuần

- Nhân dạng dây thắt, từ 2 đến nhiều thùy
- Được dự trữ trong tủy xương trước khi vào máu
- Thời gian lưu hành trong máu 8-12 giờ và tại mô liên kết từ 1-2 ngày
- Đôi với bạch cầu đa nhân ái kiềm, hình dạng nhân thường bị che khuất bởi các hạt trong bào tương.

### 3. QUÁ TRÌNH BIỆT HÓA DÒNG TIỀU CẦU

Tiêu cầu là những mảnh bào tương không nhân, có hình dĩa, có đường kính 2-4 µm, có nguồn gốc từ đại bào ở tủy xương. Trong tiêu bản, tiêu cầu thường biểu hiện dưới dạng các cụm tiêu cầu. Tiêu cầu cần kích hoạt sự đông máu, đắp kín vết thương thành mạch chống mất máu. Vòng đời tiêu cầu khoảng 10 ngày.

Tiền thân của tiêu cầu là nguyên bào nhân không lõi hay còn gọi là *nguyên đại bào* (đường kính 15-50µm) có 1 nhân duy nhất. Nguyên bào nhân không lõi bắt đầu tích lũy chất liệu di truyền nên to ra và trở thành tiền tế bào nhân không lõi (đường kính 20-80 µm) có nhân không đều và bào tương chứa hạt ura azure. Tiền tế bào nhân không lõi sẽ tạo ra tế bào nhân không lõi trưởng thành (gọi là *mẫu tiêu cầu*).

mẫu giao tử giao tinh cao độ như 16 OSD với 1.000.000  
thanh eosinophil, Basophil hay Neutrophil. Khi đó, họ nói rằng  
biết khi các tế bào này đã biệt hóa đến giai đoạn này bao,



Hình 15.3. Hình ảnh mô học tế bào máu tiểu cầu (M), và tiểu cầu (mũi tên)

## 4. TẾ BÀO MÁU

### 4.1. Hồng cầu

Ở người, hồng cầu là những tế bào không nhân, gần như không có bào quan, có dạng hình dĩa lõm 2 mặt ở giữa. Đường kính của hồng cầu bình thường là 7,2 - 8  $\mu\text{m}$ , chiều dày vùng biên là 2 - 3  $\mu\text{m}$ . Tính chất lõm 2 mặt giải thích vì sao trên phết máu ngoại vi, vùng trung tâm hồng cầu lại nhạt màu hơn vùng ngoại vi.

### 4.2. Tiểu cầu

Tiểu cầu là những mảnh tế bào không nhân, có đường kính từ 2 - 4  $\mu\text{m}$ .

### 4.3. Bạch cầu

Bạch cầu, còn gọi là tế bào máu trắng, là những tế bào di động mạnh, có trong dòng máu, bạch huyết cũng như trong mô liên kết. Bạch cầu chia thành *bạch cầu hạt* và *bạch cầu không hạt*.

Bạch cầu hạt là những tế bào có chứa nhiều hạt trong bào tương. Nếu các hạt đó nhuộm màu axit thì gọi là *bạch cầu ura axit* (ái toan), các hạt nhuộm màu bazơ thì gọi là *bạch cầu ura bazơ* (ái kiềm), các hạt không nhuộm màu axit cũng như màu bazơ thì gọi là *bạch cầu trung tính*. Bạch cầu hạt còn có thể gọi là bạch cầu nhân đa hình (*polymorphonuclear leucocyte*).

Bạch cầu không hạt gồm có lymphô bào và mono bào.

#### Tóm lại:

- Khi tế bào ngày càng trưởng thành thì kích thước tế bào và nhân càng nhỏ, ngược lại bào tương càng nhiều.

- Ở các giai đoạn đầu, không thể phân biệt các dòng tiền thân biệt hóa thành bạch cầu trung tính, bạch cầu ura bazơ hay bạch cầu ura axit dựa trên hình thái học, chỉ có thể phân biệt khi các tế bào này đã biệt hóa đến giai đoạn tủy bào.

- Tiến trình biệt hóa dòng bạch cầu hạt trải qua 6 giai đoạn, trong đó Nguyên tuy bào có nhân lớn và bào tương ít; Tiền tuy bào chế tiết các hạt azurophilic. Tuy bào bắt đầu chế tiết các hạt chuyên biệt cho 3 dòng trung tính, ái toan và ái kiềm. Hậu tuy bào đặc trưng bởi sự biến đổi nhân thành hình hạt đậu hoặc móng ngựa.

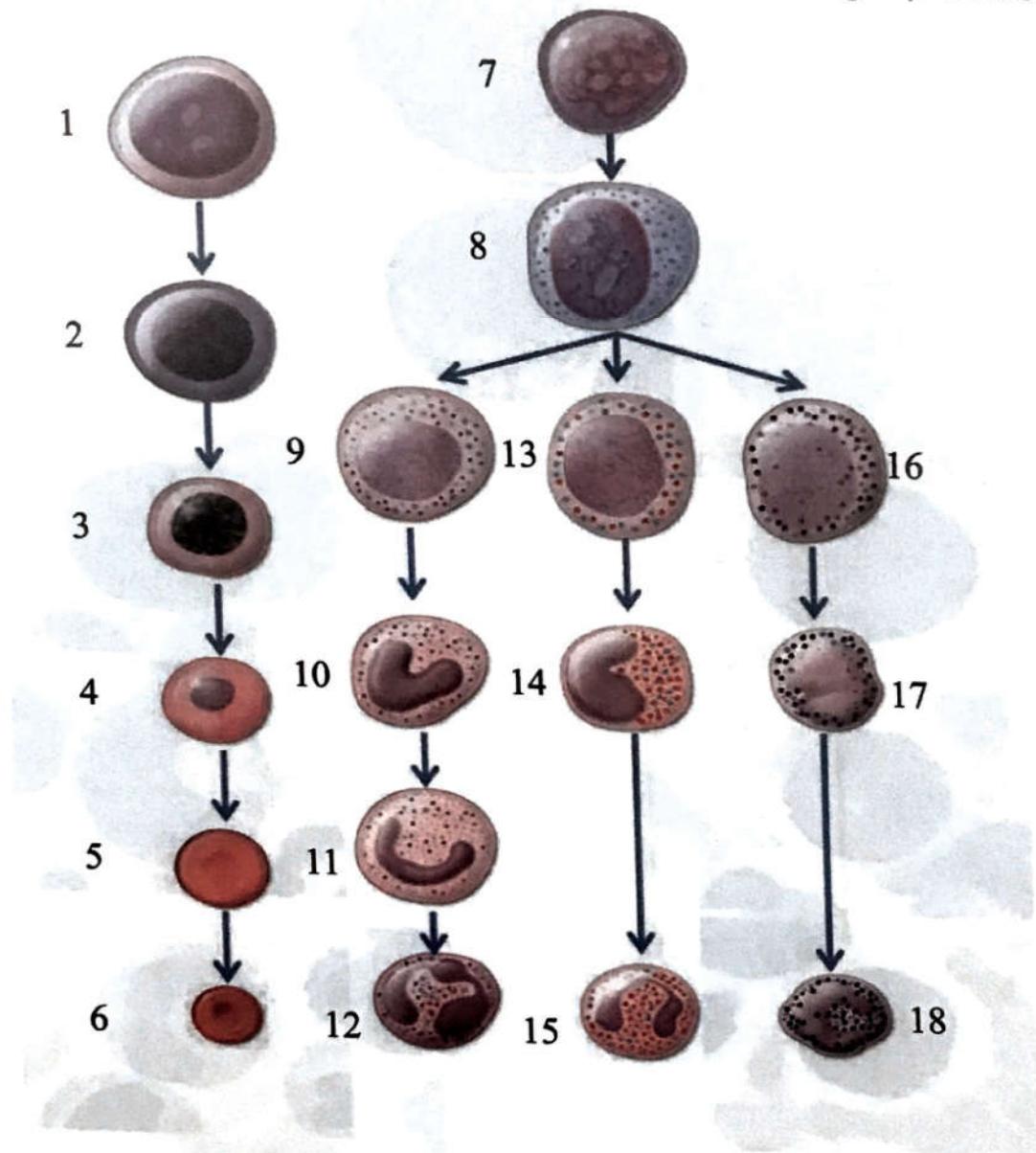
- Tiến trình biệt hóa dòng hồng cầu xảy ra tại tuy đỏ, với 6 giai đoạn từ tiền nguyên hồng cầu, nguyên hồng cầu ái toan, nguyên hồng cầu đa sắc, nguyên hồng cầu, hồng cầu lưới và hồng cầu. Khi càng trưởng thành, các tế bào dòng hồng cầu có bào tương ngày càng ái toan do chế tiết nhiều hemoglobin. Hồng cầu lưới tuy đã được phóng thích vào máu ngoại vi nhưng vẫn còn một ít ribosomes tổng hợp hemoglobin (màu xanh nhạt) hiện diện trong tế bào.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mô Học, PGS.TS Trần Công Toại, 2016, nhà xuất bản Hồng Đức
2. Histology – A text and atlas, 7th edition, 2016, pp270-312.
3. Inderbir Singh's Textbook of human histology, 7th edition, 2014, pp 145-158.
4. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 13th edition, 2013, pp 234-249.
5. Ross Histology text and atlas, 6th edition, 2011, pp 268-309.
6. Wheater's functional histology - A text and colour atlas, 6th edition, 2013, pp46-64

## CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Câu 1. Quan sát hình dạng các tế bào dưới đây và cho biết tên từng loại tế bào:

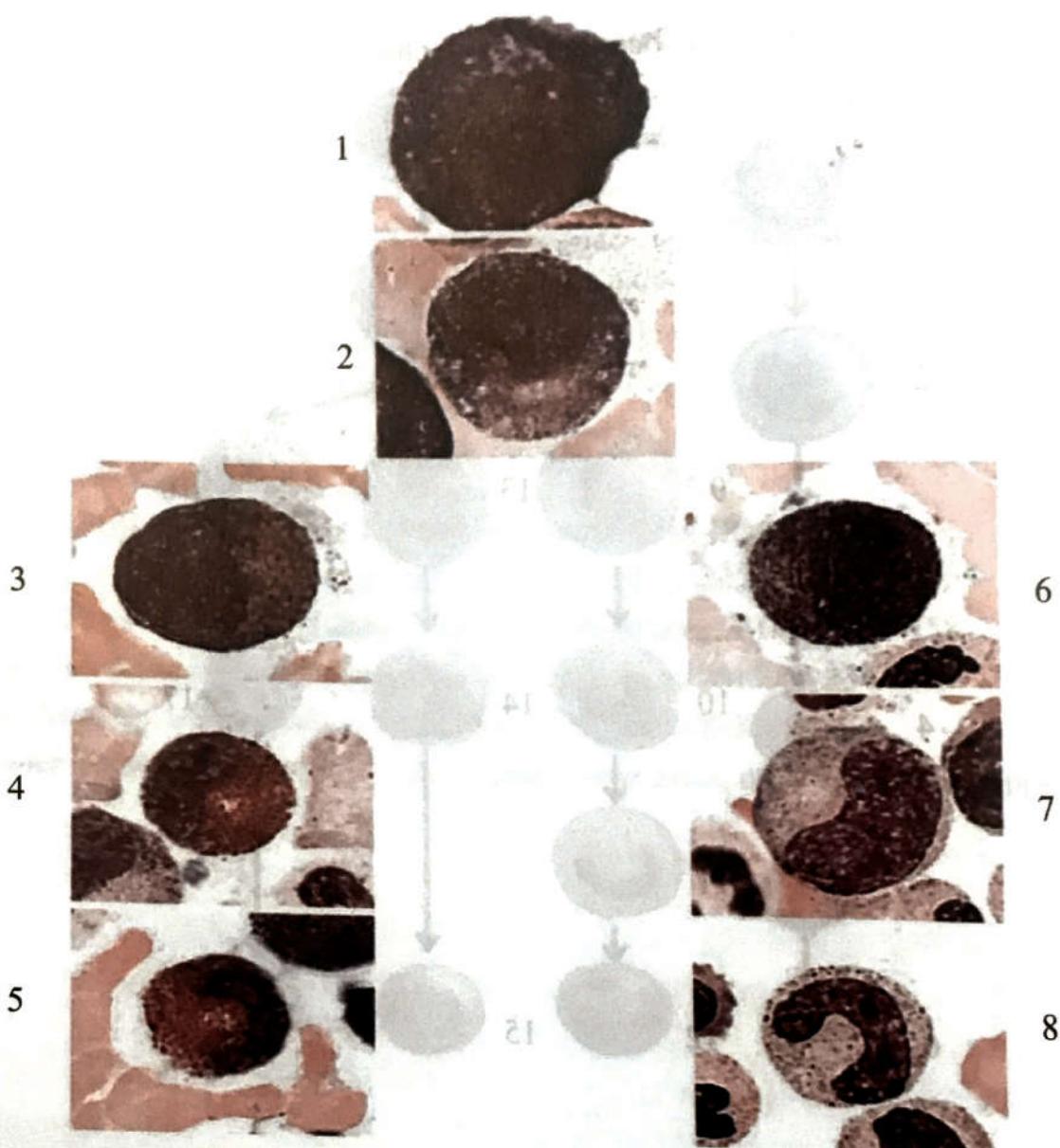


Trả lời:

- |          |           |
|----------|-----------|
| (1)..... | (10)..... |
| (2)..... | (11)..... |
| (3)..... | (12)..... |
| (4)..... | (13)..... |
| (5)..... | (14)..... |
| (6)..... | (15)..... |
| (7)..... | (16)..... |
| (8)..... | (17)..... |
| (9)..... | (18)..... |

## HUYẾT HỌC CƠ SỞ

Câu 2. Quan sát hình dạng các tế bào dưới đây và cho biết tên từng loại tế bào:



Trả lời:

- |          |      |          |
|----------|------|----------|
| (1)..... | (01) | .....(1) |
| (2)..... | (11) | .....(2) |
| (3)..... | (21) | .....(3) |
| (4)..... | (31) | .....(4) |
| .....    | (41) | .....(5) |
| .....    | (51) | .....(6) |
| .....    | (61) | .....(7) |
| .....    | (71) | .....(8) |
| .....    | (81) | .....(9) |

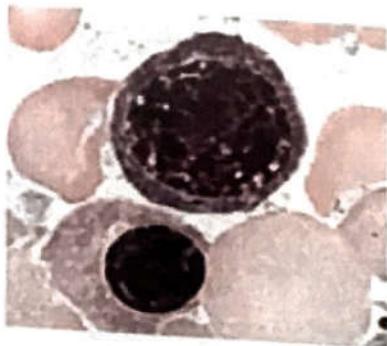
## Bài thực tập tế bào máu và tạo máu

Câu 3. Quan sát hình dạng các tế bào dưới đây và cho biết tên từng loại tế bào:

1



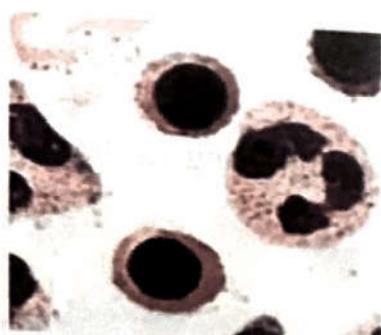
2



3



4



5

Trả lời:

- (1).....
- (2).....
- (3).....
- (4).....
- (5).....