

Biến đổi tế bào máu và tủy xương ở bệnh nhân suy thận mạn tính

*Nghiêm Thị Minh Châu**; *Nguyễn Minh Hiếu***

TÓM TẮT

Nghiên cứu tế bào máu và tủy x-ơng của 40 bệnh nhân (BN) suy thận mạn (STM) tính, 18 - 60 tuổi, cho thấy:

- Thời gian mắc bệnh suy thận dài ($36,8 \pm 12,4$ tháng); 67,5% giảm protein và albumin trong máu. Thiếu máu th-ờng gặp ở giai đoạn 2 trở lên, chủ yếu là thiếu máu mức độ trung bình và nặng (77,5%) và có tính chất đẳng sắc (67,5%); 15% BN bị giảm sức bền hồng cầu. Ch- a thấy có biến đổi rõ rệt dòng bạch cầu và tiểu cầu.

- Tủy đồ: tủy x-ơng của BN đáp ứng không tốt với tình trạng thiếu máu, biểu hiện không có hiện tượng tăng sinh bù đắp tế bào tủy (62,5% có số l-ợng tế bào ở mức bình th-ờng và 37,5% bị giảm).

- Mô bệnh học tủy x-ơng: 14/40 BN giảm số l-ợng tế bào tạo máu trong hốc tủy và tăng sinh tổ chức mỡ, 4 BN có biểu hiện xơ tủy.

* Từ khóa: Suy thận mạn; Thiếu máu; Tế bào máu; Tủy x-ơng.

The changes of blood cells and bone marrow in chronic renal failure patients

SUMMARY

Studying the blood cell and bone marrow of 40 chronic renal failure patients from 18 to 60 of old ages, the results showed that:

- The renal failure process of patients was during long-term (36.8 ± 12.4 months); and 67.5% had decreasing amount of protein and albumin in the blood. The anemia usually was seen after second stage of disease, at severe and average levels, in the majority of cases (77.5%) with characteristically normocytic and normochromic (67.5%). 15% of cases had increasing of the red blood cell destruction due to osmotic pressure. The white blood cell and platelet lines were normal.

- The poor response of the bone marrow to anemia in patients: no case increasing of hemopoiesis cells; the marrow cellularity was normal in 62.5% of patients and was decreased in 37.5% of cases.

- In the bone marrow biopsy specimens of 40 patients, 14 cases had hypocellularity at marrow pools and the fat tissue for replacement, 4 cases had a signs of myelofibrosis.

** Key words: Chronic renal failure; Anemia; Blood cell; Bone marrow.*

* Bệnh viện 103

** Cục Quân y

Phản biện khoa học: PGS. TS. Hoàng Trung Vinh

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu là hội chứng th-ờng gặp trong STM. Nguyên nhân chủ yếu, quan

trọng nhất là do thận sản sinh không đủ erythropoietin (EPO) để kích thích tủy x-ơng sinh sản và biệt hóa dòng hồng cầu. Trong lâm sàng, erythropoietin ng-ời tái tổ hợp (rHu-EPO) có tác dụng giống EPO nội sinh. Tuy nhiên, trong thực tế lâm sàng, nhiều BN STM đ-ợc điều trị bằng rHu-EPO kết hợp đạm, vitamin, sắt... nh-ng tình trạng thiếu máu kém, thậm chí không cải thiện và vẫn phải th-ờng xuyên truyền máu.

Để góp phần trả lời câu hỏi: ngoài EPO và một số yếu tố ngoài tủy tham gia vào quá trình tạo tế bào hồng cầu, vai trò của tủy x-ơng ở những tr-ờng hợp này nh- thế nào? đề tài đ-ợc tiến hành nhằm: *Rút ra những đặc điểm huyết đồ, tủy đồ và hình ảnh mô bệnh học tủy x-ơng của BN STM.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

40 BN STM, từ 18 - ≤ 60 tuổi, có biểu hiện thiếu máu, điều trị ở Bệnh viện 103 từ tháng 10 - 2008 đến 4 - 2009.

* *Tiêu chuẩn chọn:*

BN đ-ợc chẩn đoán xác định STM theo tiêu chuẩn chẩn đoán STM của Nguyễn Văn Xang, đủ các tiêu chuẩn:

- Không mắc bệnh lý gây thiếu máu cấp tính, mạn tính kết hợp.
- Không mắc bệnh lý tại tủy x-ơng hoặc di căn tủy x-ơng.
- Tiền sử không dùng thuốc có ảnh h-ởng đến chức năng tạo máu của tủy x-ơng trong 6 tháng tr-ớc khi tham gia nghiên cứu.
- Đã điều trị rHu-EPO kết hợp đạm, vitamin, sắt, tình trạng thiếu máu cải thiện kém.
- BN tự nguyện tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN không đủ tiêu chuẩn chọn.
- BN nữ có thai.
- BN có chống chỉ định với kỹ thuật chọc tủy và sinh thiết tủy x-ơng.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Ph-ơng pháp nghiên cứu: mô tả, cắt ngang, hồi cứu.
- Các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu:
 - + Khám lâm sàng toàn diện.
 - + Xét nghiệm chẩn đoán STM.
 - + Huyết đồ, sức bền hồng cầu.
 - + Tủy đồ: tất cả BN đều đ-ợc làm tủy đồ ở vị trí gai chậu sau phải, tiêu bản tủy đ-ợc nhuộm Giemsa, xác định công thức tủy trên kính hiển vi quang học độ phóng đại 40 lần và 100 lần.

+ Mô bệnh học tủy: tất cả BN đều đ-ợc sinh thiết tủy x-ơng ở vị trí gai chậu sau trái, tiêu bản mô bệnh tủy x-ơng đ-ợc nhuộm HE. Đọc tiêu bản trên kính hiển vi quang học độ phóng đại 40 lần và 100 lần.

* *Tiêu chuẩn xác định tính chất thiếu máu:*

- Tính chất thiếu máu xác định dựa trên tính các chỉ số hồng cầu:
 - + MCV: thể tích trung bình hồng cầu: $MCV = [\text{hematocrit (H)}] / \text{số l-ợng hồng cầu (T)} \times 10^3$ (femtolif), bình th-ờng $MCV = 90 \pm 5$ (femtolif).
 - + MCH: l-ợng huyết sắc tố trung bình hồng cầu: $MCH = [\text{huyết sắc tố (g)}] / \text{số l-ợng hồng cầu (T)}$ (picrogam), bình th-ờng $MCH = 30 \pm 3$ (picrogam).
 - + MCHC: nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu. $MCHC = [\text{huyết sắc tố (g)}] /$

hematocrit (H)] (g/l), bình th- ờng MCHC = 290 - 360g/l.

- Cách đánh giá:

+ Thiếu máu máu đ- ỏ sắc: cả 3 chỉ số trên bình th- ờng.

+ Thiếu máu nh- ọc sắc: cả 3 chỉ số trên giảm.

+ Thiếu máu - u sắc: MCH, MCV tăng, MCHC bình th- ờng.

* *Xử lý số liệu:* bằng ph- ơng pháp thống kê y học.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Một số đặc điểm của đối t- ợng nghiên cứu.

ĐẶC ĐIỂM	NAM (n = 21) ($\bar{X} \pm SD$)	NỮ (n = 19) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Tuổi trung bình (năm)	41,6 ± 18,3	40,2 ± 17,5	> 0,05
	43,9 ± 16,5 (n = 40)		
Thời gian phát hiện bệnh trung bình (tháng)	34,5 ± 10,8	37,4 ± 14,6	> 0,05
	36,8 ± 12,4 (n = 40)		
Thời gian trung bình sử dụng rHu-EPO (tháng)	16,7 ± 1,5	17,6 ± 3,8	> 0,05
	17,3 ± 1,5 (n = 40)		

Đối t- ợng nghiên cứu có tuổi trung bình 43,9 (SD:16,5), thấp nhất 18 tuổi, cao nhất 60 tuổi. Đây là nhóm tuổi có chức năng tuỷ x- ơng ít bị ảnh h- ờng nhiều, nh- yếu tố lão hoá do tuổi [3, 6, 7, 8]. Tuổi trung bình của nam và nữ, tỷ lệ nữ/nam trong các đối t- ợng nghiên cứu t- ợng đ- ơng, nên đặc điểm giới tính ít ảnh h- ờng đến phân loại thiếu máu. Thời gian dùng rHu-EPO trung bình 17,3 tháng, SD: 1,5), dài hơn thời gian cần thiết để xác định bệnh đáp ứng chậm với điều trị

Bảng 2: Tỷ lệ BN dựa theo mức độ các chỉ số xét nghiệm.

erythropoietin. Theo tiêu chuẩn của WHO, thời gian để xác định đáp ứng của BN với rHu-EPO là 12 tháng [2]; thời gian dùng rHu-EPO ở nam và nữ t- ợng đ- ơng.

Những phân tích trên gián tiếp cho thấy sự đáp ứng với yếu tố kích thích tạo máu - erythropoietin tái tổ hợp của tuỷ x- ơng không tốt.

* *Phân chia BN theo giai đoạn của STM:* giai đoạn 1: 0 BN; giai đoạn 2: 5 BN (12,5%); giai đoạn 3a: 16 BN (40%); giai đoạn 3b: 18 BN (45%); giai đoạn 4: 1 BN (2,5%).

Theo Nguyễn Văn Xang (2001), thiếu máu th- ờng thấy ở BN suy thận từ giai đoạn 2 [4]. Tại Mỹ, một nghiên cứu khảo sát trên 15.000 ng- ời đã cho kết luận về mối liên hệ giữa chức năng lọc cầu thận (GFR) và tỷ lệ bị thiếu máu: nhóm có GFR là 60 ml/phút/1,73 m² (diện tích cơ thể) gặp 1% BN có thiếu máu; nhóm có GFR là 30 ml/ phút/1,73 m², tỷ lệ trên là 9%; khi GFR là 15 ml/phút/1,73 m², gặp 33% ở nam và 67% ở nữ có thiếu máu [9].

Trong các đối t- ợng nghiên cứu, gặp nhiều BN STM giai đoạn 3 (a và b) (85%), không có BN nào suy thận ở giai đoạn 1. Với số đối t- ợng ít, nghiên cứu trong thời gian ngắn, số liệu này ch- a phản ánh đúng tỷ lệ mắc bệnh theo giai đoạn của BN suy thận. Với các tiêu chuẩn lựa chọn đối t- ợng nghiên cứu, tỷ lệ giai đoạn bệnh phù hợp vì: BN suy thận giai đoạn 4 th- ờng có nhiều rối loạn, thiếu máu nặng, có thể phải truyền máu, lọc máu hoặc có biến chứng nặng, th- ờng không đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn hoặc không có chỉ định làm tuỷ đ- ờ và sinh thiết tuỷ. BN suy thận giai đoạn 1 th- ờng ít bị thiếu máu, nên ch- a có chỉ định dùng rHu-EPO.

CHỈ TIÊU	TĂNG		GIẢM		BÌNH THƯỜNG	
	n	%	n	%	n	%
Protid toàn phần	0	0	27	67,5	13	32,5
Albumin	0	0	27	67,5	13	32,5
Bilirubin toàn phần	2	5	0	0	38	95
Bilirubin gián tiếp	2	5	0	0	38	95
Canxi toàn phần	0	0	4	10	36	90
Fe huyết thanh	0	0	10	25	30	75

27 BN (67,5%) có giảm protid và albumin máu, 10 BN (25%) giảm Fe huyết thanh. Kết quả xét nghiệm phù hợp với giai đoạn bệnh của BN nghiên cứu (100% BN suy thận giai đoạn 2 trở lên). Tình trạng giảm protid và sắt huyết thanh có thể góp phần gây thiếu máu với tính chất nh- ợc sắc ở BN STM.

Bảng 3: Đặc điểm thiếu máu của đối tượng nghiên cứu.

ĐẶC ĐIỂM		NAM (n = 21)		NỮ (n = 19)		TỔNG (n = 40)	
		n	%	n	%	n	%
Mức độ thiếu máu	Nặng	5	23,8	4	21,05	9	22,5
	Trung bình	11	52,4	11	57,9	22	55
	Nhẹ	5	23,8	4	21,05	9	22,5
Tính chất thiếu máu	Đẳng sắc	18	85,7	9	47,4	27	67,5
	Nh- ợc sắc	3	14,3	10	52,6	13	32,5
	Ưu sắc	0	0	0	0	0	0
Hình thái hồng cầu	Nhỏ, nh- ợc sắc	13 (32,5%)					
	Bình thường	27 (67,5%)					
Sức bền hồng cầu	Tăng					0	0
	Giảm					6	15
	Bình thường					34	85

31/40 BN (77,5%) bị thiếu máu mức độ nặng và trung bình; 67,5% thiếu máu đẳng sắc, kích thước hồng cầu bình thường và chỉ có 32,5% thiếu máu nh- ợc sắc với hồng cầu kích thước nhỏ, nh- ợc sắc; 85% có sức bền hồng cầu bình thường.

Thiếu máu nh- ợc sắc liên quan đến thiếu dinh d- ỡng, thiếu sắt, thiếu protein hoặc do chảy máu rỉ rả; thiếu máu đẳng sắc th- ờng gặp do chảy máu cấp, tan máu hoặc do suy giảm tạo máu tại tuỷ x- ơng [1, 6, 8]. Thiếu máu ở BN STM tính có thể do thiếu albumin, do tăng urê làm tan vỡ hồng cầu, do giảm sinh erythropoietin dẫn đến giảm sinh sản và biệt hóa dòng hồng cầu tại tuỷ x- ơng [5, 9, 10]... BN nghiên cứu đ- ợc điều trị phối hợp các thuốc với rHu-EPO theo đúng phác đồ, nh- ng tình trạng thiếu máu không giảm, vẫn có tỷ lệ cao bị thiếu máu đẳng sắc mức độ vừa và nặng, có thể cơ chế sinh thiếu máu còn do rối loạn chức năng tạo máu của tuỷ x- ơng.

Bảng 4: Số l- ợng bạch cầu và tiểu cầu.

ĐẶC ĐIỂM		NAM (n = 21)		NỮ (n = 19)		TỔNG (n = 40)	
		n	%	n	%	n	%
Bạch cầu	Tăng (< 20 G/l)	3	14,3	4	21	7	17,5
	Giảm	1	4,8	1	5,3	2	5
	Bình th- ờng	17	80,9	14	73,7	31	77,5
	Hình thái tế bào	Bình th- ờng					
Tiểu cầu	Tăng	0	0	0	0	0	0
	Giảm	2	9,5	2	10,5	4	10
	Bình th- ờng	19	90,5	17	89,5	36	90
	Hình thái tế bào	Bình th- ờng					

77,5% BN có số l- ợng bạch cầu bình th- ờng, chỉ có 2 BN (5%) giảm bạch cầu, 7 BN (17,5%) tăng nhẹ và số l- ợng < 20 G/l; 100% có hình thái bạch cầu bình th- ờng. Đối với dòng tiểu cầu: 90% BN có số l- ợng bình th- ờng, 4 BN có tiểu cầu bị giảm (40 - 60 G/l) và không tr- ờng hợp nào có bất th- ờng về hình thái.

Bảng 5: Đặc điểm tuỷ đồ của 40 đối t- ợng nghiên cứu.

ĐẶC ĐIỂM TỤY ĐỒ	TĂNG		GIẢM		BÌNH TH- ỜNG	
	n	%	n	%	n	%
Số l- ợng tế bào tuỷ x- ơng	0	0	15	37,5	25	62,5
Dòng nguyên hồng cầu	0	0	17	42,5	23	57,5
Dòng bạch cầu hạt	0	0	2	5	38	95
Dòng bạch cầu đơn nhân	7	17,5	0	0	33	82,5
Dòng mẫu tiểu cầu	0	0	4	10	36	90

17/40 BN (37,5%) giảm số l- ợng tế bào tủy x- ợng và 42,5% giảm sinh dòng hồng cầu; không tr- ờng hợp nào tăng sinh số l- ợng tế bào tủy và dòng hồng cầu. 17,5% BN tăng dòng bạch cầu đơn nhân. Nh- vậy, mặc dù đ- ợc điều trị phối hợp các thuốc chữa thiếu máu với rHu-EPO theo đúng phác đồ, nh- ng nhiều BN suy thận bị thiếu máu với số l- ợng tế bào tủy và tỷ lệ dòng nguyên hồng cầu trong tủy không tăng cho thấy chức năng tạo máu (chủ yếu là dòng hồng cầu) ở những BN này bị suy giảm, không đáp ứng với tác dụng của rHu-EPO.

* *Kết quả sinh thiết tủy x- ợng của 37 đối t- ợng nghiên cứu:* tủy x- ợng bình th- ờng: 23 BN (62,16%); tủy x- ợng có bất th- ờng: 14 BN (37,84%); giảm số l- ợng tế bào có nhân tại hốc tủy: 10/37 BN (27,02%); tủy vàng chiếm - u thế: 10 BN (27,02%); tủy x- ợng có các dải xơ: 4 BN (10, 82%). Theo Emmanuel N.D và Stephen T.S. (2003), đó là biểu hiện sớm của tình trạng suy và xơ hoá tủy x- ợng [7]; 14/17 BN giảm sinh dòng nguyên hồng trên xét nghiệm tủy đồ có hình ảnh sinh thiết tủy x- ợng hoàn toàn phù hợp với kết quả tủy đồ. Những biểu hiện trên cho thấy, tủy x- ợng của một số BN STM bị thiếu máu và không đáp ứng với điều trị rHu-EPO, đã có tình trạng tổn th- ợng và suy giảm chức năng tạo dòng hồng cầu, một số có biểu hiện tình trạng xơ hoá tủy.

Bảng 6: Đánh giá sự phát triển dòng nguyên hồng cầu ở 17 BN giảm tuyệt đối số l- ợng dòng hồng cầu trong tủy x- ợng.

GIẢI ĐOẠN PHÁT TRIỂN DÒNG HỒNG CẦU TRONG TỦY X- ỢNG	TĂNG	GIẢM	BÌNH TH- ỜNG
Tiền nguyên hồng cầu	0	17	0
Nguyên hồng cầu ái kiềm	0	17	0
Nguyên hồng cầu đa sắc	0	17	0
Nguyên hồng cầu ái toan	0	17	0
Tỷ lệ hồng cầu l- ới	0	17	0

Cả 17 BN tủy x- ợng có dòng nguyên hồng cầu bị giảm sinh, nh- ng không bị mất cân đối ở các giai đoạn phát triển; 14/17 BN có tỷ lệ hồng cầu l- ới trong tủy x- ợng giảm. Theo Nguyễn Thị Minh An (2006), trong tr- ờng hợp thiếu máu, giảm hồng cầu và huyết sắc tố ở máu ngoại vi, mà hồng cầu l- ới trong máu và trong tủy x- ợng không tăng, chứng tỏ chức năng tạo hồng cầu của tủy x- ợng bị suy giảm [1].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 40 BN STM tính, 18 - 60 tuổi, có thiếu máu, đ- ợc sử dụng erythropoietin tái tổ hợp với thời gian mắc bệnh trung bình $26,8 \pm 12,4$ tháng, cho thấy:

- Huyết đồ: dòng hồng cầu: biểu hiện thiếu máu mức độ trung bình và nặng: 7,5%; thiếu máu đẳng sắc: 67,5%; 15% giảm sức bền hồng cầu. Dòng bạch cầu và tiểu cầu ch- a thấy biến đổi.

- Tủy đồ: tủy x-ơng của BN nghiên cứu đáp ứng không tốt với tình trạng thiếu máu, biểu hiện không có hiện tượng tăng sinh bù đắp tế bào tủy (62,5% có số lượng tế bào ở mức bình thường và 37,5% bị giảm).

- Mô bệnh học tủy x-ơng: 14/40 BN giảm số lượng tế bào tạo máu trong hốc tủy và tăng sinh tổ chức mỡ, 4 BN có biểu hiện xơ tủy. Tuy nhiên, quá trình trưởng thành và hình thái dòng hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu trong tủy x-ơng không có biến đổi rõ rệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Minh An. Bài giảng huyết học và truyền máu sau đại học. NXB Y học. Hà Nội. 2006, tr.182-189.
2. Tào Duy Cần. Cách sử dụng thuốc đặc chế. NXB Y học. Hà Nội. 2002.
3. Đỗ Trung Phấn. Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng. NXB Y học. Hà Nội. 2005.
4. Nguyễn Văn Xang. Một số chuyên đề chẩn đoán, điều trị bệnh thận. Tài liệu bổ túc cho bác sỹ nội khoa. Hà Nội. 1997, tr.36-44.
5. Brenner B.M. Chronic renal failure. Harrison's Principle of Medicine. 14thed. 1998, pp.1140-1184.
6. Griffin P.R, Neal S.Y. Bethesda Handbook of Clinical Hematology. Wolters kluwer. Philadelphia - New York - London - Tokyo. 2010, 2nded, pp.62-79.
7. Emmanuel N.D, Stephen T.S. Erythropoiesis, Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Lippincot Williams and Wilkins Publishers, NewYork, Part II, Sec.2. 2003, pp.99-105.
8. Jaime.C, Allan.J.E. Anemia of chronic failure. William's Hematology, Chapter 42, 5th ed, NewYork. 1995, pp.456-462.
9. KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2006, 47, Suppl 3, pp.1-146.
10. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, et al. [Guidelines for the management of chronic kidney disease](#). CMAJ. 2008, 179 (11), pp.1154-1162.