

Nghiên cứu sự thay đổi hình thái hồng cầu ở bệnh nhân xơ gan

Change of red cell morphology in patients with cirrhosis

Dương Quang Huy*, Nguyễn Đức Chung**,
Nguyễn Thị Hiền Hạnh*

*Bệnh viện Quân y 103,

**Bệnh viện Quân y 105

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi hình thái hồng cầu trên tiêu bản máu ngoại vi và mối liên quan với mức độ suy gan ở bệnh nhân xơ gan. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang 70 bệnh nhân xơ gan tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103. Đánh giá sự thay đổi hình thái hồng cầu sang dạng hồng cầu gai bằng cách quan sát trực tiếp tiêu bản máu ngoại vi trên kính hiển vi quang học độ phóng đại 100x. **Kết quả:** Tỷ lệ xuất hiện hồng cầu gai trong máu ngoại vi ở bệnh nhân xơ gan là 44,3%. Sự xuất hiện hồng cầu gai trong máu ngoại vi có liên quan đến tiến triển nặng của bệnh gan thể hiện thông qua điểm Child-Pugh cao hơn ($9,4 \pm 2,2$ so với $8,0 \pm 1,9$, $p=0,006$) và tỷ lệ xuất hiện cao hơn rõ ở nhóm xơ gan Child-Pugh C so với xơ gan Child-Pugh B và A (70,8% so với 31,4% và 23,7%, theo thứ tự, $p<0,05$). **Kết luận:** Hồng cầu gai xuất hiện khá phổ biến ở bệnh nhân xơ gan và sự xuất hiện có liên quan đến tình trạng suy chức năng gan.

Từ khóa: Hồng cầu gai, hình thái hồng cầu, xơ gan.

Summary

Objective: To evaluate the change of red cell morphology in peripheral blood in cirrhotic patients and its relationship with liver dysfunction. **Subject and method:** Prospective, cross-sectional descriptive study carried out on 70 patients with cirrhosis in Digestive Department of 103 Military Hospital. The determination of presence of spur cell on peripheral blood smear at $\times 100$ magnification under oil immersion. **Result:** Prevalence of spur cell on peripheral blood smear in cirrhotic patients was 44.3%. Patients with spur cells had more advanced liver disease higher Child-Pugh score (9.4 ± 2.2 vs 8.0 ± 1.9 , $p=0.006$) and higher prevalence in Child-Pugh C cirrhosis compared with Child-Pugh B/A cirrhosis (70.8% vs 31.4% and 23.7%, respectively, $p<0.05$). **Conclusion:** The presence of spur cell was quite common in patients with cirrhosis and had the correlation with liver dysfunction.

Keywords: Acanthocyte, red cell morphology, cirrhosis.

Ngày nhận bài: 04/12/2018, ngày chấp nhận đăng: 13/12/2018

Người phản hồi: Dương Quang Huy, Email: huyduonghvqy@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

1. Đặt vấn đề

Xơ gan là bệnh lý khá phổ biến ở nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó có Việt Nam, nguyên nhân chủ yếu do nhiễm virus viêm gan B, C và lạm dụng rượu. Hiện bệnh đang có xu hướng gia tăng do tỷ lệ người nhiễm virus viêm gan còn rất cao cùng với tình trạng sử dụng quá mức rượu, bia [1].

Xơ gan tiến triển theo 2 giai đoạn, từ giai đoạn còn bù thường không có triệu chứng lâm sàng rõ rệt đến giai đoạn mất bù với nhiều biến chứng của hội chứng suy gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TALTM) như giãn vỡ tĩnh mạch thực quản, bệnh não gan, hội chứng gan thận, hội chứng gan phổi... Đặc biệt, có tới 70% bệnh nhân xơ gan có tình trạng thiếu máu (giảm nồng độ hemoglobin trong máu) với cơ chế sinh lý bệnh khá phức tạp và liên quan đến nhiều yếu tố như suy giảm khả năng tạo hồng cầu (HC) do tủy xương bị ức chế, tăng bắt giữ HC bởi lách to do tăng áp lực tĩnh mạch cửa cũng như tăng tiêu hủy HC và mất máu [6]. Trong những năm gần đây, nhiều nhà khoa học còn nhận thấy ở bệnh nhân xơ gan có một tỷ lệ HC bất thường về mặt hình thái với kích thước lớn hơn và trên bề mặt nhô ra các gai nhọn (HC gai – *acanthocytes* hay *spur cell*) [3], [4], [5]. Những HC gai này sẽ bị lách giữ lại, tiêu hủy và dẫn đến thiếu máu HC gai (*spur cell anemia* - SCA). Xuất hiện HC gai trong máu ngoại vi và thiếu máu HC gai đã được nhiều tác giả chứng minh là một trong các yếu tố tiên lượng kém về khả năng sống thêm của bệnh nhân xơ gan [2], [4].

Ở Việt Nam, hiện nay, chưa có nghiên cứu đánh giá sự thay đổi hình thái HC sang dạng HC gai ở bệnh nhân xơ gan. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Xác định tỷ lệ xuất hiện hồng cầu gai trong máu ngoại vi và mối liên quan với mức độ suy chức năng gan ở bệnh nhân xơ gan.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 70 bệnh nhân (BN) xơ gan được điều trị tại Khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện

Quân y 103 từ tháng 9 năm 2017 đến tháng 4 năm 2018.

Chẩn đoán xơ gan khi lâm sàng và xét nghiệm có đủ các hội chứng: Suy chức năng gan, TALTM và thay đổi hình thái gan.

Không đưa vào nghiên cứu các BN xơ gan đang có biến chứng chảy máu tiêu hóa, nhiễm khuẩn, hội chứng gan thận, ung thư biểu mô tế bào gan..., bệnh nhân có bệnh lý đi kèm gây thiếu máu, bệnh nhân đã được truyền máu...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Tất cả BN chọn vào nghiên cứu được khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết để xác định hội chứng suy chức năng gan (Albumin huyết tương, bilirubin toàn phần huyết tương, chỉ số INR) và TALTM (cổ trướng, lách to, tuần hoàn bàng hệ).

Phân loại mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh (1973).

Xác định sự thay đổi hình thái HC (HC gai): Tiến hành tại Khoa Huyết học - Bệnh viện Quân y 103. Máu ngoại vi lấy vào buổi sáng tại thời điểm BN chưa ăn sáng. Tiến hành dàn tiêu bản và nhuộm theo phương pháp Giemsa. Hình thái HC được quan sát trên kính hiển vi quang học, vật kính dầu với độ phóng đại 100x. HC gai được xác định là những tế bào HC trên bề mặt có nhiều gai (*thorny*) nhô ra bất thường, các gai có thể có độ dài và độ rộng khác nhau.

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu: Bằng phần mềm thống kê y học SPSS 18.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới và mức độ xơ gan của đối tượng nghiên cứu

Chỉ tiêu		$\bar{X} \pm SD$ hoặc n (%)
Tuổi trung bình		57,3 $\pm$ 10,8
Giới	Nam	64 (91,4%)
	Nữ	6 (8,6%)

Mức độ xơ gan	Child-Pugh A	11 (15,7%)
	Child-Pugh B	35 (50,0%)
	Child-Pugh C	24 (34,3%)

Nhận xét: 91,4% bệnh nhân trong nghiên cứu là nam giới với tuổi trung bình $57,3 \pm 10,8$. Mức độ xơ gan Child-Pugh B/C chiếm lần lượt là 50,0% và 34,3%.

Bảng 2. Tỷ lệ xuất hiện hồng cầu gai ở BN xơ gan

HC gai	Số lượng (n = 70)	Tỷ lệ %
Không có HC gai	39	55,7
Có HC gai	31	44,3

Nhận xét: 44,3% số bệnh nhân xơ gan phát hiện có HC gai trên tiêu bản máu ngoại vi.

Bảng 3. Mối liên quan giữa xuất hiện hồng cầu gai với một số chỉ số đánh giá chức năng gan

Chỉ số	Không có HC gai (n = 39)	Có HC gai (n = 31)	p
Albumin (g/L)	$29,5 \pm 8,2$	$27,6 \pm 6,6$	0,30
Bilirubin TP ($\mu\text{mol/L}$)	$49,6 \pm 43,3$	$107,8 \pm 265,8$	0,74
INR	$1,4 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,4$	0,04

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân xơ gan xuất hiện HC gai trong máu có nồng độ albumin thấp hơn, chỉ số INR và nồng độ bilirubin cao hơn so với nhóm xơ gan không có HC gai, trong đó sự khác biệt thấy rõ ở chỉ số INR ($1,6 \pm 0,4$ so với $1,4 \pm 0,4$, $p=0,04$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa sự xuất hiện HC gai với mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh

Mức độ xơ gan	Không có HC gai (n = 39)	Có HC gai (n = 31)	p
Child-Pugh A (n = 11)	8 (72,7%)	3 (23,7%)	$p_{B-A}=0,89$ $p_{C-A}=0,03$

Child-Pugh B (n = 35)	24 (68,6%)	11 (31,4%)	$p_{B-C}=0,007$
Child-Pugh C (n = 24)	7 (29,2%)	17 (70,8%)	
Điểm Child-Pugh	$8,0 \pm 1,9$	$9,4 \pm 2,2$	0,006

Nhận xét: 70,8% bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C có biến đổi hình thái hồng cầu trong máu ngoại vi, tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 27,3% và 31,4% ở nhóm bệnh nhân xơ gan Child-Pugh A ($p=0,03$) và xơ gan Child-Pugh B ($p=0,007$), theo thứ tự. Điểm Child-Pugh ở nhóm xơ gan có hồng cầu gai là $9,4 \pm 2,2$, cao hơn điểm ở nhóm xơ gan không có hồng cầu gai là $8,0 \pm 1,9$, $p=0,006$.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

70 BN nghiên cứu có tuổi trung bình $57,3 \pm 10,8$; nam chiếm đa số 91,4%. Mức độ xơ gan chủ yếu ở mức Child-Pugh B (50,0%) và Child-Pugh C (34,3%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trong nước cho thấy bệnh xơ gan thường gặp ở lứa tuổi trung niên, nam mắc bệnh nhiều hơn nữ và thường được nhập viện điều trị ở giai đoạn bệnh nặng, đã có biến chứng [1].

4.2. Tỷ lệ hồng cầu gai máu ngoại vi ở bệnh nhân xơ gan

44,3% BN xơ gan trong nghiên cứu phát hiện có HC gai trên tiêu bản nhuộm máu ngoại vi, cho thấy xuất hiện HC gai trong máu ngoại vi không phải là hiện tượng hiếm gặp ở bệnh nhân xơ gan, tương tự như kết quả nghiên cứu của Vassiliadis T và cộng sự (2010) thực hiện trên 54 bệnh nhân xơ gan Child-Pugh B/C cho thấy có 26 BN (chiếm tỷ lệ 48,1%) có HC gai trong máu với tỷ lệ thay đổi từ 1% đến 14% (trung vị 4%) [5]. Cơ chế hình thành HC gai ở bệnh nhân xơ gan được cho là do sự thay đổi thành phần lipid trong màng HC (thay đổi tỷ lệ cholesterol/ protein và cholesterol/ phospholipid) [3].

Tuy nhiên, sự xuất hiện HC gai không đồng nghĩa với hiện tượng thiếu máu HC gai (SCA) và

cho đến nay tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu HC gai ở bệnh nhân xơ gan vẫn chưa thống nhất. Nếu lựa chọn tiêu chuẩn thiếu máu HC gai là giảm hemoglobin máu $< 100\text{g/L}$ và tỷ lệ HC gai $> 5\%$ theo đề xuất của Sousa JM và cộng sự (2002) thì tỷ lệ thiếu máu HC gai ở bệnh nhân xơ gan trong nghiên cứu của tác giả này là 4,13% (14/339 BN) [4], trong khi cũng với tiêu chuẩn tương tự thì nghiên cứu của Vassiliadis T và cộng sự (2010) cho kết quả tỷ lệ thiếu máu HC gai là 16,7% [5] và tỷ lệ này lên đến 31,0% (36/116 BN) trong nghiên cứu của Alexopoulou A và cộng sự (2013) [2]. Sự khác biệt về kết quả các nghiên cứu này được các tác giả lý giải là do không đồng nhất về nguyên nhân và mức độ xơ gan của nhóm BN xơ gan trong các nghiên cứu.

4.3. Mối liên quan giữa sự xuất hiện hồng cầu gai máu ngoại vi với tình trạng chức năng gan

Đánh giá mối liên quan giữa sự xuất hiện HC gai trong máu ngoại vi với một số chỉ số đánh giá chức năng gan, chúng tôi nhận thấy ở nhóm BN xơ gan có HC gai chức năng gan tiến triển nặng hơn so với nhóm BN xơ gan không có HC gai, thể hiện giảm albumin máu nhiều hơn, tăng bilirubin máu cao hơn và đặc biệt kéo dài có ý nghĩa thống kê chỉ số INR ($1,6 \pm 0,4$ so với $1,4 \pm 0,4$, $p=0,04$). Kết quả nghiên cứu gần đây của Vassiliadis T và cộng sự (2010) cũng cho kết quả tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, đó là tình trạng bệnh gan nặng hơn ở nhóm có HC gai so với nhóm không có HC gai thông qua mức bilirubin toàn phần máu (mg/dL) cao hơn ($14,7$ ($2,5 - 30,1$) so với $4,7$ ($0,7 - 28,8$), $p<0,001$) và tăng chỉ số INR ($2,3$ so với $1,9$, $p=0,004$), cũng như nhu cầu truyền máu cao hơn và thời gian sống thêm ngắn hơn có ý nghĩa [5].

70,8% bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C có HC gai trong máu ngoại vi, cao hơn so với tỷ lệ 23,7% ở nhóm xơ gan Child-Pugh A ($p=0,03$) và 31,4% ở nhóm xơ gan Child-Pugh B ($p=0,007$). Đồng thời, điểm Child-Pugh trung bình của nhóm xơ gan có HC gai là $9,4 \pm 2,2$ cũng cao hơn có ý nghĩa so với điểm Child-Pugh trung bình của nhóm xơ gan không có HC gai là $8,0 \pm 1,9$, $p=0,006$. Kết quả tương tự cũng thấy trong nghiên cứu của

Vassiliadis T và cộng sự (2010) [5]. Nghiên cứu của Alexopoulou A và cộng sự (2013) còn nhận thấy tình trạng bệnh gan nặng hơn, điểm Child-Pugh cao hơn liên quan đến tỷ lệ xuất hiện HC gai trong máu ngoại vi [2]. Như vậy, HC gai xuất hiện với tỷ lệ cao ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan nặng, cho thấy đây là yếu tố có thể góp phần tiên lượng bệnh nhân xơ gan như kết quả của nhiều nghiên cứu đã chỉ ra [2], [4], [5].

5. Kết luận

Nghiên cứu sự thay đổi hình thái HC sang dạng HC gai trong máu ngoại vi ở 70 BN xơ gan, chúng tôi nhận thấy:

Tỷ lệ xuất hiện HC gai trong máu ngoại vi ở BN xơ gan là 44,3%.

Sự xuất hiện HC gai trong máu ngoại vi có liên quan đến tiến triển nặng của bệnh gan thể hiện thông qua điểm Child-Pugh cao hơn ($9,4 \pm 2,2$ so với $8,0 \pm 1,9$, $p=0,006$) và tỷ lệ xuất hiện cao hơn rõ ở nhóm xơ gan Child-Pugh C so với xơ gan Child-Pugh B và A (70,8% so với 31,4% và 23,7%, theo thứ tự, $p<0,05$).

Tài liệu tham khảo

1. Trần Phạm Chí (2014) *Nghiên cứu hiệu quả thất giãn tĩnh mạch thực quản kết hợp propranolol trong dự phòng xuất huyết tái phát và tác động lên bệnh dạ dày tăng áp cửa do xơ gan*. Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y dược Huế.
2. Alexopoulou A, Vasilieva L, Kanellopoulou T et al (2013) *Presence of spur cells as a highly predictive factor of mortality in patients with cirrhosis*. Journal of Gastroenterology and Hepatology 29: 830-834.
3. Privieta G, Meli G (2016) *An unusual cause of anemia in cirrhosis: Spur cell anemia, a case report with review of literature*. Gastroenterology and Hepatology 9(4): 335-339.
4. Sousa JM, Giraldez A, De Blas JM et al (2002) *Spur cell anemia in hepatic cirrhosis:*

- Incidence, prognosis and reversibility after liver transplantation.* J Hepatol 36: 64.
5. Vassiliadis T, Mpoumponaris A, Vakalopoulou S et al (2010) *Spur cells and spur cell anemia in hospitalized patients with advanced liver disease: Incidence and correlation with disease severity and survival.* Hepatology Research 40: 161-170.
6. Qamar AA, Grace ND (2009) *Abnormal hematological indices in cirrhosis.* Can J Gastroenterol 23(6): 441-445.