

Ý NGHĨA CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM HỒNG CẦU LƯỚI TRÊN LÂM SÀNG

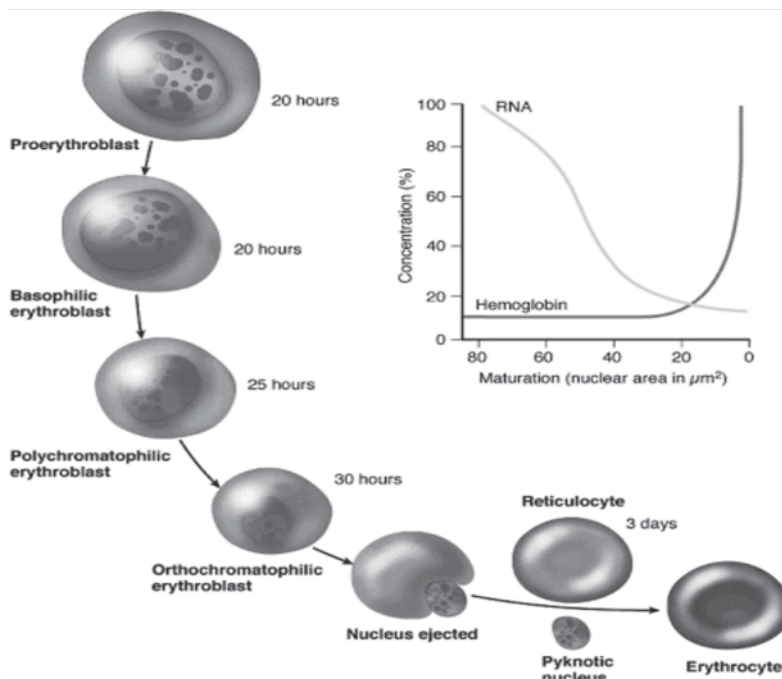
Phạm Thị Thanh Nga✉, Nguyễn Quang Tùng, Nguyễn Chí Thành

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Hồng cầu lưới là các tế bào hồng cầu chưa trưởng thành. Chúng bắt nguồn từ tủy xương, biệt hóa rồi ra máu ngoại vi trở thành hồng cầu trưởng thành. Xét nghiệm số lượng, tỷ lệ hồng cầu lưới từ lâu đã được thực hiện để đánh giá chức năng, hoạt động của sinh hồng cầu. Xét nghiệm này không chỉ giúp đánh giá và phân loại thiếu máu mà còn giúp theo dõi sự phục hồi của tủy xương sau điều trị hóa chất hay ghép tủy... Gần đây, nhiều chỉ số khác của hồng cầu lưới như chỉ số lượng hemoglobin hồng cầu lưới (CHR), chỉ số trưởng thành hồng cầu lưới (IRF), nồng độ hemoglobin hồng cầu lưới (retHb), tỉ lệ trưởng thành hồng cầu lưới (RMI) được nghiên cứu với nhiều ý nghĩa trong chẩn đoán và điều trị thiếu máu. Bởi vậy, bài báo này nhằm giới thiệu về một số chỉ số xét nghiệm hồng cầu lưới và ý nghĩa của chúng trên lâm sàng.

Từ khóa: Hồng cầu lưới, thiếu máu.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ



Hình 1. Các giai đoạn phát triển của hồng cầu²

Tác giả liên hệ: Phan Thị Thanh Nga
 Bệnh viện Đại học Y Hà Nội
 Email: Thanhngatuyen123@gmail.com
 Ngày nhận: 17/09/2021
 Ngày được chấp nhận: 21/10/2021

Hồng cầu được sinh ra trong tủy xương từ các tế bào gốc tạo máu vạn năng, qua giai đoạn tế bào gốc đa năng, cụm đơn vị định hướng dòng hồng cầu và mẫu tiểu cầu, cụm đơn vị định hướng dòng hồng cầu. Tiếp theo là giai đoạn sinh sản và biệt hóa của dòng hồng cầu, bắt

đầu từ nguyên tiền hồng cầu đến nguyên hồng cầu ưa bazơ, nguyên hồng cầu đa sắc, nguyên hồng cầu ưa acid, hồng cầu lưới và cuối cùng là hồng cầu trưởng thành. Hồng cầu lưới là tế bào không có nhân, trong nguyên sinh chất còn sót lại RNA.¹ Hồng cầu lưới có giai đoạn đầu phát triển trong tủy xương rồi ra máu ngoại vi trở thành hồng cầu trưởng thành.

Trong giai đoạn hồng cầu lưới, các RNA sẽ mất dần và màng hồng cầu cũng sẽ hoàn thiện dần (như mất dần CD71, CD 49b), tạo ra hình dạng lõm 2 mặt để hồng cầu có sự ổn định và khả năng biến dạng khi lưu hành trong mạch máu.³ Hồng cầu lưới có kích thước lớn hơn hồng cầu trưởng thành (10-15 μ m). Các tế bào hồng cầu lưới tiếp tục tổng hợp hemoglobin, khoảng 20-30% lượng hemoglobin của hồng cầu được tổng hợp trong giai đoạn này. Hồng cầu lưới sẽ mất khoảng 1-2 ngày lưu hành trong tuần hoàn để trở thành hồng cầu có đầy đủ chức năng.⁴

Trước kia, xét nghiệm hồng cầu lưới được

thực hiện thủ công đếm dưới kính hiển vi quang học. Ngày nay, xét nghiệm hồng cầu lưới được thực hiện trên hệ thống tự động, nhờ đó xét nghiệm được thực hiện nhanh, chính xác hơn và cung cấp thêm nhiều thông số của hồng cầu lưới hơn giúp cho việc chẩn đoán và theo dõi điều trị tốt hơn như hàm lượng hemoglobin hồng cầu lưới, chỉ số trưởng thành hồng cầu lưới...

II. MỘT SỐ CHỈ SỐ HỒNG CẦU LƯỚI

1. Tỷ lệ hồng cầu lưới (%)

Là tỷ lệ số lượng hồng cầu lưới so với hồng cầu trưởng thành trong một đơn vị thể tích. Bình thường hồng cầu lưới trong máu ngoại vi chiếm 0,5 - 2,5% số lượng hồng cầu.⁵ Tuy nhiên, khi bệnh nhân thiếu máu, tỷ lệ này có thể tăng giả tạo, bởi vậy để đánh giá chính xác cần tính lại tỷ lệ hồng cầu lưới hiệu chỉnh (CRC) với công thức:

$$CRC = (\text{số lượng hồng cầu lưới} \times \text{Hct của bệnh nhân}) / \text{Hct bình thường.}$$

Hct bình thường nam là 0,45, nữ là 0,4.



Hình 2. Ví dụ trường hợp thiếu máu có tăng giả tạo hồng cầu lưới

Hồng cầu lưới màu xanh nhạt, hồng cầu trưởng thành màu xanh đậm. Bình thường, số lượng hồng cầu lưới là 3, hồng cầu trưởng thành là 100, tỷ lệ hồng cầu lưới là 3%. Khi thiếu máu giảm số lượng hồng cầu, hồng cầu lưới vẫn là 3, hồng cầu trưởng thành còn 30, tỷ lệ hồng cầu lưới tăng lên 10%, tăng giả tạo.

2. Số lượng hồng cầu lưới (G/l)

Là số lượng hồng cầu lưới trong một đơn vị thể tích máu toàn phần, giá trị bình thường là 22,5-147,5 G/l.⁵

3. Hàm lượng hemoglobin trong hồng cầu lưới (CHr, pg)

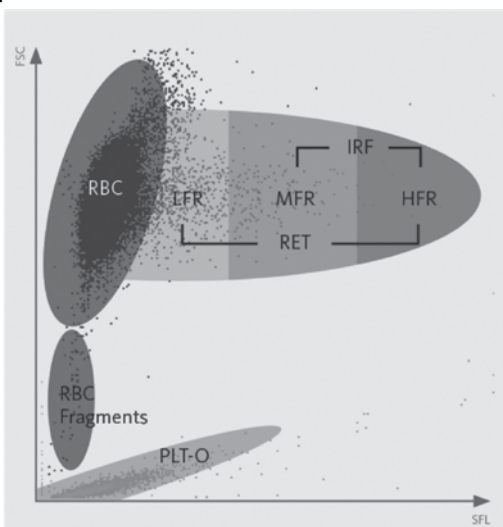
Là lượng hemoglobin trong hồng cầu lưới, các trường hợp giảm tổng hợp hemoglobin thì chỉ số CHR giảm. Do đó, đánh giá lượng hemoglobin trong hồng cầu lưới có giá trị trong việc chẩn đoán sớm thiếu máu thiếu sắt.^{6,7,8}

4. Nồng độ hemoglobin hồng cầu lưới (retHb)

Là giá trị được tính toán bằng cách nhân số lượng hồng cầu lưới tuyệt đối với CHR, đơn vị g/l, giá trị của retHb là $1,76 \pm 0,59$ g/l.⁹

5. Tỷ lệ trưởng thành hồng cầu lưới (RMI)

RNA hình thành trong giai đoạn sớm của quá trình phát triển hồng cầu, ở giai đoạn hồng cầu lưới, RNA giảm dần, tùy thuộc và lượng RNA trong hồng cầu lưới, có thể chia ra hồng cầu lưới có mức độ trưởng thành khác nhau. RNA trong hồng cầu lưới tỉ lệ với cường độ ánh sáng huỳnh quang, do đó dựa vào các mức độ huỳnh quang cao, trung bình và thấp, có thể chia mức độ trưởng thành hồng cầu lưới theo 3 mức độ cao, trung bình, thấp tương ứng (HFR, MFR, LFR). RMI tỷ lệ thuận với RNA trong hồng cầu lưới nhưng lại bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy giá trị lâm sàng của số lượng hồng cầu lưới và RMI với bệnh nhân thiếu máu.^{10,11}



Hình 3. Biểu đồ các giai đoạn của hồng cầu lưới¹²

6. Chỉ số hồng cầu lưới chưa trưởng thành (IRF)

IRF là tổng số hồng cầu lưới trong phân đoạn huỳnh quang cao và trung bình, bằng HFR + MFR, IRF được dùng thay thế cho RMI. Đây là dấu hiệu đầu tiên của sự phục hồi huyết học ở những bệnh nhân điều trị hóa chất, ghép tủy.¹³

III. Ý NGHĨA CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ HỒNG CẦU LƯỚI TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

1. Tỷ lệ và số lượng hồng cầu lưới

Trong máu ngoại vi, các chỉ số này đánh giá khả năng sinh hồng cầu của tủy xương. Tăng tỷ lệ hồng cầu lưới thường gặp trong các trường hợp thiếu máu mà chức năng sinh máu của tủy xương vẫn hoạt động tốt. Thường gặp ở bệnh nhân mất máu cấp, thiếu máu tan máu (bệnh hồng cầu hình liềm, thalassemia, thiếu men G6PD...). Tỷ lệ hồng cầu lưới cũng tăng lên trong quá trình phục hồi của tủy xương như sau thiếu máu dinh dưỡng, điều trị hóa chất... Quá trình phục hồi tủy tiến triển tốt, tỷ lệ hồng cầu lưới cũng sẽ trở về bình thường.⁵

Tỷ lệ hồng cầu lưới thường giảm trong những trường hợp tủy giảm sinh nguyên phát hoặc thứ phát (xơ tủy, ung thư di căn tủy...), giảm erythropoietin... và số lượng hồng cầu lưới rất thấp. Bởi vậy, tỷ lệ hồng cầu lưới rất quan trọng trong chẩn đoán nhiều bệnh lý huyết học và phân loại thiếu máu. Ngoài giá trị chẩn đoán, tỷ lệ hồng cầu lưới cũng có vai trò quan trọng trong việc theo dõi hiệu quả điều trị như phục hồi tủy sau điều trị hóa chất, điều trị thiếu máu bằng erythropoietin...

Bệnh nhân thiếu máu tan máu mà số lượng hồng cầu lưới không tăng là một dấu hiệu của thiếu máu ác tính. Đó là do rối loạn quá trình trưởng thành của hồng cầu trong tủy xương, RNA mất trước khi nhân bị tiêu. Tình trạng này cũng gặp ở bệnh nhân có thiếu máu do

thiếu acid folic và vitamin B12 hay sắt có kèm theo tan máu.

Với thiếu máu tan máu tự miễn, trong cơn tan máu có thể thiếu máu nặng nề do các tiền nguyên hồng cầu có thể bị phá hủy do miễn dịch, số lượng hồng cầu lưới giảm là một trong các dấu hiệu tiên lượng nặng.¹⁴ Số lượng và tỷ lệ hồng cầu lưới cũng giảm trong nhiễm virus, tan máu sau truyền máu... Trên bệnh nhân bị hội chứng rối loạn sinh tủy, có thể gặp trường hợp hồng cầu lưới tăng giả vì các hồng cầu trưởng thành vẫn còn RNA nhưng thể tích trung bình hồng cầu đã giảm và không còn các enzym đặc trưng của hồng cầu lưới bình thường. Bất thường này là do sự trưởng thành của hồng cầu lưới bị chậm lại.¹⁵

Sau các cuộc phẫu thuật lớn và nhỏ, bệnh nhân có thể gặp tình trạng thiếu máu tương tự như trong viêm mạn tính với nồng độ sắt huyết thanh, nồng độ transferrin, độ bão hòa transferrin giảm nhưng nồng độ ferritin tăng cao. Tuy nhiên, nồng độ erythropoietin, tỷ lệ và số lượng hồng cầu lưới chỉ tăng lên sau

các cuộc phẫu thuật lớn. Bởi vậy điều trị bằng erythropoietin trước phẫu thuật đã được sử dụng để kích thích tạo hồng cầu, hạn chế tình trạng thiếu máu sau phẫu thuật.¹⁶ Trong những trường hợp này hồng cầu lưới tăng vào ngày thứ 2 sau phẫu thuật biểu hiện tình trạng kích thích tạo hồng cầu. Các bệnh lý thiếu máu có liên quan tới thiếu erythropoietin hay ức chế tủy xương như bệnh nhân suy thận mạn tính có chạy thận nhân tạo, điều trị hóa chất ung thư, ghép tủy... việc theo dõi hồng cầu lưới rất có hiệu quả để đánh giá hiệu quả điều trị.

2. Hàm lượng hemoglobin trong hồng cầu lưới

Hàm lượng hemoglobin của hồng cầu lưới phản ánh lượng sắt có sẵn để sản xuất hemoglobin trong tủy xương. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng CHr có giá trị cao trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt.¹⁷ CHr có giá trị trong việc chẩn đoán sớm thiếu máu thiếu sắt với độ nhạy là 73,9% và độ đặc hiệu là 73,3%, giá trị dự báo dương tính là 58,6% và giá trị dự báo âm tính là 84,6%.¹⁸

Bảng 1. So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính, giá trị dự báo dương tính của CRC với các chỉ số khác trong thiếu máu thiếu sắt¹⁸

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự báo dương tính	Giá trị dự báo âm tính
CHr	73,9	73,3	58,6	84,6
Ferritin	52,4	92,9	78,6	79,6
Độ bão hòa transferrin	65,0	70,3	54,2	78,8
MCV	31,8	93,3	70,0	73,7

CHr < 26 có giá trị chẩn đoán thiếu sắt với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 80% ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.¹⁹

3. Chỉ số hồng cầu lưới chưa trưởng thành (IRF)

Hiệp hội các phòng xét nghiệm huyết học quốc tế đã đưa ra một số đồng thuận về IRF như sau:

- IRF là một thông số hữu ích, có nhiều ý nghĩa lâm sàng, IRF có hiệu quả nhất khi được xem xét cùng số lượng hồng cầu lưới tuyệt đối.

- IRF phải được thể hiện dưới dạng phân số, giá trị tham chiếu bình thường của IRF là khác nhau giữa các phương pháp đo.

- IRF < 0,23 cho thấy tủy xương không phản ứng hoặc phản ứng kém.

- IRF > 0,23 thường là các bệnh nhân có đáp ứng tốt với tình trạng thiếu máu.²⁰

Bởi vậy, IRF giúp đánh giá hoạt động tủy xương và phân loại ở bệnh nhân thiếu máu. Hầu hết bệnh nhân có IRF tăng cùng số lượng hồng cầu lưới tuyệt đối tăng thể hiện một đáp ứng tốt với thiếu máu của tủy xương, trong khi số lượng hồng cầu lưới giảm hoặc bình thường thì thường sinh hồng cầu không hiệu quả như tình trạng nhiễm trùng cấp, thiếu sắt, hội chứng rối loạn sinh tủy... Hầu hết bệnh nhân có IRF thấp có giảm sinh hồng cầu, chủ yếu là bệnh thận mạn.

IV. KẾT LUẬN

Các chỉ số hồng cầu lưới có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh lý huyết học. Khi các chỉ số tỷ lệ hồng cầu lưới, số lượng hồng cầu lưới, IRF, CHr... cùng xu hướng tăng có thể định hướng thiếu máu lành tính, tủy xương đáp ứng tốt với thiếu máu. Ngoài ra, các chỉ số hồng cầu lưới kết hợp với một số chỉ số khác giúp định hướng và phát hiện nguyên nhân thiếu máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh. *Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu*. Hà Nội: Nhà xuất bản y học. 2019; 1st ed., vol. 1.

2. Mescher, A. L. Junqueira's basic histology: text and atlas. *New York: McGraw-Hill Medical*. 2013; 13th ed., vol. 12.

3. Vchynnikova, E., Agliatoro, F., Bentlage & et. DARC extracellular domain remodeling in maturing reticulocytes explains Plasmodium vivax tropism. *Blood, The Journal of the*

American Society of Hematology, vol. 130, no. 12, 2017; pp. 1441-1444.

4. Chasis, J. A., Prenant & et. *Membrane assembly and remodeling during reticulocyte maturation*. 1989; pp. 1112-1120.

5 Bessman, J. D. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 1990; 3rd edition.

6 Marković, Majkić-Singh, Ignjatović & et. Reticulocyte haemoglobin content vs. soluble transferrin receptor and ferritin index in iron deficiency anaemia accompanied with inflammation. 2007; *International journal of laboratory hematology*, vol. 29, no. 5, pp. 341-346.

7. Vázquez-López, M. A., López-Ruzafa & et. The usefulness of reticulocyte haemoglobin content, serum transferrin receptor and the sTfR-ferritin index to identify iron deficiency in healthy children aged 1-16 years. *European journal of pediatrics*, vol. 178, no. 1, 2019; pp. 41-49.

8. Nalado, A. M., Mahlangu & et. Utility of reticulocyte haemoglobin content and percentage hypochromic red cells as markers of iron deficiency anaemia among black CKD patients in South Africa. *PLoS one*, vol. 13, no. 10, 2018; pp. e0204899.

9. Brugnara, C., Zelmanovic, D. & et. Reticulocyte hemoglobin: an integrated parameter for evaluation of erythropoietic activity. *American journal of clinical pathology*, vol. 108, 1997; no. 2, pp. 133-142.

10. Davis, B. H., Ornvold & et. Flow cytometric reticulocyte maturity index: a useful laboratory parameter of erythropoietic activity in anemia. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, vol. 22, 1995; no. 1, pp. 35-39.

11. Davis, B. H., Bigelow & et. Flow

cytometric reticulocyte analysis and the reticulocyte maturity index. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 677, 1993; pp. 281-292.

12. <https://www.sysmex.ch/ch-fr/academie/centre-dexpertise/scientific-kalender/messtechnologien-und-scattergramme.html>.

13. Chang, C. C., Kass & et. Clinical significance of immature reticulocyte fraction determined by automated reticulocyte counting. *American journal of clinical pathology*, vol. 108, 1997; no. 1, pp. 69-73.

14. Conley, C. L., Lippman & et. Autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia and erythroid marrow. *New England Journal of Medicine.*, vol. 306, no. 5, 1982; pp. 281-286.

15. Hertenstein, B., Kurre & et. Pseudoreticulocytosis in a patient with myelodysplasia. *Annals of hematology*, vol. 67, no. 3, 1993; pp. 127-128.

16. Sowade, O., Sowade & et. Kinetics of reticulocyte maturity fractions and indices

and iron status during therapy with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in cardiac surgery patients. *American journal of hematology*, vol. 55, no. 2, 1997; pp. 89-96.

17. Schaefer, R. M., Schaefer & et. Hypochromic red blood cells and reticulocytes. *Kidney International*, vol. 55, 1999; pp. S44-S48

18. Mast, A. E., Blinder & et. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, vol. 99, no. 4, 2002; pp. 1489-1491.

19. Fishbane, S., Galgano & et. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney international*, vol. 52, no. 1, 1997; pp. 217-222.

20. Chang, C. C., Kass & et. Clinical significance of immature reticulocyte fraction determined by automated reticulocyte counting. *American journal of clinical pathology*, vol. 108, no. 1, 1997; pp. 69-73.

Summary

THE CLINICAL VALUE OF SEVERAL RETICULOCYTE INDICE

Reticulocytes are immature red blood cells. Reticulocytes originate in the bone marrow and undergo further differentiation into mature red blood cells. Then, they are released into the peripheral. The enumeration of peripheral blood reticulocytes ("reticulocyte counting") and rate of reticulocyte are often performed to obtain information about the function of the erythropoiesis. Reticulocyte enumeration is also valued in monitoring bone marrow regenerative activity after chemotherapy or bone marrow transplantation. Currently, the new techniques provide a variety of reticulocyte-related parameters, such as reticulocyte hemoglobin content (CHr), Immature reticulocyte fraction (IRF), reticulocyte hemoglobin (retHb), reticulocyte maturation index (RMI). These parameters are under evaluation in the clinical diagnosis and monitoring of hematologic pathology.

Keywords: Reticulocyte, Anemia.