

BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC
KHOA GIẢI PHẪU BỆNH – TẾ BÀO HỌC

BÀI BÁO KHOA HỌC

HỘI CHỨNG LOẠN SINH TỤY: NGUYÊN NHÂN, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

Người thực hiện:

BSNT. Lê Thị Vũ My

BSNT. Nguyễn Thị Mỹ Linh

BSNT. Quách Phước Hòa

BSNT. Nguyễn Thế Vỹ

I. Định nghĩa:

- Hội chứng rối loạn sinh tủy - Myelodysplasia (MDS) là một nhóm tân sinh các tế bào trong tủy xương phát triển và biệt hóa một cách bất thường, dẫn đến rối loạn về hình thái và chức năng của một hay nhiều dòng tế bào tủy, hệ quả là giảm các dòng tế bào máu, và có nguy cơ tiến triển thành bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML).

II. Dịch tễ:

- Tỷ lệ mắc bệnh thực sự rất khó xác định do sự hạn chế về tiếp cận y tế và phương tiện chẩn đoán.
- Tại Hoa Kỳ, số ca mắc mới #3-4 ca/ 100.000 người/ năm => 30000 ca mắc mới mỗi năm. Tương tự ở Tây Âu. Châu Á và Đông Âu có thể có độ tuổi mắc trẻ hơn.
- Tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi, hiếm gặp ở trẻ em, tỉ lệ mắc bệnh bắt đầu tăng mạnh sau tuổi 40.
- Nam giới chiếm ưu thế, thường gấp 1.5 lần phụ nữ trong hầu hết các loại MDS, ngoại trừ MDS với loại đột biến nhiễm sắc thể mất nhánh dài nhiễm sắc thể số 5.

III. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

- MDS liên quan chặt chẽ với các bất thường trong gen và nhiễm sắc thể:
 - + Bất thường nhiễm sắc thể thường gặp là: del 5(q), monosomy 7 hay del 7(q), trisomy 8, mất nhiễm sắc thể Y,...
 - + Bất thường gen: Đột biến gen riêng biệt thường gặp hơn nhiều so với đột biến nhiễm sắc thể, có thể xuất hiện ở 90% bệnh nhân MDS, với hơn 50 gen.
- Loại đột biến thường gặp trong MDS nhất là đột biến Yếu Tố Cắt Nối, SF3B1 là thường gặp nhất, sau đó là DNMT3A, SRSF2, U2AF1,...
- Các gen điều hòa thượng di truyền gặp trong MDS: DNMT3A (quy định DNA methyltransferase), TET2 (quy định cytosine oxygenase), IDH1 và IDH2, EZH2, gen quy định các yếu tố dịch mã (AML1, RUNX1, ETV6,...), gen quy định con đường truyền tín hiệu tăng trưởng (KIT, NRAS,...),...
- MDS bắt nguồn từ sự tăng sinh của tế bào gốc vạn năng, trải qua những bất thường di truyền đầu tiên và biểu hiện sự biệt hóa bất thường, sự tiến hóa tiếp theo do sự tích lũy đột biến theo thời gian qua các giai đoạn, dưới đáp ứng miễn dịch và yếu tố vi môi trường, các tế bào tủy tiền thân của các tế bào máu như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu sẽ không thể biệt hóa thành dạng trưởng thành có chức năng mà sẽ phát triển một cách bất thường.

- Quá trình nhân lên dòng tế bào là đơn dòng, những biểu hiện bên ngoài của tế bào tạo ra áp lực chọn lọc, cuối cùng thúc đẩy sự tiến triển bệnh, biểu hiện lâm sàng.

IV. **Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:**

1. **Đặc điểm lâm sàng:**

- Thường gặp trên 50 tuổi, nam nhiều hơn nữ.
- Thiếu máu (> 90% người bệnh) thường là biểu hiện đầu tiên, dai dẳng và đáp ứng kém với điều trị.
- Nhiễm trùng (gặp ở khoảng 15% người bệnh).
- Có thể gặp xuất huyết do giảm tiểu cầu.
- Gan lách có thể to (gặp 10 - 15% người bệnh).



Kết mạc mắt nhợt nhạt do thiếu máu



Xuất huyết da niêm do giảm tiểu cầu

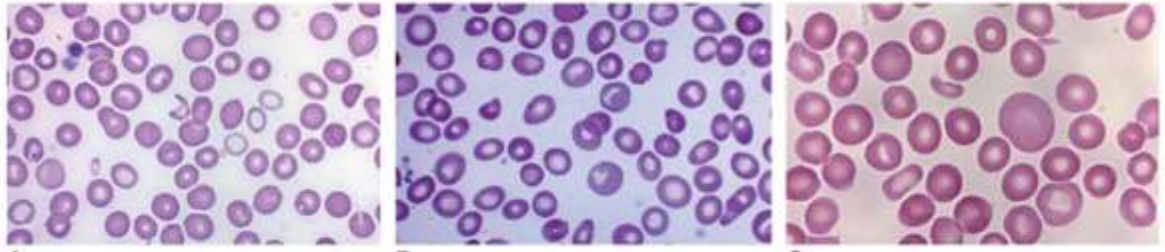
2. **Đặc điểm cận lâm sàng**

Máu ngoại vi:

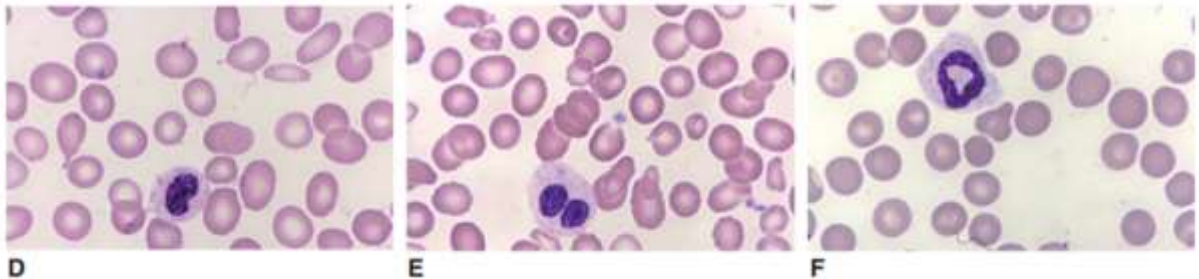
Giảm hồng cầu (85%) và/ hoặc tiểu cầu (25%), đôi khi có giảm cả 3 dòng, <5% là thiếu máu do bất sản hồng cầu, Các bất thường về hình dạng hồng cầu bao gồm các tế bào hình bầu dục, hình elip, hình giọt nước, hình cầu và các mảnh vỡ. MCV thường cao, thường thiếu máu bình sắc, có thể gặp hồng cầu non ra máu (10%).

Hình thái bạch cầu hạt có thể bất thường: Giảm (50% số BN tại thời điểm điều trị), mất hạt đặc hiệu, giảm đoạn, dị thường kiểu Pelger Huët, hoặc nhân dạng vòng (Ring- Slaped nucle), nhân hình gậy, hình ảnh nhân bị đứt đoạn; hoặc tăng hạt đặc hiệu, tăng đoạn (ít gặp hơn), hoặc đang chết theo chương trình. Có thể có tế bào non ác tính (blast). Số lượng > 13×10^9 thường thấy trong MDS/MPN. Bạch cầu đơn nhân thường cao.

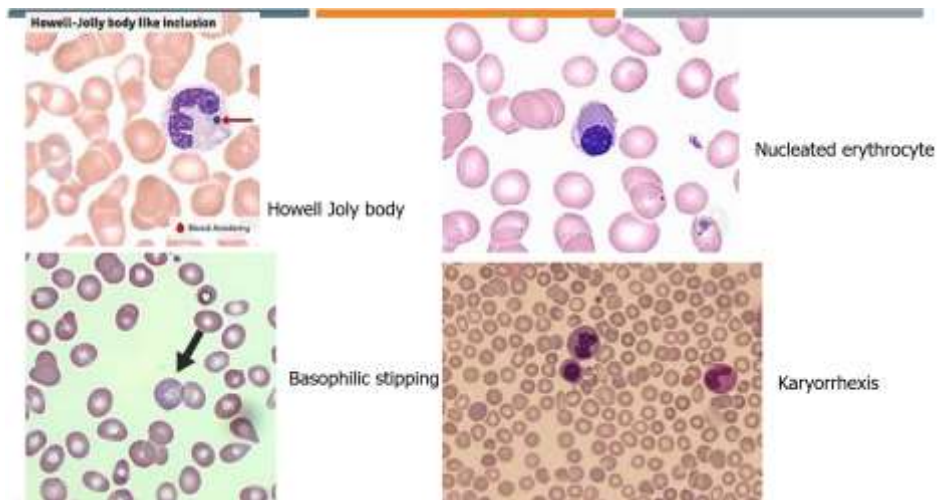
Có 25% người bệnh lúc chẩn đoán giảm tiểu cầu từ nhẹ đến trung bình, nhưng cũng có gặp tăng tiểu cầu nhẹ (trong 5q-); hay gặp tiểu cầu kích thước to (tiểu cầu khổng lồ); có thể giảm độ tập trung của tiểu cầu, tạo hạt kém.



Hình ảnh phết máu ngoại biên: ta có thể thấy hình dạng hồng cầu đa hình dạng, đa kích thước, nhược sắc từ nhẹ đến nặng, có thể có các mảnh vỡ hồng cầu, hồng cầu hình oval, miệng túi, elip.



Dòng bạch cầu trong phết máu ngoại biên: tế bào bạch cầu thường ít hạt, nhân kiểu Pelger-Huet hay nhân hình vòng.



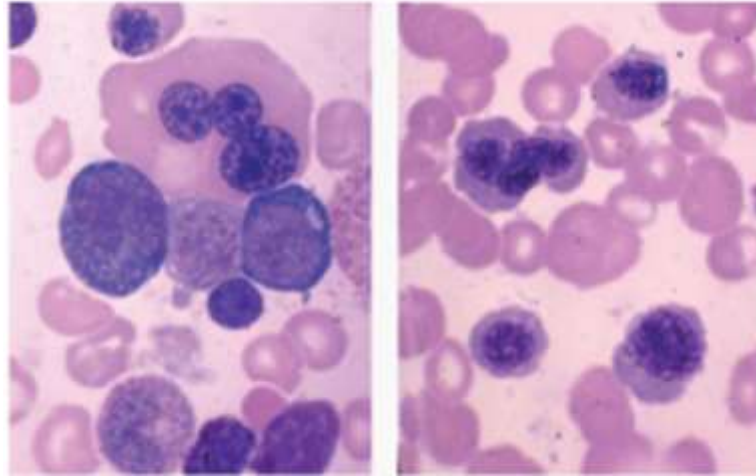
Ngoài ra có thể thấy một số dấu hiệu bất thường trong các tế bào máu (đã được chú thích trên hình)

Tủy đồ

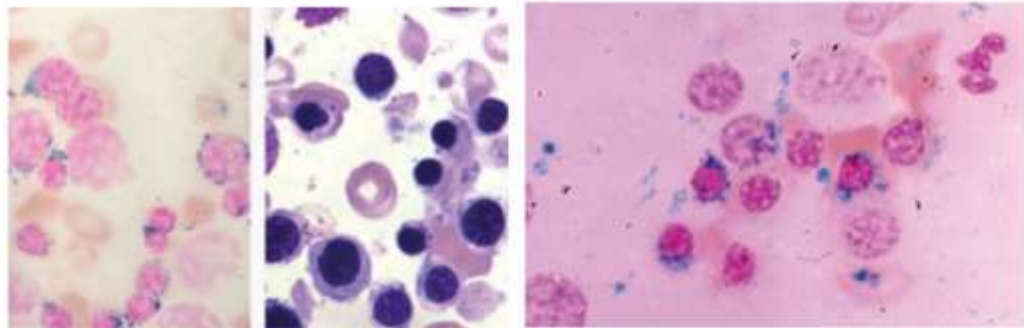
Rất có giá trị trong chẩn đoán, thể hiện tủy sinh máu không hiệu lực:

- Số lượng tế bào tủy: Đa số bình thường, nhưng có thể tăng hay giảm; nếu tăng, thường không quá cao như lơ xê mi; nếu giảm, cũng không quá thấp như suy tủy xương.
- Dòng hồng cầu: Thường gặp tăng sinh, đủ các tuổi hồng cầu non, các hồng cầu non có nhân chấm, hoặc hồng cầu non ít tạo hemoglobin (so với lứa tuổi); có thể tăng tiền nguyên hồng cầu nhưng ít gặp các cụm, có thể gặp nguyên hồng cầu nhiều nhân, nhân có vệ tinh, thấy ở giai đoạn đa sắc và ura acid, bào tương có hốc hoặc ít tạo huyết sắc tố.
- Nhuộm hồng cầu sắt (nhuộm Perls) có thể phát hiện được sideroblast vòng (là một tiêu chuẩn quan trọng trong xếp thể bệnh của hội chứng rối loạn sinh tủy).

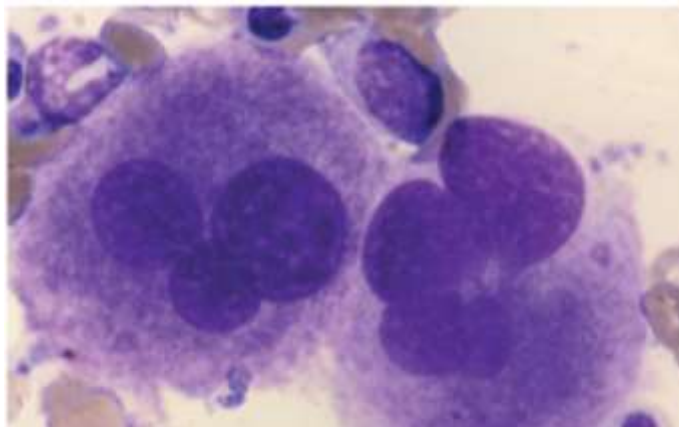
- Dòng bạch cầu: Thường tăng bạch cầu dòng hạt và dòng mono; giảm hoặc mất hạt đặc hiệu, tế bào méo mó, nứt vỡ, có vệ tinh, xuất hiện tế bào một nhân của bạch cầu đoạn trung tính, bất thường kiểu Pelger Huët; có thể gặp tăng Promyelocyte và Myeloblast; bao giờ cũng gặp tế bào blast nhưng tỷ lệ gần bình thường (dưới 2%), có thể gặp tăng cao, đến xấp xỉ 20%, ở thể có tăng quá mức tế bào blast.
- Mẫu tiểu cầu: Gặp mẫu tiểu cầu còi cọc, không chia thùy hoặc hai thùy, quá nhiều múi hoặc ít múi.



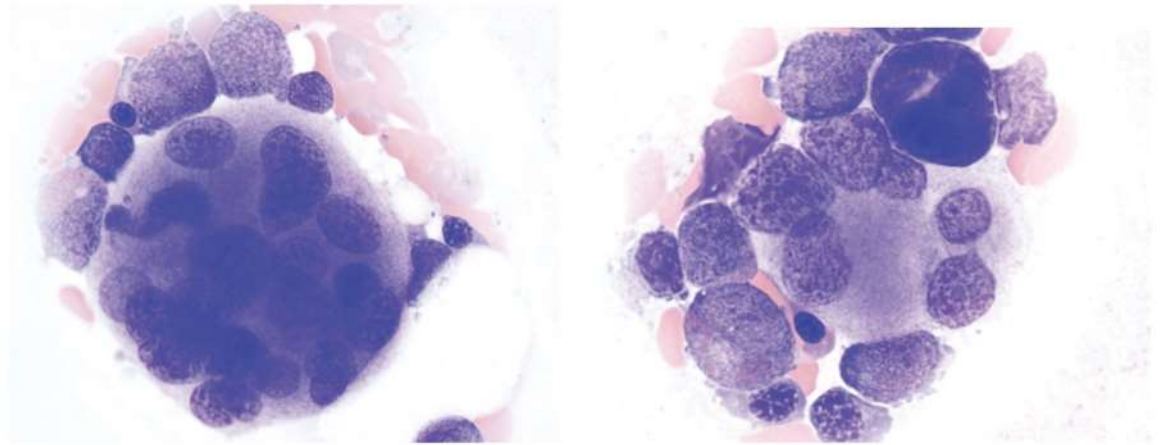
Hình ảnh nguyên hồng cầu 2 đến 3 nhân, có sự trưởng thành bất tương xứng giữa nhân và nguyên sinh chất (nguyên sinh chất còn ở giai đoạn non nhưng nhân đã trưởng thành).



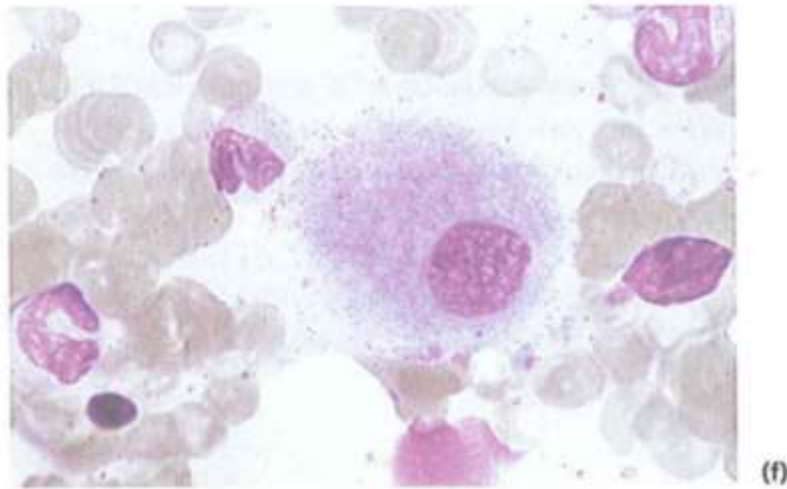
Có thể có sự xuất hiện của nguyên bào sắt hình nhân.



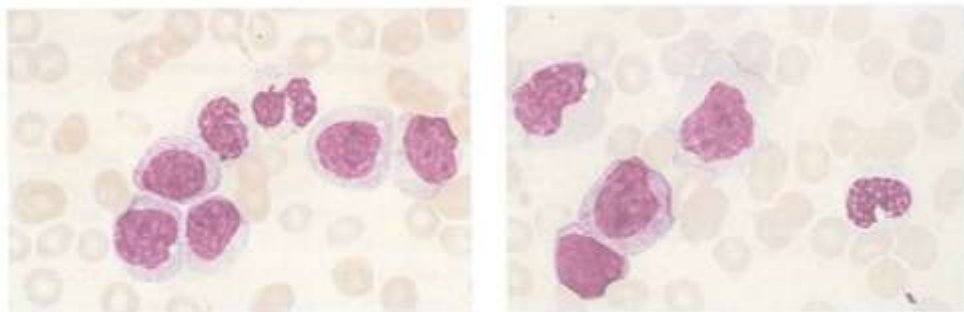
Mẫu tiểu cầu chia múi rời rạc.



Mẫu tiểu cầu có nhân chia múi quá nhiều.

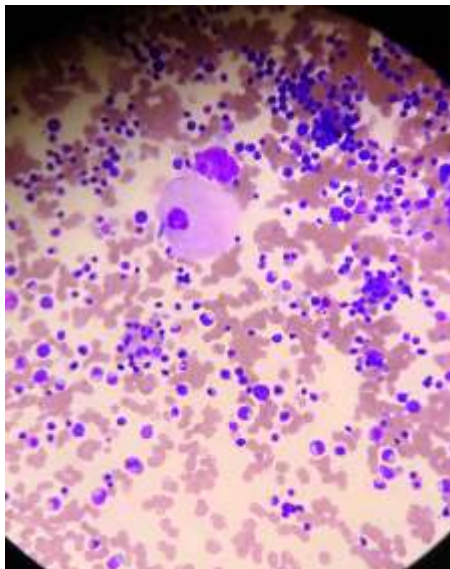


Mẫu tiểu cầu có nhân kém chia múi (nhân đơn độc).



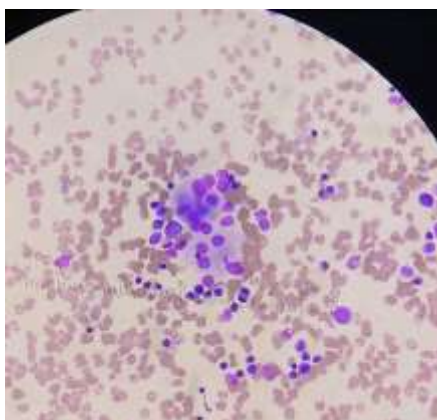
Dòng bạch cầu: có thể có nhân dạng giả Pelger hay tế bào chất có từ không đến rất ít hạt.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH TỬY LOẠN SINH THỰC TẾ TẠI KHOA GIẢI PHẪU BỆNH BỆNH

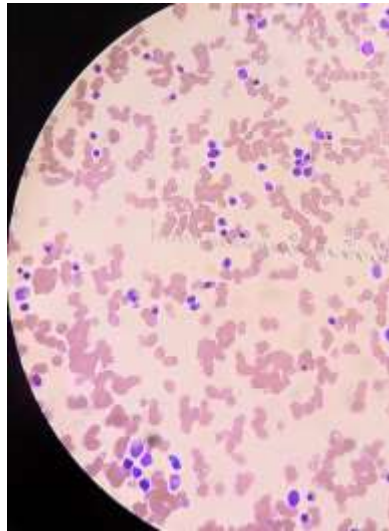
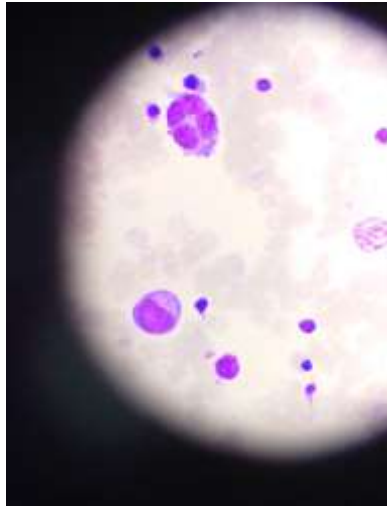


VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Mẫu tiểu cầu kém chia mủi



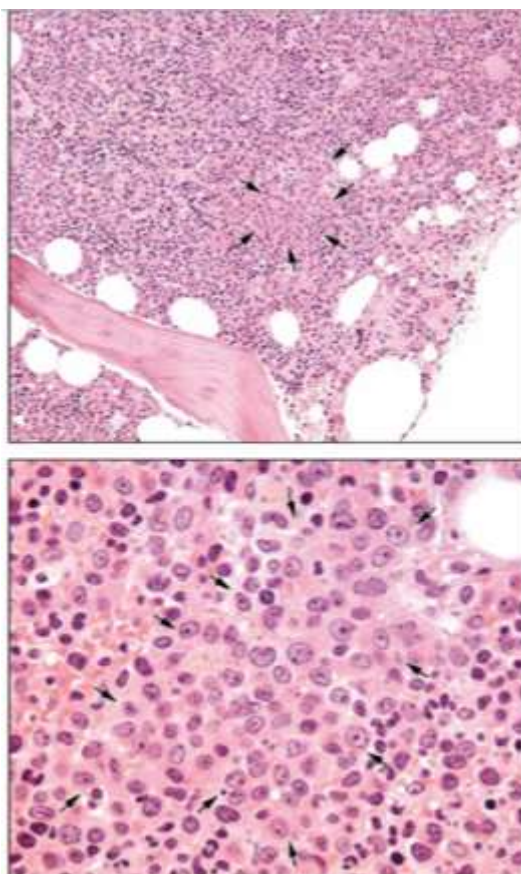
Mẫu tiểu cầu chia mủi rời rạc



Hồng cầu nhiều nhân, 1 số có sự trưởng thành không đồng đều giữa nhân và nguyên sinh chất

SINH THIẾT TỬ

- Rất có giá trị trong việc chẩn đoán sớm khi bệnh chuyển thành lơ xê mi cấp. - Phát hiện thấy khu trú bất thường của các tế bào đầu dòng chưa trưởng thành (ALIP: Abnormal localization of immature precursors). Khi gặp ALIP thì tiên lượng bệnh dễ chuyển thành lơ xê mi cấp. Tăng các sợi reticulin và collagen gặp ở 15% BN, đôi khi có thể nhìn giống xơ tủy nguyên phát. Tăng tạo vi mạch cũng là đặc điểm nổi bật của MDS



Vùng mũi tên chỉ là vùng tập trung ALIP, ta có thể thấy các tế bào còn non có nhân bắt màu nhạt.

V. Chẩn đoán xác định và phân loại hội chứng loạn sinh tủy.

- Chẩn đoán và phân loại MDS dựa trên 2 tiêu chí: bất thường di truyền và hình thái học tế bào.
- Về di truyền, ta sẽ khảo sát những bất thường thường gặp để phân loại như mất nhánh dài NST số 5, monosomy NST số 7 hay đột biến SF3B1.
- Về tế bào học, ta sẽ quan tâm tỉ lệ tế bào blast ở máu ngoại vi và tủy xương, ngoài ra còn khảo sát sự hiện diện của nguyên bào sắt hình nhẫn hay thể Auer.

Theo WHO 2022, ta có các phân loại sau:

MDS với bất thường gen được xác định:

- MDS với lượng blast thấp và đột biến mất nhánh dài NST số 5 đơn độc.
- MDS với lượng blast thấp và đột biến SF3B1 (hoặc MDS với blast thấp và nguyên bào sắt hình nhẫn khi không có SF3B1 và có nguyên bào sắt hình nhẫn $\geq 15\%$)
- MDS với bất hoạt đôi allel TP53.

MDS theo hình thái tế bào:

- MDS với blast thấp
- MDS tủy giảm sinh
- MDS với blast tăng: gồm MDS-IB1, MDS-IB2 và MDS có xuất hiện xơ tủy.

VI. Chẩn đoán phân biệt

- Hội chứng tăng sinh tủy: Cùng là bệnh đơn dòng, nhưng tăng sinh tế bào mạnh hơn, định hướng dòng rõ, có thể thấy tổn thương đặc hiệu như gen Jak2 V617F.
- Suy tủy xương: Thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng thường nặng hơn, diễn biến nhanh hơn, tủy giảm sinh nặng hơn thậm chí tuyệt sản, ít bất thường về hình thái hơn.
- Thiếu máu hồng cầu to do thiếu axit folic và vitamin B12: Thường có nguyên nhân

gây thiếu axit folic và vitamin B12 như cắt dạ dày, nhiễm trùng ruột nặng, thể tích hồng cầu rất to (trên 130fl), giảm axit folic và vitamin B12 trong huyết thanh, điều trị thử bằng axit folic và vitamin B12 có cải thiện tốt.

- Thiếu máu có sideroblast bẩm sinh: Thường ở trẻ em, MCV nhỏ, không bất thường về hình thái đối với các dòng tế bào khác.

VII. Tiên lượng và Điều trị

Tiên lượng: hiện nay sử dụng bảng phân loại IPSS-R: bao gồm những tiêu chí lượng blast trong tủy xương, nồng độ Hemoglobin trong máu, tiểu cầu trong máu, bất thường di truyền tế bào và bất thường gen.

Điều trị:

Dựa theo từng phân loại và tiên lượng MDS khác nhau mà ta sẽ điều trị khác nhau.

- Với MDS tiên lượng tốt, điều trị có thể dừng ở mức điều trị triệu chứng như truyền chế phẩm máu, bổ sung erythropoietin.
- Với MDS tiên lượng xấu hơn, thường điều trị bằng thuốc nhóm HMA như Decitabin hay Azacitidine.
- Với MDS tái phát kháng trị, hướng ghép tế bào gốc có thể được cân nhắc.
- Khi MDS diễn tiến thành bạch cầu cấp dòng tủy, ta sẽ điều trị theo phác đồ của AML.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. *William Haematology 10th edition, Part X, chapter 86.*
2. *NCCN Guidelines Version 2.2024 Myelodysplastic Syndromes.*
3. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học-Phác đồ Bộ Y Tế 2022*
4. *Essential Hematology, chapter14*
5. *Wintrobe clinical hematology 2019, chapter 74*
6. *Wintrobe atlas clinical hematology 2019, chapter 7*