

Tiếp cận

Bệnh bạch cầu cấp dòng Lymho

ĐỊNH NGHĨA

Ngoài tủy - Extramedullary: Các vùng cơ thể bên ngoài tủy xương.

Giảm bạch cầu hạt - Granulocytopenia: Suy giảm số lượng bạch cầu toàn cơ thể.

Tế bào lympho chưa trưởng thành - Lymphoblast: Tế bào khổng lồ, ban đầu, chưa biệt hóa và thường ít thấy ở tuần hoàn ngoại vi cơ thể.

Giảm ba dòng - Pancytopenia: Sự suy giảm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu toàn cơ thể.

Suy giảm tiểu cầu - Thrombocytopenia: Suy giảm số lượng tiểu cầu toàn cơ thể.

TIẾP CẬN LÂM SÀNG

Ung thư máu thường thấy trong các bệnh ung thư ở trẻ em, thống kê khoảng 40% các bệnh ác tính trẻ em. Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ảnh hưởng tế bào dòng lympho và chiếm khoảng 75% các bệnh ung thư máu trẻ em. Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (Acute myeloblastic leukemia- AML) ảnh hưởng các tế bào dòng tủy (tế bào hạt, tế bào đơn nhân, và có thể ảnh hưởng tế bào hồng cầu và tế bào khổng lồ) và chiếm 20% bệnh ung thư máu trẻ em. Biểu hiện lâm sàng AML và ALL giống nhau. Ở Hoa Kỳ, **ALL ở trẻ em có tỷ lệ cao nhất ở lúc 4 tuổi** và thường xảy ra ở các bé nam.

ALL thường gọi có biểu hiện không điển hình, gồm chán ăn, kích thích, lờ mờ, xanh xao, chảy máu, chấm xuất huyết, đau chân và khớp, và sốt. Khám thực thể gồm toàn trạng của trẻ và mức năng lượng (energy level), dấu hiệu sinh tồn (cần ghi nhận nếu có dùng thuốc hạ sốt), chảy máu, bầm tím, chấm xuất huyết, xanh xao, đau khi ăn xương và khớp, và gan lách to. Chẩn đoán phân biệt gồm giảm tiểu cầu vô căn (idiopathic thrombocytopenic purpura - ITP), thiếu máu bất sản (aplastic anemia), tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng (mononucleosis), viêm khớp dạng thấp thanh thiếu niên, và phản ứng giả leukemia (leukemoid reaction):

- ITP thường gây ra bầm tím và chấm xuất huyết do giảm lượng tiểu cầu; tuy nhiên, thiếu máu, rối loạn bạch cầu, và gan lách to thường không xuất hiện.
- Thiếu máu bất sản gây suy giảm tiểu cầu và sốt; phì đại hạch lympho, cứng khớp, đau xương và gan lách to thường không tìm thấy.
- Trẻ em có tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng (vd, Epstein-Barr virus) hoặc bệnh lý virus cấp tính khác cũng biểu hiện sốt, lạnh run, phì đại hạch, lách to và tăng số lượng bạch cầu lympho. Tế bào lympho không

diễn hình giống như bệnh bạch cầu dòng lympho là đặc trưng của bệnh lý nhiễm virus.

- Phản ứng giả leukemia có thể thấy trong nhiễm trùng do vi khuẩn, ho gà, tán huyết cấp, bệnh lý u hạt (granulomatous disease) và viêm mạch máu. Phản ứng giả leukemia tự hết sau khi điều trị bệnh lý nguyên nhân gây ra tình trạng này.

Trẻ em bệnh ALL có biểu hiện sốt, cứng khớp, viêm khớp, hoặc đi khập khiễng thường được chẩn đoán ban đầu với bệnh viêm khớp dạng thấp thanh thiếu niên (juvenile rheumatoid arthritis - JRA). Thiếu máu, giảm bạch cầu, và lách to nhẹ có thể thấy ở JRA, điều này có thể gây ra việc nhầm lẫn. **Chọc túi xương là cần thiết để phân biệt ALL với các nguyên nhân khác.**

Sự thâm nhiễm túi bởi các tế bào ác tính khác (u nguyên bào thần kinh, sarcoma cơ vân, sarcoma Ewing, và u nguyên bào vũng mạc) thường gây ra giảm ba dòng. Các tế bào u này thường tìm thấy trong các khối (clump) trong túi bình thường nhưng đôi khi chúng thay thế túi hoàn toàn.

Hầu hết một nửa số trẻ mới được chẩn đoán ung thư máu thường có tổng số lượng bạch cầu dưới 10,000/mm³. Tế bào lympho chưa trưởng thành thường không tìm trong phết máu ngoại vi. Vậy nên, chẩn đoán ung thư máu thực hiện bằng **chọc túi xương**, thường chọc vào mào chậu sau. **Túi bình thường chứa tế bào lympho chưa trưởng thành nhỏ hơn 5%; tế bào lympho không trưởng thành tối thiểu 25% có thể chẩn đoán xác định.** Khoảng 2/3 trẻ em ALL có bất thường nhiễm sắc thể của tế bào bạch cầu, gồm thay đổi số chromosome (vd, giảm bội hoặc tăng bội) hay cấu trúc chromosome (chuyển đoạn, mất đoạn, đảo đoạn).

Có nhiều marker hỗ trợ trong việc tiên lượng sống. Nhìn chung, **các trẻ nữ tiên lượng tốt hơn. Cộng đồng người Mỹ gốc Phi và người Mỹ gốc Tây Ban Nha có tỷ lệ thuyên giảm thấp và tỷ lệ cao tái phát.** Trẻ ALL **nhỏ hơn 1 tuổi và lớn hơn 10 tuổi có tiên lượng xấu hơn.** Số lượng bạch cầu cao, đặc biệt nếu lớn hơn 50,000/mm³, có tiên lượng xấu hơn. Bệnh nhân có **tế bào B trưởng thành (mature B-cell)** hoặc **kiểu hình miễn dịch tế bào T (T-cell immunophenotype)** thường tiên lượng xấu hơn những người có tiền tế bào B ALL (B-precursor ALL). Kiểu hình nhiễm sắc thể tế bào bạch cầu sẽ có chẩn đoán, tiên lượng và liệu pháp đặc hiệu. Bệnh nhân hyperdiploidy thường tiên lượng sống tốt hơn; hypodiploidy hoặc giả lưỡng bội (pseudodiploidy) tiên lượng kém hơn. Chuyển đoạn có tiên lượng xấu gồm t (9;22) (Philadelphia chromosome) ở bệnh nhân tiền B ALL (pre-B ALL), và t (4;11) ở trẻ sơ sinh có AML.

Xét nghiệm gồm **chọc dịch não túi** để kiểm tra hệ thần kinh trung ương (central nervous system – CNS) trong tổn thương ung thư máu giai đoạn sớm; **lượng lớn tế bào lympho chưa trưởng thành trong dịch não túi liên quan đến tiên lượng nặng.** X-quang ngực để phát hiện **khối trong trung thất.** Hình ảnh học xương có thể thấy hình ảnh thay đổi dày túi xương, mất vỏ xương hoặc đường ngang bắt tia xạ (transverse radiolucent

line); các hình ảnh này không mang tính tiên lượng sống điển hình và thường không cần thiết.

Hóa trị liệu kết hợp là liệu pháp chủ yếu. Liệu pháp bao gồm điều trị thuyên giảm (remission induction) và điều trị củng cố (consolidation), liệu pháp dự phòng CNS (prophylactic CNS therapy), và điều trị duy trì (maintenance). Điều trị thuyên giảm, kết hợp prednisone, vincristine, và asparaginase, tạo ra sự thuyên giảm trong 4 tuần với 98% trẻ em ALL nguy cơ thấp. Điều trị củng cố, nhắm vào các tế bào ung thư máu còn sót lại, sử dụng nhiều lần hóa trị liệu trong một khoảng thời gian ngắn. Liệu pháp dự phòng bằng tiêm nội tủy mạc (intrathecal) với cytarabine và/hoặc methotrexate (\pm chiếu xạ não-tủy sống - craniospinal irradiation) đã giảm thiểu tỷ lệ tái phát leukemia CNS từ 50% xuống khoảng 3% - 6%. Liệu pháp duy trì với methotrexate và 6-mercaptopurine, vincristine, và prednisone được cho từ 2 đến 3 năm nhằm ngừa tái phát; dừng lại khi trẻ hoàn toàn không tái phát trong 2 tới 3 năm.

Tỷ lệ sống 5 năm ở trẻ em ALL đang dần tăng trong suốt 40 năm qua và hiện tại lớn hơn 80%. Các tác dụng phụ muộn nên xem xét bao gồm dị tật thần kinh-tâm thần (neuropsychological deficit), co giật, và mất cân bằng hệ nội tiết (vd, thiếu hụt hormone tăng trưởng) liên quan đến điều trị dự phòng hệ thần kinh trung ương; suy giảm chức năng tạo tinh trùng liên quan đến dùng clophosphamide; chậm phát triển dậy thì ở các bé nam do chiếu xạ vào các mô sinh dục (gonadal tissue) khi ung thư máu xâm lấn vào tinh hoàn; bệnh lý đại não-bạch cầu (leukoencephalopathy) và các vấn đề phát triển thần kinh (đặc biệt ở những bệnh nhân sau chiếu xạ hệ thần kinh trung ương); và bệnh ác tính thứ phát.

Câu hỏi lượng giá

- 17.1 Một bà mẹ mang đứa con trai 3 tuổi mắc hội chứng Down đến phòng khám vì cậu bé chảy máu nướu 1 tuần nay. Mẹ cũng kể rằng bé có vẻ ít năng động hơn bình thường. Khám ghi nhận nhiệt độ đo ở miệng là 100°F (37.8°C), trẻ xanh xao, lách to, nướu chảy máu, và bầm tím ở hai chi dưới. Chẩn đoán nghĩ nhiều nhất là gì?
- A. Thiếu máu bất sản
 - B. Suy giảm tiểu cầu miễn dịch
 - C. Ung thư máu
 - D. Phản ứng giả leukemia
 - E. Thiếu máu hồng cầu to (Megaloblastic anemia)
- 17.2 Một người bố mang con trai 6 tuổi hiện đang điều trị khởi đầu hóa trị liệu do ALL đến phòng khám. Trường học sẽ không cho phép cậu bé nhập học nếu tiêm ngừa vaccine của cậu bé không đầy đủ. Hành động nào sau đây là đúng nhất?

- A. Gọi điện cho y tá trùng hoặc hiệu trưởng để thông báo rằng cậu bé không nên tiêm vaccine vì cậu bé đang hóa trị.
- B. Cập nhập lại các mũi tiêm ngừa trừ sởi-quai bị-rubella (MMR) và thủy đậu.
- C. Cập nhập lại các mũi tiêm ngừa trừ vaccine bại liệt đường uống.
- D. Cập nhập lại toàn bộ tiêm ngừa.
- E. Gọi điện cho y tá trùng hoặc hiệu trưởng để thông báo rằng cậu bé không bao giờ được tiêm vaccine vì vấn đề miễn dịch.
- 17.3 Một bà mẹ mang đến phòng khám con trai 4 tuổi, cậu bé bắt đầu phàn nàn về đau gối phải 2 tuần trước, hiện đang đi khập khiễng nhẹ, mệt mỏi, và đã sốt đến 100.4°F (38°C). Xét nghiệm nào sau đây là quan trọng nhất?
- A. Kháng thể kháng nhân (Antinuclear antibodies-ANA)
- B. Tổng phân tích tế bào máu phân biệt và tiểu cầu
- C. Nồng độ Epstein-Barr virus (Epstein-Barr virus titer)
- D. Yếu tố thấp (Rheumatoid factor)
- E. Tốc độ lắng máu (Sedimentation rate)
- 17.4 Hai tuần sau một hội chứng virus (viral syndrome), một trẻ 2 tuổi xuất hiện bầm tím và chấm xuất huyết toàn thân mà chủ yếu ở phân bố hai chân. Cậu bé không có phì đại hạch hay gan lách to. Xét nghiệm hemoglobin, dung tích hồng cầu, chỉ số bạch cầu và công thức bạch cầu bình thường. Chỉ số tiểu cầu là $15,000/\text{mm}^3$. Chẩn đoán nghĩ nhiều nhất là gì?
- A. Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho
- B. Thiếu máu bất sản
- C. Giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune thrombocytopenic purpura)
- D. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura)
- E. Bệnh lý von Willebrand.

ĐÁP ÁN

- 17.1 C. Khả năng cao bị ung thư máu liên quan đến một số bệnh lý di truyền nhất định (hội chứng Klinefelter, Hội chứng Bloom, Hội chứng Fanconi, hội chứng thất điều-giãn mạch [ataxia telangiectasia], u sợi thần kinh) và rối loạn chromosome như hội chứng Down. Trẻ em bị hội chứng Down tăng 10-15 lần nguy cơ hình thành ung thư máu. Anh chị em ruột của bệnh nhân ALL có nguy cơ ALL tăng gấp 2-4 lần. Một số trường hợp ALL liên quan đến rối loạn gene p53 (p53 gene aberration). Nhìn chung, các liên kết gene cũng gây ra một số trường hợp trong tổng số các ca trẻ em bị ALL.

- 17.2 **A.** Các vaccine virus sống chống chỉ định trên trẻ em ALL (và với mọi thành viên ở chung nhà) trong quá trình hóa trị và ít nhất 6 tháng sau hoàn thành điều trị. Mặc dù virus trong vaccine đã được giảm độc lực, ức chế hệ miễn dịch từ việc hóa trị thường ảnh hưởng nhiều và việc nhiễm virus có thể xảy ra. Các vaccine không có virus sống (bạch hầu, uốn ván, vaccine bại liệt đã bất hoạt, viêm gan A và B) là không phải chống chỉ định tuyệt đối trong trường hợp này, nhưng việc ức chế miễn dịch do hóa trị có thể ngăn việc đáp ứng kháng thể tạo ra.
- 17.3 **B.** Đứa trẻ này có triệu chứng của JRA và ung thư máu. Tổng phân tích tế bào máu phân biệt và tiểu cầu là xét nghiệm tầm soát ban đầu tốt nhất. Số lượng tiểu cầu và bạch cầu có thể bình thường hoặc tăng trong JRA, và không có sự hiện diện của tế bào lympho chưa trưởng thành. Thường thì các tế bào lympho chưa trưởng thành sẽ hiện diện ở phết tế bào máu ngoại vi ở trẻ ALL. Cậu bé trong case này cần chọc tủy xương.
- 17.4 **C.** Ban suy giảm tiểu cầu miễn dịch (hoặc vô căn) (ITP) thường gặp ở trẻ em. Ở hầu hết các trường hợp, nhiễm trùng do virus trước đó có thể được ghi nhận. Lượng tiểu cầu thường nhỏ hơn 20,000/mm³, nhưng các xét nghiệm khác thì bình thường, bao gồm cả sinh thiết tủy (cũng có thể tăng số lượng tế bào khổng lồ). Điều trị bao gồm theo dõi thêm hoặc có thể truyền tĩnh mạch immunoglobulin (IVIG), anti-RhD, ức chế miễn dịch, hoặc steroid. Hồi bệnh sử có thể tìm thấy các nguyên nhân khác gây suy giảm tiểu cầu, như mới tiêm vaccine MMR gần đây, do uống thuốc, và mắc virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Đúc Kết Lâm Sàng

- Ung thư máu là bệnh lý ung thư thường gặp ở trẻ em, và ALL chiếm khoảng 75% các ca ung thư máu trẻ em.
- ALL có tỷ lệ mắc cao nhất ở trẻ 4 tuổi, và trẻ nam thường bị nhiều hơn.
- ALL thường có các triệu chứng không điển hình như chán ăn, kích thích, lờ mờ, xanh xao, chảy máu, đốm xuất huyết, đau khớp, đau chân và sốt.
- Hóa trị liệu kết hợp là liệu pháp chủ yếu cho trẻ em có ALL. Liệu pháp khởi đầu (prednisone, vincristine, và asparaginase) tạo ra sự thuyên giảm trong vòng 4 tuần với khoảng 98% trẻ có nguy cơ trung bình ALL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Campana D, Pui CH. Childhood leukemia. In: Abeloff MD, Armitage JD, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingston Elsevier; 2008:2139-2160.
- Freeman MH. Idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:1556-1557.
- Mahoney DH. Acute lymphoblastic leukemia. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones MD, eds. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:1750-1758.
- Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:1594-1600.
- Tubergen DT, Bleyer A. The leukemias. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007:2116-2122.
- Wallace CA, Sherry DD. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:836-840.