

BÁO CÁO CA BỆNH LƠ XÊ MI CẤP TIỀN TỦY BÀO HIỂM GẶP TẠI VIỆN HUYẾT HỌC VÀ TRUYỀN MÁU TW

Phạm Hải Yên¹, Nguyễn Ngọc Dũng², Nguyễn Thị Mai¹,
Phí Thị Nguyệt Anh², Nguyễn Vũ Thịnh²,
Cao Thị Thủy², Nguyễn Thị Xuân²

TÓM TẮT

Lơ xê mi cấp tiền tủy bào là một thể ung thư máu ác tính với triệu chứng chủ yếu là thiếu máu, rối loạn đông máu và nhiễm khuẩn. Thâm nhiễm ngoài tủy như da, thần kinh TW, lợi rất hiếm gặp ở bệnh nhân mới được chẩn đoán, mặc dù những biểu hiện này cũng đã được mô tả với tỷ lệ thấp trong những trường hợp tái phát. Chúng tôi ghi nhận và báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 22 tuổi, nhập viện vì đau xương, yếu các chi tăng dần kèm theo thiếu máu nhẹ và rối loạn đông máu. Bệnh nhân được chẩn đoán lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có thâm nhiễm thần kinh dựa trên sinh thiết tủy xương, gene PML/RARa và FISH t(15;17) dương tính và kết quả chụp MRI. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ với Daunorubicin + ATRA và cho thấy sự cải thiện rõ rệt về lâm sàng.

Từ khóa: Lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào; xâm lấn thần kinh

SUMMARY

Acute promyelocytic leukemia is a rare form of malignant blood cancer. Common symptoms

of the disease are anemia, coagulative disorders and infections. However, extramedullary manifestation of tumor cells as spinal, skin or nerve in acute promyelocytic leukemia is a very rare condition. We record and report a case of a 22-year-old male patient who was admitted to the hospital because of bone paiting, weakness of the four limbs with ascending level beside anemia and coagulated disorder. He was diagnosed acute promyelocytic leukemia with nerve involvement based on bone marrow aspiration, bone marrow biopsy, PML/RARa gene mutation, t(15;17) mutation on FISH and MRI. He recieved Daunorubicin + ATRA and initially showed great clinical improvement.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, nerve involvement.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào chiếm khoảng 7% đến 8% trong số lơ-xê-mi cấp dòng tủy ở người lớn. Bệnh đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào ác tính hình thái tiền tủy bào và có t(15;17) tạo ra gen đột biến PML/RARa. Bệnh diễn biến rất cấp tính với các biểu rối loạn đông máu nặng như đông máu nội mạc rải rác (DIC), đe dọa tính mạng và cần điều trị tích cực. Một số báo cáo trước đây ghi nhận tỷ lệ tử vong lên đến gần 50%. Đa hóa trị liệu là phương pháp điều trị duy nhất ở thời điểm này nhưng tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hải Yên

SĐT: 0987.805.254

Email: haiyenbmhh@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/8/2022

Ngày phản biện khoa học: 26/8/2022

Ngày duyệt bài: 15/9/2022

toàn chỉ dưới 60% và tỷ lệ bệnh nhân sống trên 2 năm chỉ ở mức 20-40%. Tuy nhiên với việc tìm ra all-trans retinoic acid (ATRA) và arsenic trioxide (ATO), điều trị lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào bước sang một trang mới, lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào trở thành thể bệnh lơ-xê-mi cấp có khả năng chữa khỏi với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn đạt tới 90% trong 5 năm [1]. Vì vậy, chẩn đoán chính xác lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào rất quan trọng, giúp bệnh nhân sớm được điều trị bằng ATRA hoặc ATO.

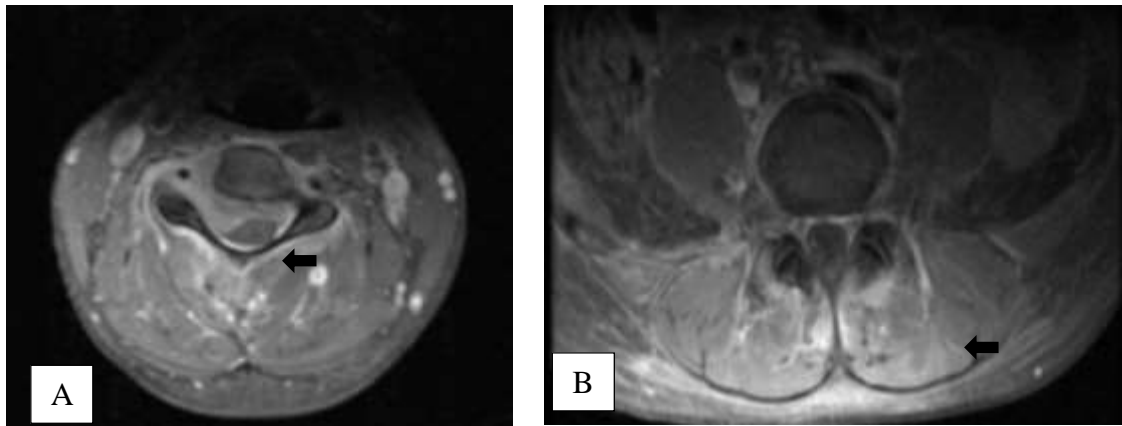
II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 22 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. 6 tháng trước bệnh nhân xuất hiện thiếu máu, được chẩn đoán DIC mạn/ rối loạn sinh tủy (MDS-EB2, tủy đồ và sinh thiết tủy xương nghèo tế bào, cốt hóa nhiều, có 14% blast) tại Viện Huyết học- Truyền máu TW, điều trị triệu chứng với kháng sinh, chống đông heparin trọng lượng phân tử thấp. Sau 6 tháng, bệnh nhân xuất hiện đau xương dài, hạn chế vận động vùng cột sống cổ và lan xuống vai phải kèm theo yếu cơ vùng cánh tay phải. Sau đó tiếp tục xuất hiện bí tiểu, yếu 2 chi dưới tăng dần.

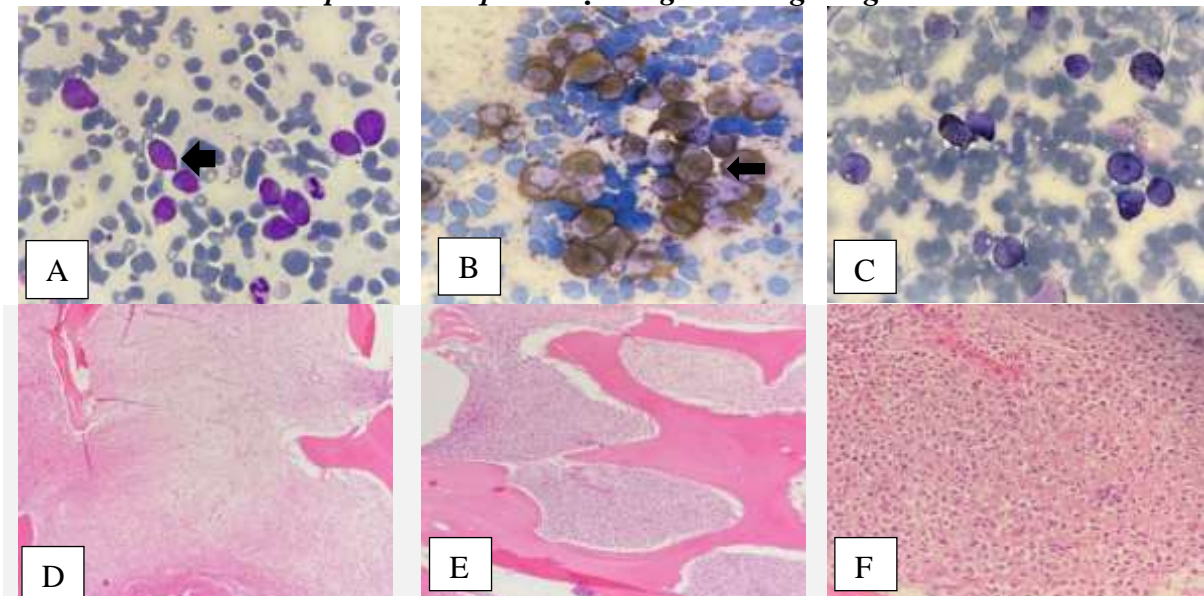
Khám lâm sàng cho thấy: Bệnh nhân đau xương toàn thân, hạn chế vận động cột sống cổ, cơ lực cánh tay phải 1/5, cơ lực cánh tay trái 3/5, cơ lực 2 chi dưới 1/5, còn cảm giác nông và sâu, tiểu qua sonde, nước tiểu trong,

đại tiện tự chủ, có thiếu máu, không có xuất huyết, sốt 38,3⁰C.

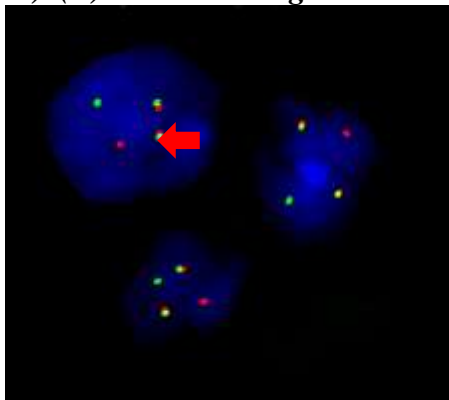
Các xét nghiệm cho kết quả như sau: MRI cột sống cổ - ngực - thắt lưng: Thâm nhiễm lan tỏa phần mềm quanh CS ngực, CS cổ, đám rối thần kinh cánh tay 2 bên ưu thế hơn bên phải, thắt lưng cùng; Hình ảnh dày màng tủy lan rộng ngấm thuốc mạnh, chèn ép ngực và đuôi ngực (Hình 2.1). Hb 92 g/l, TC 135 G/l, BC 6.05 G/l (N 82%; L 9%; M 9%, không có tế bào blast). Fibrinogen 5.36, PT 51%, rAPTT 1.15, rượu (+++), D-Dimer >7650 ng/ml, LDH 288 U/L. Chọc tủy ở gai chậu sau trên hai bên đều không hút được dịch tủy. Chọc tủy ở xương ức hút được rất ít dịch tủy, trên lam nhuộm Giemsa thấy mật độ tế bào giảm, 75% blast hình thái hướng đến tiền tủy bào với một số có nhân soi gương, nguyên sinh chất tăng hạt, có giả túc, ưa base mạnh (Hình 2.2 A-C). Sinh thiết tủy xương gặp nhiều khu vực tủy hoại tử, vài khoang sinh máu còn lại có mật độ tế bào bình thường với khoảng 50% tế bào ác tính, một số khoang còn lại tăng sinh xơ và cốt hóa (Hình 2.2 D-F). Phát hiện gene PML/RARa bằng kỹ thuật RT-PCR. Phát hiện chuyển đoạn t(15; 17) trên mảnh sinh thiết tủy xương bằng kỹ thuật FISH (Hình 2.3). Dịch não tủy: trong, rất ít tế bào, protein 4,39 g/l, glucose 2,54 μmol/l, Clo 120 μmol/l.



Hình 2.1: (A) Hình ảnh dày màng tủy cột sống cổ ngực. (B) Hình ảnh thâm nhiễm lan tỏa phần mềm quanh cột sống thắt lưng cùng.



Hình 2.2. (A) Blast trong tủy xương (B). Tế bào blast dương tính với Peroxydase. (C) Tế bào blasts dương tính với Sudan đen. (D) Khu vực tủy hoại tử (E). Khu vực tủy tăng sinh tế bào blast (x10). (F) Hình ảnh tăng sinh blast ở vật kính x40.



Hình 2.3. Hình ảnh FISH $t(15;17)$ trên mẫu bệnh phẩm sinh thiết tủy xương

Bệnh nhân được chẩn đoán lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có DIC 5 điểm và thâm nhiễm cột sống được điều trị bằng phác đồ Daunorubicin 60mg/ngày trong 3 ngày và ATRA kết hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp 4000 UI/ngày, giảm đau. Sau 1 tuần điều trị, triệu chứng lâm sàng cải thiện, bệnh nhân đỡ đau, số lần dùng thuốc giảm đau giảm, bắt đầu có thể đứng dậy. Về xét nghiệm, Hb tăng dần (từ 92 g/l lên 108 g/l), D-dimer giảm (10.027 ng/ml xuống còn 2229 ng/ml).

III. BÀN LUẬN

Lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào được mô tả lần đầu tiên vào năm 1949 bởi các nhà huyết học Pháp với các triệu chứng xuất huyết nặng dẫn đến tử vong nhanh chóng. Đặc điểm nổi bật của lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào là tình trạng xuất huyết rất nặng, đa dạng, đặc biệt là xuất huyết não, nguyên nhân gây tử vong của 10-30% các trường hợp. Tỷ lệ tử vong còn khoảng 5% kể từ khi áp dụng các phác đồ điều trị có ATRA [2]. Chuyển đoạn t(15;17) tạo ra gen PML/RAR α , kết hợp giữa gen RAR α ở vị trí 17q21 (mã hóa cho protein RAR α) với gen PML ở vị trí 15q22 (mã hóa cho protein PML), được xem như yếu tố chẩn đoán xác định bệnh. Hình thái học tế bào tủy xương và hóa học tế bào cũng là yếu tố quan trọng, nhiều trường hợp có tính chất quyết định điều trị khi chưa có kết quả xét nghiệm gen vì tính chất cấp tính và tỷ lệ tử vong cao của bệnh. Tế bào blast trong lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào thường có kích thước lớn, nhân thường có dạng soi gương hoặc rất cuộn và có thể thấy hạt nhân, nguyên sinh chất rộng, nhiều hạt, chứa cả bó thể Auer,

một đặc trưng của thể bệnh này. Tế bào blast biểu hiện dương tính mạnh với Myeloperoxidase và Sudan đen B, trong khi PAS và Esterase không đặc hiệu âm tính [3].

Báo cáo của chúng tôi về trường hợp bệnh nhân nam 22 tuổi, chẩn đoán lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có thâm nhiễm cột sống lan tỏa từ tủy cổ đến thắt lưng cùng. Tiếp cận ban đầu với tổn thương trên MRI, tính chất đau lan tỏa (dùng thuốc giảm đau không cải thiện), thời gian diễn biến lâu, DIC mạn kéo dài khiến bác sỹ lâm sàng hướng tới bệnh lý về khối u hoặc ung thư di căn gây chèn ép. Ngoài ra, máu ngoại vi không có tế bào blast và chỉ có thiếu máu nhẹ. Chọc hút tủy xương khó khăn, nghèo tế bào và không lấy được dịch tủy để làm xét nghiệm về di truyền và phân loại miễn dịch. Hình thái học trên tủy đồ khá điển hình của tiền tủy bào. Tuy nhiên, khẳng định chính xác phải dựa trên xét nghiệm FISH t(15;17). Đây là ca bệnh hiếm gặp cũng như có nhiều khó khăn trong chẩn đoán. Các báo cáo cũng ghi nhận biểu hiện ngoài tủy trong lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào ở nhóm mới chẩn đoán rất hiếm gặp. Thậm chí với nhóm lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào tái phát, các biểu hiện ngoài tủy chỉ chiếm 3% -5% [4]. Các ghi nhận biểu hiện ngoài tủy không có thống kê tỷ lệ cụ thể mà chỉ là các báo cáo ca bệnh vừa bởi hiếm gặp, vừa do triệu chứng lâm sàng rất đa dạng, đặc biệt tổn thương thâm nhiễm cột sống, cùng một vị trí tổn thương nguyên phát mà mỗi bệnh nhân lại có một đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm khác nhau như trường hợp báo cáo bệnh nhân nữ 26 tuổi nhập viện với biểu hiện đau lưng; liệt chi dưới và tổng phân tích tế bào máu ngoại vi cho thấy có giảm ba dòng [5];

hay trường hợp bệnh nhân nam 14 tuổi, đi khám vì liệt chi dưới nhưng kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi hoàn toàn không có biểu hiện bất thường [7]. Như chúng ta đã biết, các trường hợp có biểu hiện bất thường một trong các dòng máu ngoại vi gợi ý bác sỹ lâm sàng cần kiểm tra tủy xương để phát hiện sự có mặt của tế bào blasts và kèm theo đó làm xét nghiệm phát hiện đột biến gen PML/RARa để chẩn đoán xác định

lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào. Tuy nhiên trong những trường hợp lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào thâm nhiễm cột sống, bệnh nhân có thể không có thay đổi ba dòng máu ngoại vi cũng như không có rối loạn đông máu (Bảng 3.1). Đó là lý do tại sao mà các bác sỹ lâm sàng có thể nghĩ đến bệnh lý ung thư ngoài huyết học và chỉ định sinh thiết tổn thương cột sống thay vì kiểm tra tủy xương.

Bảng 3.1. So sánh các trường hợp lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có xâm lấn cột sống

Tác giả	Giới/tuổi	Triệu chứng chính	Vị trí tổn thương	Máu ngoại vi	Rối loạn đông máu
Chúng tôi	Nam/22	Đau xương, yếu 2 chân	Cột sống	Thiếu máu nhẹ	Có
Tay Za Kyaw [5]	Nữ/26	Đau lưng, liệt	Cột sống	Giảm 3 dòng	Không
Savranlar A [6]	Nam/18	Sốt, liệt chi dưới	Cột sống	Thiếu máu, giảm tiểu cầu	Không
Stankova J [7]	Nam/14	Liệt chi dưới	Cột sống	Bình thường	Không
Shah NN [8]	Nam/56	Đau lưng	Cột sống	Giảm bạch cầu	Không

Với bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân đã được kiểm tra tủy xương sớm sau khi chọc dịch não tủy một phần vì bệnh nhân đã có tiền sử chẩn đoán rối loạn sinh tủy từ trước. Do đó bệnh nhân đã được chẩn đoán điều trị sớm. Trước kia, lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào là thể bệnh có tiên lượng xấu, điều trị bệnh chỉ dừng lại ở đa hóa trị liệu kết hợp anthracycline và aracytine cho tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn khoảng 65%, số còn lại tử vong khá sớm do biến chứng chảy máu liên quan đến rối loạn đông máu hoặc kháng trị. Từ khi có ATRA, cục diện hoàn toàn thay đổi với khoảng 90% đạt lui bệnh hoàn toàn trong 5 năm [1]. ATRA cũng cải thiện nhanh chóng tình trạng rối loạn đông máu. Tuy nhiên bệnh

nhân được điều trị với ATRA đơn thuần thông thường dễ tái phát. Vì vậy, kết hợp ATRA và hoá trị liệu sẽ làm giảm tỉ lệ tái phát xuống khoảng 30%, và trên những bệnh nhân có bạch cầu tăng nhanh sẽ ngăn hội chứng ATRA [7], [8]. Bệnh nhân của chúng tôi sau khi có chẩn đoán xác định lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào đã được điều trị bằng Daunorubicin 600mg/ngày trong 3 ngày kết hợp ATRA 40mg/ngày. Kết hợp với điều trị nhiễm khuẩn bằng kháng sinh, điều trị DIC bằng tiêm dưới da heparin trọng lượng phân tử thấp 4000 UI/ngày. Kết quả điều trị sau 7 ngày, bệnh nhân giảm các triệu chứng đau cột sống thắt lưng, giảm tê bì và bắt đầu đi lại được.

IV. KẾT LUẬN

Lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào hiện nay được coi là một thể bệnh có tiên lượng tốt nhất trong nhóm bệnh lơ-xê-mi cấp nhờ cơ chế bệnh sinh của bệnh ngày càng được hiểu rõ và sự ra đời của ATRA trong điều trị. Do biểu hiện thâm nhiễm thần kinh, xương, da,... rất hiếm gặp nên bệnh thường bị bỏ sót trong những trường hợp này. Huyết tủy đồ kết hợp kết quả đột biến đặc trưng là t(15; 17) giúp chẩn đoán xác định bệnh. Chúng tôi báo cáo trường hợp lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào có xâm lấn thần kinh và cột sống rất hiếm gặp nhằm làm phong phú thêm các trường hợp lơ-xê-mi cấp tiền tủy bào bên cạnh những trường hợp điển hình với thiếu máu và rối loạn đông máu nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bruno Kosa Lino Duarte, MD, Ana Carolina Mourão Toreli (2018)**, Improving the Outcomes of Acute Promyelocytic Leukemia in a Limited Resources Setting: The Benefit of Early ATRA Administration in 30-Day Survival. *Blood*, 132 (Supplement 1): 5874.
2. **De la Serna and Vellenga (2008)**. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*, 111 (7), 3395-3402.
3. **Arber D.A. Brunning R.D (2016)**, Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition, Published by the International Agency for Research on Cancer, pp 130-149.
4. **Giorgina Specchia, Francesco Lo Coco (2001)**, Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with All-Trans retinoic acid: A report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 20 (October 15), 2001: pp 4023-4028.
5. **Tay Za Kyaw¹, Jayarane A.S (2011)**. Myeloid Sarcoma: An Unusual Presentation of Acute Promyelocytic Leukemia Causing Spinal Cord Compression, *Turk J Hematol* 2012; 29: 278-282.
6. **Savranlar A, Ustundag Y, Ozer T, Bayraktaroglu T và cộng sự (2004)** A Thoracic- Epidural Granulocytic Sarcoma case that was Diagnosed Preceding the Onset of and that Recurred Co- Incidental to Acute Promyelocytic Leukemia, Which developed after Surgical treatment. *Acta Med Okayama* 58: 251 -4.
7. **Stankova J, Mitchell D và cộng sự (2006)**. Atypical Presentation of Acute Promyelocytic Leukemia . *Br J Haematol* 132: 379-80.
8. **Shah NN, Stonecypher M, Gopal P và cộng sự (2016)**. Acute Promyelocytic Leukemia presenting as a Paraspinal Mass. *J Community Support Oncol* 14: 126-9.