



CẬP NHẬT VỀ BỆNH TẾ BÀO MAST

BS. Nguyễn Thị Huế¹

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh tế bào mast (mastocytosis) gồm một nhóm các bệnh đặc trưng bởi sự tích tụ một dòng tế bào mast (một clone tế bào) tại một hoặc nhiều mô trong cơ thể bao gồm da, tủy xương, gan, lách, ống tiêu hóa và hạch bạch huyết.

Mức độ nặng của bệnh tế bào mast phụ thuộc vào số lượng tế bào bị tích tụ trong mô. Càng nhiều tế bào mast tích tụ thì triệu chứng càng nặng nề.

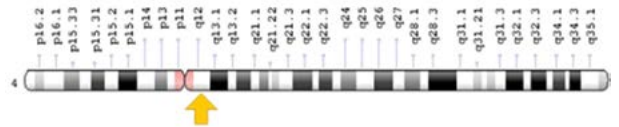
Bệnh tế bào mast nhìn chung gồm hai thể chính là thể khu trú ở da chiếm chủ yếu và thể toàn thân với các triệu chứng toàn thân.

2. NGUYÊN NHÂN

Hầu hết các thể của bệnh tế bào mast đều gây ra bởi đột biến gen c-KIT nằm trên nhiễm sắc thể 4q12. Gen c-KIT mã hóa cho KIT (CD117, hay Stem Cell Factor receptor) trên tế bào mast, một thụ thể tyrosine kinase type III. Stem Cell Factor (SCF) là chất gắn của KIT và cần thiết cho sự sống của tế bào mast. Khi gen này đột biến sẽ dẫn đến bất thường thụ thể KIT, kết quả là hoạt hóa liên tục thụ thể này. Sự hoạt hóa này sẽ truyền tín hiệu của KIT vào nhân tế bào làm tế bào tăng sinh không kiểm soát và không đi vào con đường chết theo chương trình và cuối cùng là làm tăng sinh tế bào. Đột biến gen KIT gây tăng trưởng quá mức một dòng tế bào mast và dẫn tới tích tụ bất thường trong các mô cơ thể.

¹: Bệnh viện Bạch Mai
DOI:10.56320/tcdlhnv.37.30

Đột biến gen này di truyền ở một số ca, tức là con cái thừa hưởng của cha mẹ, tuy nhiên trong đa số các trường hợp, đột biến này là tự phát, tức là không có tiền sử gia đình về bệnh.



Hình 1: Vị trí trên KIT trên cánh dài nhiễm sắc thể số 4 (Nguồn: internet)

3. ĐẠI CƯƠNG VỀ TẾ BÀO MAST

Tế bào mast (mast cell) là một tế bào bình thường trong cơ thể, thường xuất hiện ở da và các mô khác. Chúng đóng vai trò trong miễn dịch bẩm sinh, miễn dịch chống vi khuẩn - ký sinh trùng và giai đoạn đầu tiên của quá trình liền thương đối với một tổn thương mô.

Các thành phần chứa trong các hạt bào tương của tế bào mast gồm: histamin, leukotrien C4, prostaglandin D2, carboxypeptidase, heparin, cathepsin G-like protease, tryptase, TNF- α , chymase, interleukin-8...

Khi tế bào mast được hoạt hóa, các chất trung gian hóa học này được giải phóng vào mô da xung quanh, với các chức năng: trung gian viêm, giãn mạch tại chỗ... dẫn đến ngứa, phù, đỏ tại chỗ, đôi khi là tạo thành mụn nước bọng nước.

Đây cũng là một phản ứng bảo vệ của cơ thể. Ví dụ khi bị muỗi đốt, muỗi sẽ tiêm nước bọt của chúng vào da, nước bọt của muỗi sẽ kích thích hoạt hóa tế bào mast ở các mức độ khác nhau tùy theo tính nhạy cảm của mỗi người dẫn đến tạo

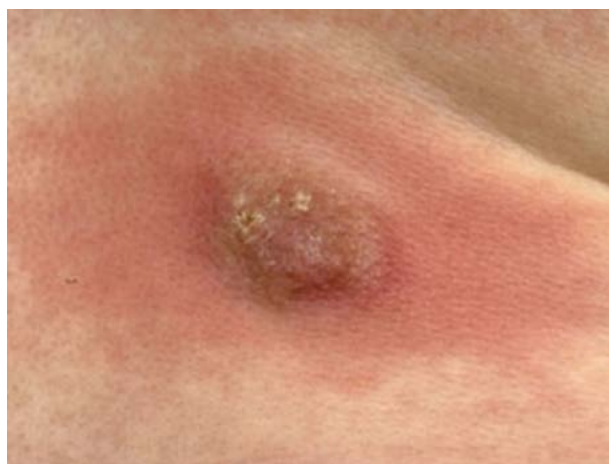
phản ứng ngứa, tạo sẩn phù. Đáp ứng khó chịu này làm cho con người nhận thức được và tránh bị muỗi đốt lại.

Dấu hiệu Darier: Chà xát một vùng da nào đó, nếu xuất hiện đỏ, phù và ngứa trong vòng vài

phút thì đó là dấu hiệu Darier dương tính. Đối với trẻ nhỏ, có thể xuất hiện mụn nước bọng nước sau đó. Dấu hiệu Darier gặp trong tất cả các thể bệnh tế bào mast tại da.



Hình 2 a, b: Dấu hiệu Darier dương tính ở bệnh nhân mày đay sắc tố (Nguồn: dermnetnz.org)



Hình 3: Dấu hiệu Darier dương tính ở bệnh nhân u tế bào mast đơn độc (Nguồn: dermnetnz.org)

4. PHÂN LOẠI

- Có thể phân loại bệnh tế bào mast thành hai nhóm chính:

+ Bệnh tế bào mast khu trú - Localised mastocytosis (chỉ khu trú ở 1 mô duy nhất).

+ Bệnh tế bào mast hệ thống - Systemic mastocytosis (có thể ảnh hưởng đến nhiều mô).

- Phân loại bệnh tế bào mast của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2016:

+ Bệnh tế bào mast ở da (Cutaneous mastocytosis).

+ Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển chậm (Indolent systemic mastocytosis).

+ Bệnh tế bào mast hệ thống kèm bệnh máu (Systemic mastocytosis with associated haematological disease).

+ Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển nhanh (Aggressive systemic mastocytosis).

+ Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển âm thầm (Smouldering systemic mastocytosis).

+ Lơ xê mi tế bào mast (Mast cell leukaemia).

+ Sarcom tế bào mast (Mast cell sarcoma).

+ Bệnh tế bào mast không ở da (Extracutaneous mastocytoma).



5. BỆNH TẾ BÀO MAST Ở DA

- Dấu hiệu Darier dương tính là đặc trưng của tất cả các thể bệnh tế bào mast ở da.

- Xấp xỉ 2/3 các ca bệnh tế bào mast ở da gặp ở trẻ em.

- Bệnh tế bào mast ở da được phân loại thành:

+ U tế bào mast đơn độc (Solitary mastocytoma).

+ Bệnh tế bào mast ở da dạng dát sẩn (Maculopapular cutaneous mastocytosis).

+ Bệnh tế bào mast ở da lan tỏa (Diffuse cutaneous mastocytosis).

+ Bệnh tế bào mast ở da giãn mạch (Telangiectatic cutaneous mastocytosis (telangiectasia macularis eruptiva perstans)).

+ U tế bào mast dạng mảng (Plaque-type mastocytoma).

+ U tế bào mast dạng cục đơn độc và đa tổn thương (Solitary and multiple nodular mastocytomas).

Trong đó, u tế bào mast đơn độc và bệnh tế bào mast ở da dạng dát sẩn là các thể thường gặp nhất ở trẻ em.

5.1. U tế bào mast đơn độc (Solitary mastocytoma)

+ Thường gặp ở trẻ nhỏ.

+ Biểu hiện là một mảng dát, dày, màu hơi đỏ hoặc hơi vàng nâu.

+ Thường mất đi hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn theo thời gian.



Hình 4 a, b, c: U tế bào mast đơn độc (Nguồn: dermnetnz.org)

5.2. Bệnh tế bào mast ở da dạng dát sẩn (Maculopapular cutaneous mastocytosis)

+ Bệnh tế bào mast ở da dạng dát sẩn trước đây gọi là mày đay sắc tố (urticaria pigmentosa). Đây là thể bệnh thường gặp nhất ở cả người lớn và trẻ em.

+ Bệnh tế bào mast ở da dạng dát sẩn ở trẻ em thường tự biến mất nhưng ở người lớn thì ít khả năng hơn nhiều.

+ Bệnh tế bào mast ở da dạng dát sẩn có thể đi kèm với các triệu chứng toàn thân.



Hình 5 a, b, c: Bệnh tế bào mast ở da dạng dát sẩn (Nguồn: dermnetnz.org)



5.3. Bệnh tế bào mast ở da lan tỏa (Diffuse cutaneous mastocytosis)

- Bệnh tế bào mast ở da lan tỏa ở trẻ nhỏ thường biểu hiện với bệnh cảnh đỏ da toàn thân, đôi khi là mụn nước bọng nước lan tỏa.

- Bệnh tế bào mast ở da lan tỏa ở trẻ vị thành niên và người trưởng thành thường biểu hiện bởi da dày, giống như da thuộc (leather) dày lên lan tỏa toàn thân hoặc gần như toàn thân kèm theo dấu hiệu Darier dương tính.



Hình 6 a, b, c: Bệnh tế bào mast ở da lan tỏa (Nguồn: dermnetz.org)

5.4. Bệnh tế bào mast ở da giãn mạch (Telangiectatic cutaneous mastocytosis (telangiectasia macularis eruptiva perstans)

+ Bệnh tế bào mast ở da giãn mạch còn được gọi là dát đỏ giãn mạch kéo dài (telangiectasia

macularis eruptiva perstans - TMEP).

+ Bệnh tế bào mast ở da giãn mạch đặc trưng bởi giãn mạch lan tỏa và rất dai dẳng, thỉnh thoảng có thể kèm theo triệu chứng hệ thống.



Hình 7 a, b: Bệnh tế bào mast ở da giãn mạch (Nguồn: dermnetz.org)



Hình 8: Tổn thương của bệnh tế bào mast ở da giãn mạch dưới dermoscopy (Nguồn: dermnetz.org)



6. BỆNH TẾ BÀO MAST HỆ THỐNG

- Bệnh tế bào mast hệ thống bao gồm:
 - + Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển chậm (Indolent systemic mastocytosis).
 - + Bệnh tế bào mast hệ thống kèm bệnh máu (Systemic mastocytosis with associated haematological disease).
 - + Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển nhanh (Aggressive systemic mastocytosis).
 - + Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển âm thầm (Smouldering systemic mastocytosis).
- Tỷ lệ bệnh tế bào mast hệ thống ở người trưởng thành cao hơn nhiều so với trẻ em (cực kỳ hiếm gặp ở trẻ em).
- Bệnh tế bào mast hệ thống được chẩn đoán khi có 1 tiêu chuẩn chính và 1 hoặc nhiều hơn 1 tiêu chuẩn phụ, hoặc khi có từ 3 tiêu chuẩn phụ trở lên.
 - + Tiêu chuẩn chẩn đoán chính:

Nhiều vùng thâm nhiễm dày đặc tế bào mast trong tủy xương hoặc các cơ quan khác không phải da, được xác định bằng các nhuộm mô học, như tryptase tế bào mast (tích tụ > 15 tế bào mast).
 - + Tiêu chuẩn chẩn đoán phụ:
 - Thâm nhiễm tế bào mast trong tủy xương hoặc các cơ quan khác không phải da, có > 25% tế bào mast hình con quay (spindle-shaped) hoặc không điển hình khác HOẶC trong tủy xương nhuộm có > 25% tế bào mast có hình con quay hoặc không điển hình khác.
 - Đột biến điểm hoạt động của SCF (stem cell factor), c-KIT trong codon (đơn vị mã, gồm 3 nucleotide) 816 ở cơ quan không phải da.
 - Phát hiện được tế bào mast ở các cơ quan không phải da dương tính với CD117 kèm theo CD2 hoặc CD5 hoặc cả 2 bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry).

- Nồng độ tryptase huyết thanh > 20ng/mL dai dẳng (không áp dụng ở bệnh nhân bệnh tế bào mast hệ thống kèm bệnh máu).

6.1. Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển chậm (Indolent systemic mastocytosis)

- + Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển chậm là thể thường gặp nhất trong nhóm bệnh này với các biểu hiện nặng hệ thống ở mức tối thiểu.
- + Bệnh đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào mast thấp (< 30%), các triệu chứng liên quan đến các chất trung gian hóa học như cơn đỏ bừng, tiêu chảy, và triệu chứng da da (thường là kiểu bệnh tế bào mast ở da dạng dát sần).
- + Dưới nhóm hiếm hơn của bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển chậm:

- Tích tụ tế bào mast đơn độc trong tủy xương (Isolated bone marrow mastocytosis).

- Bệnh tế bào mast hệ thống biệt hóa tốt (Well-differentiated systemic mastocytosis): Tế bào hình tròn; thâm nhiễm tế bào mast đa ổ, đặc, không biểu hiện CD25; đột biến KIT bên ngoài codon 816).

- Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển âm thầm (Smouldering systemic mastocytosis): Tủy xương tăng sinh tế bào dạng lạnh tính hoặc dạng ranh giới; dị sần; xâm nhập tế bào mast trong tủy xương > 30%, tryptase huyết thanh > 200ng/mL; gan, lách, hạch to nhưng không có suy chức năng.

6.2. Bệnh tế bào mast hệ thống kèm bệnh máu (Systemic mastocytosis with associated haematological disease)

- Bệnh tế bào mast hệ thống kèm bệnh máu hay tên đầy đủ là bệnh tế bào mast hệ thống kèm bệnh máu dòng tế bào không phải tế bào mast (Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage disease).
- Chiếm khoảng 1/3 bệnh tế bào mast hệ thống.

- Đặc trưng bởi đồng mắc các khối u tăng sinh tủy (trong đó tủy xương tăng sản xuất các tế bào máu) và dị sản tủy (trong đó tủy xương sản xuất quá ít tế bào máu).

6.3. Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển nhanh (Aggressive systemic mastocytosis)

- Hậu quả của tăng sinh tế bào mast không kiểm soát được dẫn đến suy chức năng cơ quan.

- Triệu chứng bao gồm: Cơ đồ bùng, ngứa, huyết áp thấp, phản vệ, tiêu chảy, xuất huyết tiêu hóa kèm theo nồng độ tryptase huyết thanh cao. Bệnh cảnh này có thể dẫn đến các biến chứng: giảm các dòng tế bào máu, tiêu xương và loãng xương dẫn đến gãy xương, kém hấp thu, sụt cân, lách to hoạt động quá mức dẫn đến tan máu, gan to với suy chức năng gan, cổ trướng, tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

7. CÁC THỂ KHÁC CỦA BỆNH TẾ BÀO MAST

- Lơ xê mi tế bào mast (Mast cell leukaemia).
- + Thể hiếm gặp.
- + Đặc trưng bởi tế bào mast với tính chất ác tính lưu hành trong tuần hoàn.
- + Tiên lượng rất xấu.
- Sarcom tế bào mast (Mast cell sarcoma).
- + Đặc trưng bởi tế bào mast với tính chất ác tính tích tụ tạo thành khối u đặc.
- Bệnh tế bào mast không ở da (Extracutaneous mastocytoma).
- + Là khối u tế bào mast lành tính khu trú ở các cơ quan không phải da.

8. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH BỆNH TẾ BÀO MAST

Bệnh tế bào mast ở da thường chẩn đoán dựa vào lâm sàng và dấu hiệu Darier. Tuy nhiên, sinh thiết da có thể giúp chẩn đoán xác định.

Chú ý rằng, có thể khó nhìn thấy tế bào mast trên các nhuộm mô học tiêu chuẩn bằng haematoxylin-eosin (H&E). Tế bào mast được xác định bằng các nhuộm đặc hiệu hơn, chẳng hạn như Giemsa, toluidine blue, Astra blue hoặc nhuộm hóa mô miễn dịch như tryptase và CD117 (nhuộm phát hiện thụ thể màng c-KIT trên bề mặt tế bào mast).

Xét nghiệm máu nếu có nồng độ tryptase tăng cao là một gợi ý của biểu hiện hệ thống của bệnh tế bào mast.

9. ĐIỀU TRỊ BỆNH TẾ BÀO MAST

Hầu hết các thể khu trú của bệnh tế bào mast ở da mà không có triệu chứng thì không cần điều trị.

9.1. Điều trị chung

Điều trị cho bệnh nhân có triệu chứng không thể thiếu các biện pháp chung để tránh các yếu tố kích thích giải phóng histamin. Cần đặc biệt thận trọng với những bệnh nhân thể hệ thống hoặc thể da lan tỏa, đặc biệt nếu có tryptase huyết thanh tăng cao khi vô cảm cho thủ thuật hoặc chụp các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh có tiêm thuốc cản quang.

Các yếu tố kích hoạt tế bào mast gồm:

- Tác nhân vật lý: Nhiệt và lạnh, ánh sáng mặt trời, thay đổi nhiệt độ đột ngột, chà xát/đè nén tổn thương da.
- Yếu tố cảm xúc: Căng thẳng, lo lắng, mất ngủ.
- Thuốc: Aspirin và NSAIDs; morphin, codein và các dẫn xuất cùng nhóm; thuốc ho; bia rượu; gây tê tại chỗ; chẹn beta; kháng kháng cholinergic (ví dụ scopolamin); vancomycin; amphotericin B; thiamin (vitamin B1).
- Độc tố: Côn trùng thuộc bộ cánh màng (Hymenoptera, như ong, kiến...), nọc độc rắn.
- Bệnh nhiễm trùng có sốt: Nhiễm vi khuẩn, virus.
- Khác: Thủ thuật nội soi và nha khoa; vắc xin; phẫu thuật; môi trường cản quang, đặc biệt là loại chứa iod.



9.2. Điều trị đặc hiệu

- Các thuốc kháng histamin H1 không an thần như cetirizin giúp cải thiện triệu chứng liên quan đến histamin.

- Các thuốc kháng histamin H2 (cimetidin, ranitidin...), thuốc kháng leukotrien, natri cromoglycat và omalizumab (chỉ định off-label) mang lại hiệu quả trong một số trường hợp.

- Điều trị ánh sáng (thường là UVB dải hẹp hoặc PUVA) đã được sử dụng để điều trị bệnh tế bào mast ở da khu trú trong một số trường hợp.

- Các triệu chứng tiêu hóa: Các kháng histamin H2, thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol...), hoặc natri cromoglycat đường uống có thể cải thiện triệu chứng.

- Adrenalin/epinephrin tiêm dưới da (như EpiPen®): Sử dụng cho các phản ứng phản vệ.

- Steroid đường uống: Có thể dùng trong một số trường hợp bệnh tế bào mast hệ thống (hoạt động như chất ổn định tế bào mast).

- Loãng xương: Nên được quan tâm và điều trị ở bệnh nhân bệnh tế bào mast.

- Đối với những trường hợp bệnh tế bào mast hệ thống nặng hoặc tiến triển nhanh, có thể sử dụng đơn độc hoặc phối hợp các điều trị sau đây:

+ Miltefosin: Ức chế giải phóng chất trung gian hóa học và viêm do tế bào mast.

+ Các thuốc ức chế KIT: Midostaurin và dasatinib, đã được chứng minh là có thể ức chế D816V (một trong những đột biến KIT đặc biệt gặp trong bệnh tế bào mast) và làm trung gian hoạt hóa KIT. Imatinib, masitinib và bafetinib không thể chặn D816V và không hiệu quả trong bệnh tế bào mast.

+ Các kháng thể nhắm đích kháng lại tế bào mast và men tryptase của tế bào mast (đang được phát triển).

+ Interferon alpha.

+ Hóa trị: Cladribin, cytarabin, fludarabin và hydroxyurea.

- Bệnh tế bào mast hệ thống tiến triển nhanh, lơ xô mi tế bào mast và sarcoma tế bào mast có thể được điều trị bằng đa hóa trị liệu và ghép tế bào gốc tủy xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Koga H, Kokubo T, Akaishi M, Iida K, Korematsu S. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2011 Sep-Oct; Vol. 28 (5), pp. 542-6.

2. Patnaik MM, Rindos M, Kouides PA, Tefferi A, Pardanani A. Systemic mastocytosis: a concise clinical and laboratory review. *Arch Pathol Lab Med* 2007 May; Vol. 131 (5), pp. 784-91.

3. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J* 2005 May; Vol. 7 (5), pp. 320-2.

4. Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001 Apr; Vol. 144 (4), pp. 682-95.

5. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol* 2001 Feb; Vol. 42 (1), pp. 15-21.

6. Katsamba AD, Karpouzis AJ, Koumantaki-Mathioudaki E, Jorizzo JL. Mastocytosis with skin manifestations: current status. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999 Nov; Vol. 13 (3), pp. 155-65.

7. Ahmad N, Evans P, Lloyd-Thomas AR. Anesthesia in children with mastocytosis--a case based review. *Paediatr Anaesth* 2009 Feb; Vol. 19 (2), pp. 97-107.

8. <https://dermnetnz.org/topics/mastocytosis>.