

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM Ở BỆNH NHÂN CÓ HÌNH ẢNH NHIỄM VIRUS EPSTEIN BARR TRONG MÔ BỆNH HỌC TỦY XƯƠNG

Đỗ Thị Vinh An
Nguyễn Tuấn Tùng
Nguyễn Trung Hiếu
Ngô Thị Hoà
Vũ Văn Trường

Trung tâm Huyết học và Truyền máu,
Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm

Đỗ Thị Vinh An

Bệnh viện Bạch Mai

Email: vinhanbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 29/08/2024

Ngày phản biện: 25/09/2024

Ngày đồng ý đăng: 07/10/2024

DOI: 10.52322/jocmbmh.143.0208

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm ở các bệnh nhân có hình ảnh nhiễm EBV trong mô bệnh học tủy xương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 1987 ca bệnh được sinh thiết tủy xương (1/2022-4/2023) tại Bệnh viện Bạch Mai.

Kết quả: Kết quả sinh thiết tủy xương cho thấy có 82 ca bệnh có hình ảnh thực bào nghi ngờ EBV và phát hiện được 69 ca EBV dương tính bằng kỹ thuật PCR (polymerase chain reaction). Các bệnh nhân EBV dương tính ngoài có các thay đổi về thông số tế bào huyết học như giảm 1, 2 hoặc 3 dòng tế bào máu ngoại vi, các dấu hiệu lâm sàng khác như sốt, nhiễm trùng, tổn thương phổi cũng được ghi nhận. Tỷ lệ phát hiện các tế bào EBV dương tính trong tủy xương có vẻ cao hơn một chút ở những người suy giảm miễn dịch (4,5%) so với những bệnh nhân có khả năng miễn dịch (1,3%).

Kết luận: Mặc dù hình ảnh thực bào trên sinh thiết tủy xương có thể xuất hiện trong nhiều bệnh cảnh khác nhau, một số đặc trưng hình thái học có thể gợi ý sự hiện diện của virus EBV, do đó cần đặc biệt lưu ý trong quá trình xét nghiệm để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc chẩn đoán chính xác các trường hợp nhiễm EBV.

Từ khoá: Epstein-Barr Virus, Sinh thiết tủy xương, đại thực bào

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus Epstein-Barr (EBV) là một loại virus DNA mạch kép tuyến tính thuộc họ virus herpes ở người [1]. Tỷ lệ nhiễm EBV ước tính ở hơn 90% dân số trưởng thành trên toàn thế giới và chiếm phần lớn các trường hợp mắc bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng [1], [2]. EBV là loại virus gây ung thư đầu tiên được biết đến và kể từ đó đã được xác định có liên quan đến nhiều khối u ở người bao gồm khối u tạo máu, biểu mô

và trung mô [1]. Nhiễm EBV xảy ra thông qua đường miệng, với nhiễm trùng hầu họng dẫn đến giai đoạn ly giải (sản xuất) ban đầu không có triệu chứng ở hầu hết các cá nhân. Sau giai đoạn ly giải, nhiễm trùng tiếp theo của tế bào B dẫn đến sự tồn tại của DNA virus trong một episome chưa tích hợp và thiết lập nhiễm trùng tiềm ẩn [1]. Nhiễm trùng tiềm ẩn hiểm gập của tế bào T và NK cũng đã được chứng minh là xảy ra sau giai đoạn ly giải của nhiễm EBV [3].

Nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) có thể xuất hiện hoặc tiến triển trong giai đoạn cấp tính thành bệnh cấp tính biểu hiện bằng các triệu chứng toàn thân nghiêm trọng, bệnh hạch bạch huyết toàn thân và giảm tế bào máu đi kèm. Nhiễm EBV gồm 3 loại nhiễm tiềm ẩn I, II và III, đã được mô tả có mối tương quan với trạng thái biệt hóa của tế bào B bị nhiễm tiềm ẩn [4]. Sự tiến triển phổ biến nhất của các loại nhiễm tiềm ẩn ở tế bào B là từ loại III sang loại II, lần lượt được thấy ở tế bào B ngây thơ ở amidan và tế bào B trung tâm mầm, và cuối cùng là loại I, được tìm thấy ở tế bào B nhớ ngoại vi [5]. Tùy thuộc vào tình trạng và chức năng miễn dịch của một cá nhân, sự hiện diện của các tế bào B nhỏ, dương tính với EBV trong các hạch bạch huyết và mô lymphoid liên quan đến niêm mạc có liên quan đến nhiễm EBV tiềm ẩn [6]. Sự hiện diện của các tế bào lympho nhiễm EBV dương tính với EBV trong tủy xương chưa được nghiên cứu trước đây và tỷ lệ phát hiện EBV trong các trường hợp tủy xương phần lớn vẫn chưa được biết.

Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm ở các bệnh nhân có hình ảnh nhiễm EBV trong mô bệnh học tủy xương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

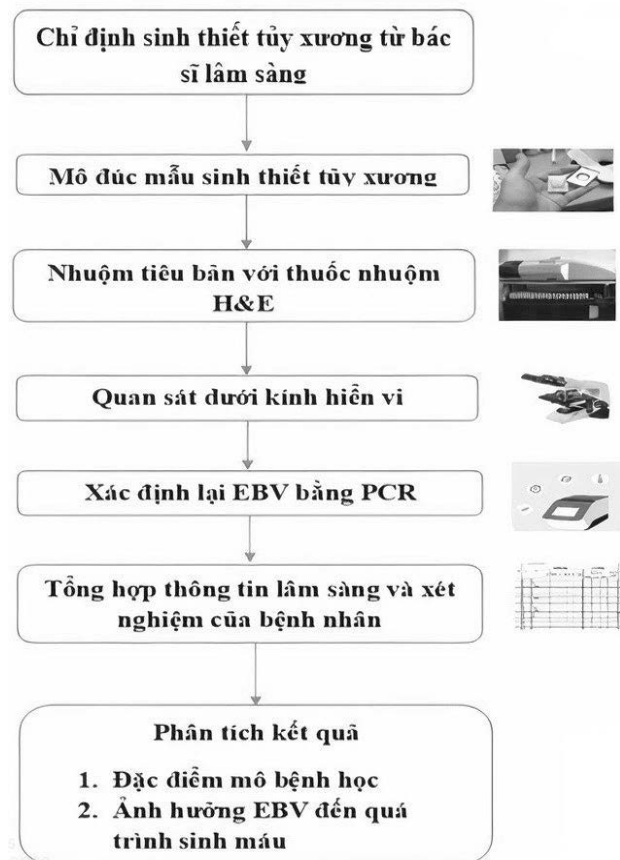
Bệnh nhân được làm xét nghiệm sinh thiết tủy xương dựa trên yêu cầu của bác sĩ lâm sàng với đầy đủ cam kết đạo đức, độ tuổi trên 18, loại trừ phụ nữ mang thai.

Các mẫu xét nghiệm mô bệnh học tủy xương có hình ảnh nhiễm EBV.

2.2. Cỡ mẫu: 1987 bệnh nhân.

2.3. Quy trình nghiên cứu

Quy trình khảo sát đặc điểm mô bệnh học của EBV trong tủy xương và ảnh hưởng của EBV đến quá trình sinh máu được thực hiện theo sơ đồ trên Hình 1.



Hình 1. Sơ đồ thực hiện nghiên cứu

Mẫu bệnh phẩm được khử canxi, chuyển đúc trong parafin và cắt, nhuộm tiêu bản bằng phương pháp nhuộm HE (Hematoxylin và Eosin).

Nhận định mô bệnh học và tế bào trên kính hiển vi có hình ảnh thực bào dựa theo hướng dẫn trong Astlat của hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ (ASH)

Trình tự mỗi PCR cho EBV được sử dụng của hãng QIA gen – Đức

2.4. Phân tích số liệu:

Thống kê mô tả:

- Biến định lượng (tuổi, chỉ số huyết học): Tính giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị thấp nhất và cao nhất.
- Biến định tính (giới tính, triệu chứng lâm sàng, phân bố theo khoa): Tính tần suất và tỷ lệ phần trăm.

Một số các đặc điểm lâm sàng được thống kê cho thấy nhiều bệnh nhân có các biểu hiện sốt cao nhiều ngày, gan lách to, viêm phổi, hay hội chứng thực bào (Bảng 3)

Bảng 3. Triệu chứng lâm sàng của các bệnh nhân nhiễm EBV trong tủy xương

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng	
	n (N=69)	Tỉ lệ %
Sốt	42	60,86
Gan lách to	31	44,92
Viêm phổi	19	27,53
TD HLH	50	72,46
Nhiễm trùng huyết	16	10,81

4. BÀN LUẬN

Tỷ lệ nhiễm EBV trong tủy xương ở nghiên cứu này là 3,47% (69/1897); cao hơn so với tỷ lệ bệnh nhân nhiễm EBV trong tủy xương thuộc nghiên cứu của Chung H.J với 0,063% (17/26.648) [7] và nghiên cứu của Daniel Farrell với 2,17% (5/230) [8]. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm EBV trong tủy xương ở nghiên cứu này khi so sánh với nghiên cứu của Herlander Marques (2012) có phần thấp hơn với 21,5% (28/130) [9]. Sự khác biệt về yếu tố môi trường, dịch tễ, đặc điểm bệnh học, mức độ chỉ định của bác sĩ tại các địa điểm nghiên cứu có thể dẫn đến chênh lệch về tỷ lệ phát hiện EBV trong tủy xương giữa các nghiên cứu. Các chỉ số Huyết học có sự dao động đáng kể, trong đó đặc biệt có những bệnh nhân giảm cả 3 dòng tế bào máu ngoại vi ở mức độ nghiêm trọng, điều này cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu [10]. Các nghiên cứu của Chung H.J cũng ghi nhận ở các bệnh nhân có hội chứng thực bào máu EBV có thường có tiên lượng xấu, diễn biến nhanh. Khi tìm hiểu về tiền sử bệnh của bệnh nhân, chúng

tôi nhận thấy các bệnh nhân có sử dụng corticoid kéo dài, bệnh nhân lupus, bệnh nhân u lympho là nhóm bệnh nhân có tỷ lệ nhiễm cao và diễn biến lâm sàng thường nặng hơn, gồm nhiều tổn thương thực thể hơn. Trong một nghiên cứu khác của Atif Saleem cũng cho thấy sự đa dạng về các triệu chứng khi nhiễm EBV trong tủy xương. Các đặc điểm lâm sàng được ghi nhận ở bệnh nhân là: sốt tái phát, suy gan cấp, gan lách to, tràn dịch màng phổi, hạch lan tỏa. Bệnh nhân âm tính với viêm gan A, B, C; CMV và HIV. Để chỉ ra các triệu chứng trên là do EBV gây nên, các nhà nghiên cứu đã thực hiện nhiều phương pháp chẩn đoán và xét nghiệm như: xét nghiệm kháng thể, phương pháp PCR, hóa mô miễn dịch và lai tại chỗ mẫu sinh thiết tủy xương. Đồng thời bằng phương pháp giải trình tự thế hệ mới (NGS) trên mẫu hút tủy xương, nghiên cứu này đã cho thấy nghi ngờ về việc các biến đổi về mặt phân tử đã thúc đẩy quá trình tái kích hoạt của EBV [10].

Sự đa dạng về các biểu hiện ban đầu do EBV trong tủy xương gây nên gây khó khăn trong quá trình chẩn đoán dẫn đến các phác đồ điều trị chưa thực sự phù hợp, làm cho thời gian điều trị của bệnh nhân bị kéo dài mà nguy cơ tử vong vẫn rất cao.

5. KẾT LUẬN

Ở những bệnh nhân có hình ảnh nhiễm EBV trong mô tủy xương có tỉ lệ cao bị sốt, viêm phổi; thậm chí giảm nặng các tế bào máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. Hum Pathol. 2007;38(9):1293-1304.
2. Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice. Blood. 2006;107(3):862-869.
3. Groux H, Cottrez F, Montpellier C, et al. Isolation and characterization of transformed human T-cell lines infected by Epstein-Barr virus. Blood. 1997;89(12):4521-4530.
4. Rezk SA, Zhao X, Weiss LM. Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoid proliferations, a 2018 update. Hum Pathol. 2018;79:18-41.
5. Babcock GJ, Decker LL, Volk M, Thorley-Lawson DA. EBV persistence in memory B cells in vivo. Immunity. 1998;9(3):395-404.
6. Ouedraogo DE, Makinson A, Kuster N, et al. Pivotal role of HIV and EBV replication in the long-term persistence of monoclonal gammopathy in patients on antiretroviral therapy. Blood. 2013;122(19):3413-3416.
7. Chung HJ, Chi HS, Cho YU, et al. Bone marrow fibrin-ring granuloma: review of 24 cases. Ann Lab Med. 2007;27(3):182-187.
8. Farrell D, Mott SL, Zhao X, Reyes RA, Goyal B. Epstein-Barr virus incidental expression in bone marrow cells: a study of 230 consecutive bone marrow biopsy samples. Hum Pathol. 2019;88:60-65.
9. Marques H, Eleutério J Jr, Penha-Filho ML, et al. Detection of the Epstein-Barr virus in blood and bone marrow mononuclear cells of patients with aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma is not associated with prognosis. Oncol Lett. 2012;4(6):1285-1289.
10. Saleem A, Johnson R, Lei L, Lezema L. Novel IRF8 and PD-L1 molecular aberrations in systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood. Hum Pathol. 2020;106:93-98.

ABSTRACT

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IMAGES IN BONE MARROW HISTOPATHOLOGY

Objective: To describe the clinical and laboratory characteristics in patients exhibiting EBV infection in bone marrow histopathology.

Participants and Methods: We conducted a retrospective study on 1987 cases with bone marrow biopsy (January 2022 - April 2023) at Bach Mai Hospital.

Results: The bone marrow biopsy showed a total of 82 cases had phagocytosis images suggestive of EBV and detected 69 cases of EBV positive by PCR technique (polymerase chain reaction). EBV-positive patients in addition to having changes in hematological parameters such as a decrease in 1, 2 or 3 lines of peripheral blood cells, other clinical signs such as fever, infection, and lung damage are also recorded. receive. The rate of detection of EBV-positive cells in the bone marrow appears to be slightly higher in immunocompromised individuals (4.5%) than in immunocompetent patients (1.3%).

Conclusion: Although phagocytic images in bone marrow biopsies may appear in various disease contexts, certain morphological features can suggest the presence of EBV. Therefore, special attention should be paid during the examination process to assist clinicians in accurately diagnosing EBV infection cases.

Keywords: Epstein-Barr Virus, bone marrow biopsy,