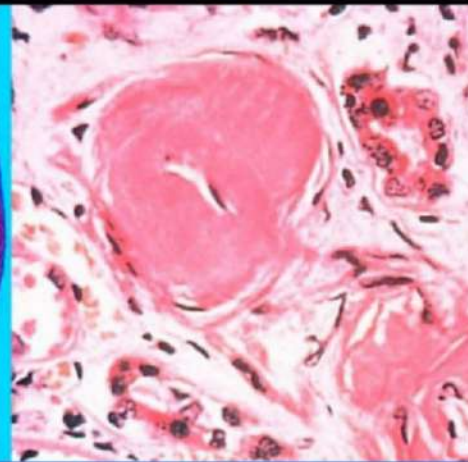
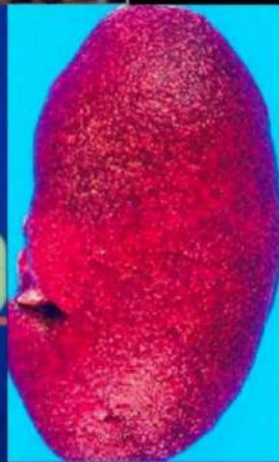
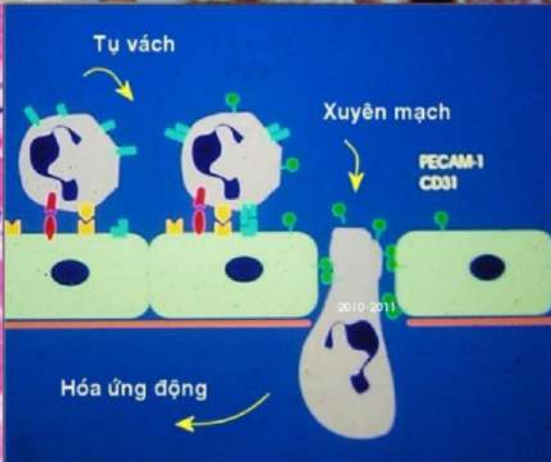
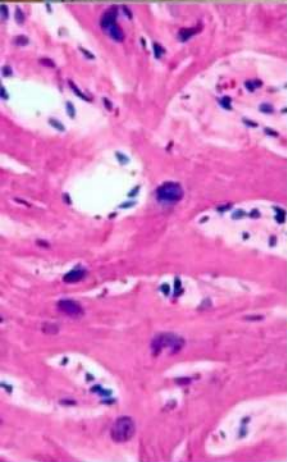
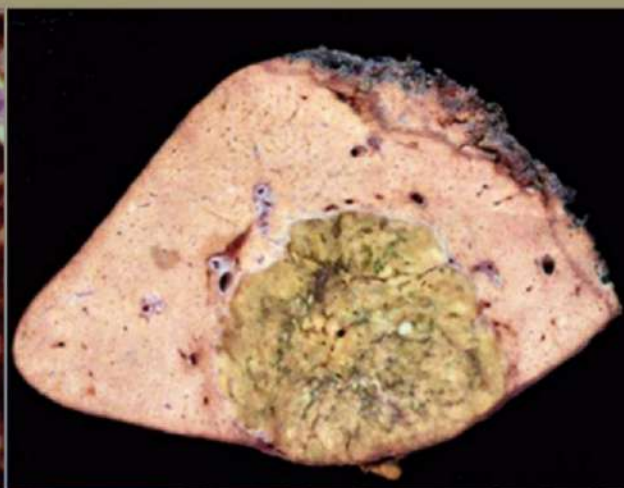
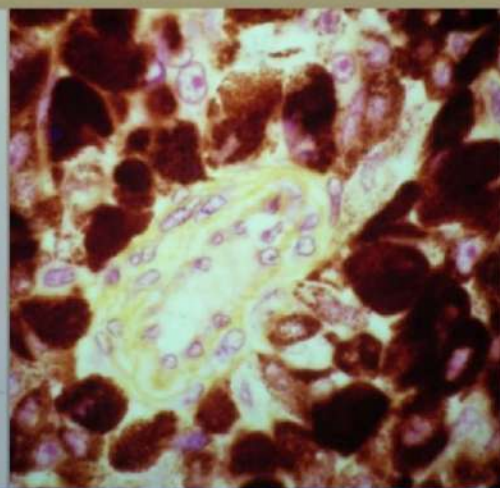


Bài giảng lý thuyết

Giải Phẫu Bệnh



Chủ nhiệm bộ môn : **Gs.Ts.Bs. NGUYỄN SÀO TRUNG**

Giảng viên : **Ts.Bs. ÂU NGUYỆT DIỆU**

Ths.Bs. BÙI THỊ HỒNG KHANG

Ths.Bs. HUỲNH NGỌC LINH

Ths.Bs. NGUYỄN ĐÌNH TUẤN

CN. LÊ THỊ THANH HUYỀN

CN. TRIỆU THỊ XUÂN THU



Bức tượng gỗ nhỏ được thấy trong một tiệm cầm đồ ở phố Bronx thành phố New York, tạc hình nhà bệnh học nổi tiếng người Đức Rudolf Virchow, với hàng chữ " Pathologe... und am Ende steht der Erfolg !" nghĩa là " nhà bệnh học...cuối cùng cũng sẽ thành công !"; ý nói thành công trong việc tìm hiểu bệnh tật của con người.....

LỊCH GIẢNG LÝ THUYẾT GIẢI PHẪU BỆNH y3 (Y2008 A - B)

NĂM HỌC 2010– 2011

BÀI	NGÀY GIỜ			BÀI GIẢNG	
1	Thứ hai	C2	28/ 02	Giới thiệu môn Giải phẫu bệnh	BS. Nguyễn Đình Tuấn
2	Thứ tư	C2	02/ 03	Những TTCB của tế bào và mô	BS. Âu Nguyệt Diệu
3	Thứ sáu	C1	04/ 03		
4	Thứ hai	C2	07/ 03	Tổn thương huyết quản - huyết	BS. Âu Nguyệt Diệu
5	Thứ tư	C2	09/ 03	Viêm	BS. Huỳnh Ngọc Linh
6	Thứ sáu	C1	11/ 03		
7	Thứ hai	C2	14/ 03	U	BS. Nguyễn Đình Tuấn
8	Thứ tư	C2	16/ 03		
9	Thứ sáu	C1	18/ 03		
10	Thứ hai	C2	21/ 03	Bệnh lý hệ tiêu hoá	BS. Huỳnh Ngọc Linh
11	Thứ tư	C2	23/ 03		
12	Thứ sáu	C1	25/ 03	Bệnh lý tim và mạch máu	BS. Bùi Thị Hồng Khang
13	Thứ tư	C1	30/ 03		
14	Thứ tư	C2	30/ 03	Bệnh lý gan	BS. Huỳnh Ngọc Linh
15	Thứ sáu	C1	01/ 04	Bệnh lý hệ hô hấp	BS. Âu Nguyệt Diệu
16	Thứ tư	C1	06/ 04		
17	Thứ tư	C2	06/ 04	Bệnh lý tuyến giáp	BS. Nguyễn Đình Tuấn
18	Thứ sáu	C1	08/04	Bệnh lý hệ sinh dục nữ	BS. Bùi Thị Hồng Khang
19	Thứ tư	C1	13/ 04		
20	Thứ tư	C2	13/ 04	Bệnh lý hệ sinh dục nam	BS. Huỳnh Ngọc Linh
21	Thứ tư	C1	20/ 04	Bệnh lý hạch limphô	BS. Âu Nguyệt Diệu
22	Thứ tư	C2	20/ 04	Bệnh lý thận	BS. Huỳnh Ngọc Linh
23	Thứ tư	C1	27/ 04		
24	Thứ tư	C2	27/ 04	Bệnh lý xương – khớp – phần mềm	BS. Bùi Thị Hồng Khang
25	Thứ tư	C1	04/ 05		
26	Thứ sáu	C2	04/ 05	Bệnh lý tuyến vú	BS. Âu Nguyệt Diệu

THI LÝ THUYẾT : THỨ TƯ, 14h – 15h30 ngày 22/ 06/2011
(100 câu trắc nghiệm)

Chú thích: C1: 13g30-15 giờ, C2: 15g30-17 giờ

MỤC LỤC

PHẦN I: GIẢI PHẪU BỆNH ĐẠI CƯƠNG

Chương 1	GIỚI THIỆU VỀ MÔN HỌC GIẢI PHẪU BỆNH	1
Chương 2	TỔN THƯƠNG CƠ BẢN CỦA TẾ BÀO VÀ MÔ	11
Chương 3	VIÊM VÀ SỬA CHỮA	29
Chương 4	BỆNH LÝ U	51
Chương 5	TỔN THƯƠNG HUYẾT QUẢN - HUYẾT	87

PHẦN II: GIẢI PHẪU BỆNH CHUYÊN BIỆT

Chương 6	BỆNH LÝ HỆ TIM MẠCH	99
Chương 7	BỆNH LÝ HỆ HÔ HẤP	125
Chương 8	BỆNH LÝ ỚNG TIÊU HOÁ	149
Chương 9	BỆNH LÝ GAN	175
Chương 10	BỆNH LÝ HỆ SINH DỤC NỮ	191
Chương 11	BỆNH LÝ TUYẾN VÚ	223
Chương 12	BỆNH LÝ TUYẾN GIÁP	239
Chương 13	BỆNH LÝ HỆ SINH DỤC NAM	255
Chương 14	BỆNH LÝ THẬN	271
Chương 15	BỆNH LÝ HẠCH LIMPÔ	291
Chương 16	BỆNH LÝ XƯƠNG - KHỚP - PHẦN MỀM	311

PHẦN III: TÀI LIỆU THAM KHẢO VÀ PHỤ LỤC

CHÚ Ý: Giáo trình lý thuyết có 456 hình mẫu, để trong đĩa CD đính kèm.
Đề nghị học viên xem trước trên máy vi tính.

GIỚI THIỆU VỀ MÔN HỌC GIẢI PHẪU BỆNH

Đôi dòng về lịch sử phát triển môn giải phẫu bệnh...

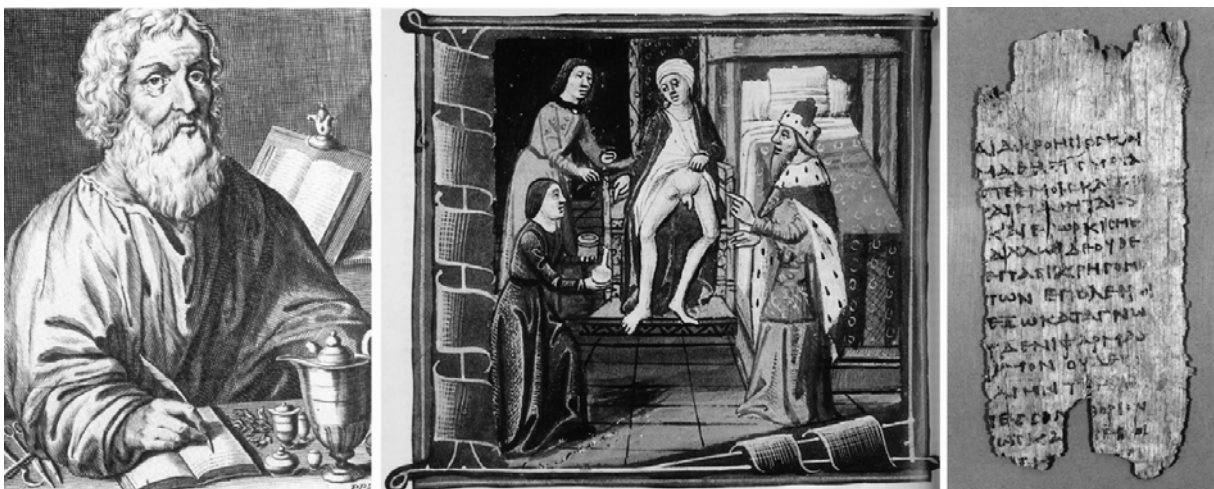
Theo nghĩa rộng, giải phẫu bệnh là môn học nghiên cứu về bệnh tật, và ý niệm về bệnh tật thì không ngừng thay đổi trong suốt lịch sử phát triển của nhân loại, kể từ khi con người bắt đầu xuất hiện trên mặt đất này cách đây nửa triệu năm. Vào thuở hồng hoang, người nguyên thủy tin rằng bệnh tật xảy ra là do con người đã phạm phải các điều cấm kỵ, làm phật ý thần linh hoặc bị kẻ thù trù ếm...cho nên để khỏi bệnh thì phải xúng thú tội lỗi, thực hiện một số nghi lễ cúng tế hoặc trừ tà nào đó; còn nếu chẳng may bị thương trong khi săn bắt thì chỉ biết chữa bằng cách đắp lá hoặc . . . liếm láp (Hình 1).



Hình 1: Người nguyên thủy sống trong hang động, khi bị thương thì được chữa bằng cách ... liếm láp !

Người Ai cập cổ đại đã thực hiện hàng triệu trường hợp ướp xác mà trong đó, các nội tạng đều được lấy ra khỏi cơ thể người chết, nhưng không có bất kỳ ghi chú nào về quá trình thực hiện việc đó được lưu lại. Người Hy Lạp cổ đại cũng không có ý niệm nào rõ rệt hơn về nguyên nhân và cơ chế phát sinh bệnh tật, ngoài một vài quan sát giản đơn về các vết thương và u bướu.

Một thầy thuốc Hy Lạp cổ đại được biết đến nhiều nhất có tên là Hippocrates, được xem là ông tổ của Tây Y; ông sinh vào năm 460 trước Công nguyên (Tr CN) tại đảo Cos, vùng Tiểu Á. Hippocrates tin rằng con người được tạo thành từ 4 yếu tố là khí, nước, lửa, và đất, tương ứng với 4 loại thể dịch trong người là máu, chất nhầy, mật vàng và mật đen; bệnh tật là do sự mất cân bằng của 4 loại thể dịch này và có tác động lên toàn thể con người chứ không riêng ở một cơ quan nào. Là người theo chủ nghĩa kinh nghiệm, ông luôn yêu cầu các học trò phải đặc biệt chú trọng đến khâu hỏi bệnh và thăm khám bệnh nhân để có biện pháp chữa trị thích hợp (Hình 2).



Hình 2: Hippocrates đang chữa bệnh dịch hạch tại thành Athens; một mảnh giấy cói được viết vào năm 275 sau công nguyên, ghi lại lời thề Hippocrates.

Trong điều trị, ông thực hiện được một số thủ thuật ngoại khoa như xử trí vết thương, nắn xương gãy, trích máu, tẩy xổ và bào chế một số thuốc có nguồn gốc từ khoáng chất, thảo mộc và động vật. Dĩ nhiên với cách luận bệnh và phương tiện điều trị như vậy thì có lẽ không có mấy bệnh được chữa khỏi, như ông đã thừa nhận : “ Một thầy thuốc chân chính chỉ đôi khi chữa khỏi bệnh, thường làm bớt bệnh nhưng luôn biết an ủi bệnh nhân”. Ông nổi tiếng là người đã thiết định các nguyên tắc về y đức mà ngày nay vẫn còn được biết đến dưới tên gọi “ Lời thề Hippocrates”. Ông mất năm 377 (Tr CN).

Sau Hippocrates, triết gia Hy Lạp Platon (428-348 Tr CN) trong tác phẩm “Đối thoại” của mình, cũng tin con người được tạo thành từ lửa, nước, đất và khí nhưng theo ông, khí mới là yếu tố chính làm cho các bộ phận hoạt động và tạo ra sự sống.

Triết gia Aristote (384-322 Tr CN), có tinh thần thực nghiệm hơn nhưng do việc mổ xác người bị cấm nên đã dựa vào các phẫu tích động vật để suy diễn sang người, chẳng hạn ông cho rằng tim người có 3 buồng ! Nửa thế kỷ sau đó tại Alexandrie của Ai cập, Hérophile và Erasistrate là những người đầu tiên dám liều thực hiện phẫu tích trên người để nghiên cứu và đã đính chính các kết luận sai lầm của Aristote; hai ông đạt được nhiều thành quả đáng kể trong lãnh vực giải phẫu học nhưng rất tiếc không được các đồng nghiệp quan tâm chú ý (Hình 3).



Hình 3: Hérophile đang mổ xác

Đến đầu thế kỷ I, một học giả La mã tên Cornelius Celsus, đã biên soạn nhiều sách về đủ mọi lãnh vực như nông nghiệp, tu từ học, binh pháp và y học. Trong bộ sách “Về y học” (De medicina), ông phân biệt bệnh tật thành 3 nhóm tùy theo cách chữa trị bằng chế độ ăn, thuốc hoặc phẫu thuật; ông đã mô tả triệu chứng của một số bệnh tim, tâm thần và đặc biệt đã ghi nhận đầy đủ 4 triệu chứng của hiện tượng viêm là sưng, nóng, đỏ và đau (Hình 4).



Hình 4: Cornelius Celsus

Bước sang thế kỷ II, một thầy thuốc La mã khác tên Claudius Galen (130-200), là người phụ trách chăm sóc sức khỏe cho các võ sĩ giác đấu, nhờ vậy có điều kiện quan sát một số loại tổn thương. Ông cho rằng bệnh tật xuất phát từ tổn thương của một cơ quan, một tạng nào đó; nhưng vẫn giữ lại quan niệm rối loạn thể dịch của Hippocrates. Ông viết rất nhiều sách nghiên cứu về giải phẫu học, sinh lý học, dinh dưỡng học, triết học. Ông có nhiều người hâm mộ trong đó có Hoàng đế La mã Marcus Aurelius, người đã khen ngợi ông là bậc nhất của các thầy thuốc và triết gia (Hình 5, 6).



Hình 5 : Claudius Galen

Do đạt được uy tín quá lớn như vậy nên các sách giải phẫu học của ông đã được xem là chân lý và được sử dụng trong giảng dạy y khoa suốt hàng ngàn năm, đến tận thế kỷ thứ XVI;

mặc dù các mô tả về giải phẫu người của ông chứa đựng nhiều sai lầm do dựa chủ yếu vào các cuộc phẫu tích trên heo, dê, vượn, voi.



Hình 6: Galen đang mổ heo; giảng dạy môn sinh; hướng dẫn thụt tháo bệnh nhân; Sách của Galen đã được dùng trong suốt thời kỳ trung cổ.

Trong thời kỳ trung cổ (thế kỷ V-XV), y học và triết học thường trộn lẫn với nhau. Việc chẩn đoán và điều trị bệnh không có thay đổi đáng kể, phẫu tích trên người vẫn bị cấm kỵ; tuy nhiên cũng có một số tiến bộ cần phải ghi nhận như việc thành lập các bệnh viện từ thế kỷ IV, khởi đầu tại Syri rồi lan rộng khắp Đế quốc Byzantin; sự ra đời của các trường đại học y khoa từ thế kỷ XII. bắt đầu tại Ý và sau đó là Tây ban nha, Anh và Pháp.

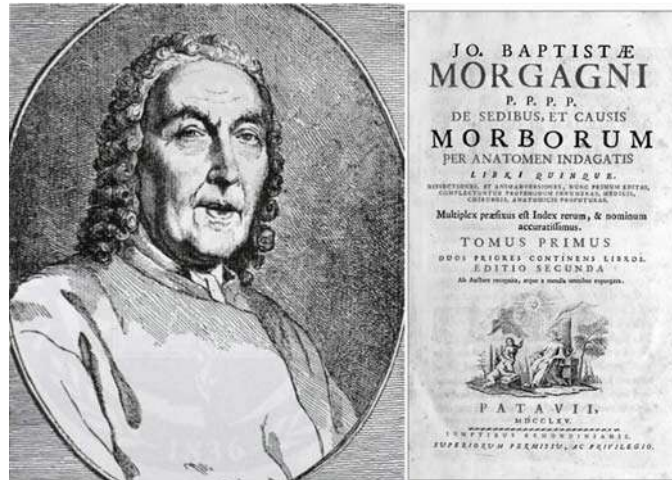
Đến thế kỷ XVI, bắt đầu thời kỳ phục hưng, hoạt động nghệ thuật và nghiên cứu khoa học kể cả y học hồi sinh mạnh mẽ. Một người Hà lan tên Andreas Vesalius (1514-1564), sau khi tốt nghiệp Đại học Y khoa Padua Ý, đã được giữ lại làm Giáo sư về giải phẫu học. Sau nhiều năm phẫu tích tử mĩ xác chết, ông cho xuất bản vào năm 1543 bộ sách "Về cấu tạo cơ thể người" (De humani corporis fabrica); trong đó đã sửa lại các sai lầm của Galen. Vesalius được xem là cha đẻ của môn giải phẫu học (Hình 7).



Hình 7: Andreas Vesalius, tác giả của bộ sách "Về cấu tạo cơ thể người"

Giovani Batista Morgagni (1685-1771), một thầy thuốc người Ý, được xem là người khai sinh ra môn học giải phẫu bệnh. Tổng kết kinh nghiệm một đời làm việc, năm 79 tuổi, ông cho xuất bản cuốn sách " Về vị trí và nguyên nhân của bệnh tật, nghiên cứu bằng giải phẫu học" (De sedibus, et causis Morborum per anatomen indagatis) trong đó trình bày kết quả phẫu tích 700 trường hợp tử vong. Theo ông, mọi bệnh tật là bệnh lý của cơ quan; ở mỗi bệnh nhân, bệnh sẽ có vị trí ở những cơ quan khác nhau. Ông đã phân tích tử mĩ mối liên hệ giữa các triệu chứng lâm sàng của từng bệnh nhân với tổn thương đại thể quan sát được trên cơ quan. Đây thực sự là một tiến bộ trong nghiên cứu về bệnh tật, nhưng do sự hiểu biết về sinh lý học thời đó còn nhiều hạn chế nên

ông vẫn không lý giải được vì sao bệnh lý của cơ quan này lại có thể tác động đến một cơ quan khác trong của cơ thể (Hình 8).



Hình 8: G.B.Morgagni và cuốn sách “ Về vị trí và nguyên nhân của bệnh tật, nghiên cứu bằng giải phẫu học”

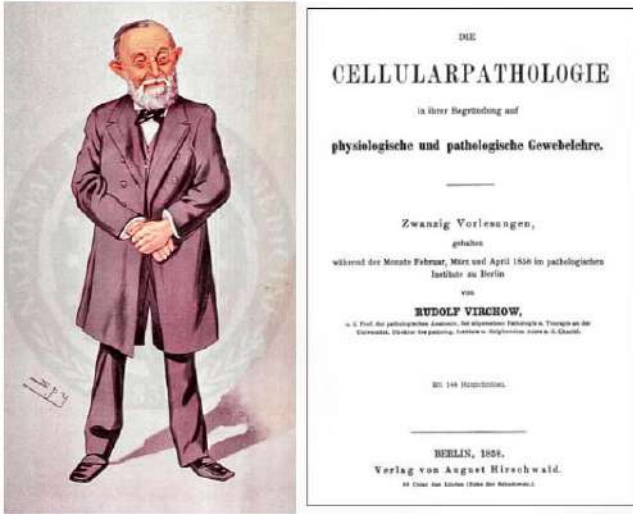
Nhà giải phẫu bệnh xuất sắc tiếp theo là Giáo sư Karl Rokitansky (1804-1874), người Tiệp khắc, làm tại Bệnh viện đa khoa thành Viên của nước Áo. Được chính quyền bổ nhiệm làm người mở khám nghiệm tử thi cho tất cả các trường hợp tử vong, ông đã thực hiện được tổng cộng 30,000 trường hợp (trung bình mỗi ngày 2 trường hợp trong suốt 45 năm!). Cùng với đồng nghiệp là Giáo sư nội khoa Joseph Skoda, ông đã đối chiếu lâm sàng với giải phẫu bệnh và đúc kết thành một bộ sách bệnh học gồm 3 tập. Thực ra, cả hai ông đều không hiểu biết đích xác về nguyên nhân gây bệnh và cơ chế bệnh sinh, vẫn tin theo thuyết rối loạn thể dịch từ thời Hippocrates, và như vậy việc điều trị không thực sự hiệu quả; bởi thế Giáo sư Skoda thường nói với sinh viên rằng : “ Chẩn đoán mới là tất cả, còn điều trị thì hãy quên đi” (Hình 9).



Hình 9: Giáo sư K.Rokitansky và J.Skoda

Rudolf Virchow (1821-1902), giáo sư bệnh học tại Berlin, Đức; tuy vóc dáng nhỏ bé nhưng lại là nhà bệnh học lớn nhất của mọi thời đại. Cuốn “Bệnh học tế bào” do ông viết năm 1858 được xem là cơ sở của môn giải phẫu bệnh hiện đại; trong đó ông đã mô tả đầy đủ các hình thái tổn thương cơ bản như phì đại, tăng sản, chuyển sản, phản ứng viêm, nhồi máu, u....(Hình 10). Theo ông, nguồn gốc của mọi bệnh tật đều xuất phát từ các hoạt động bất thường của tế bào. Như vậy với Virchow, sự hiểu biết về bệnh tật đã tiến thêm một bước, từ các tổn thương cơ quan sang tổn thương ở mức độ tế bào. Ông có nhiều học trò giỏi, trong đó phải kể

đến Julius Cohnheim (1839-1884), là người đã có các nghiên cứu sâu về phản ứng viêm và là người đầu tiên phát hiện ra hiện tượng xuyên mạch (Hình 11).



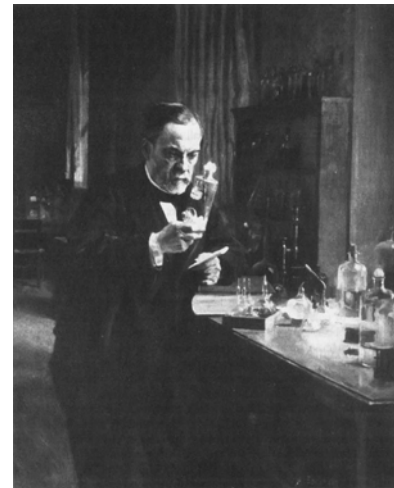
Hình 10: Giáo sư Rudolf Virchow và cuốn sách “Bệnh học tế bào”



Hình 11: Giáo sư Julius Cohnheim

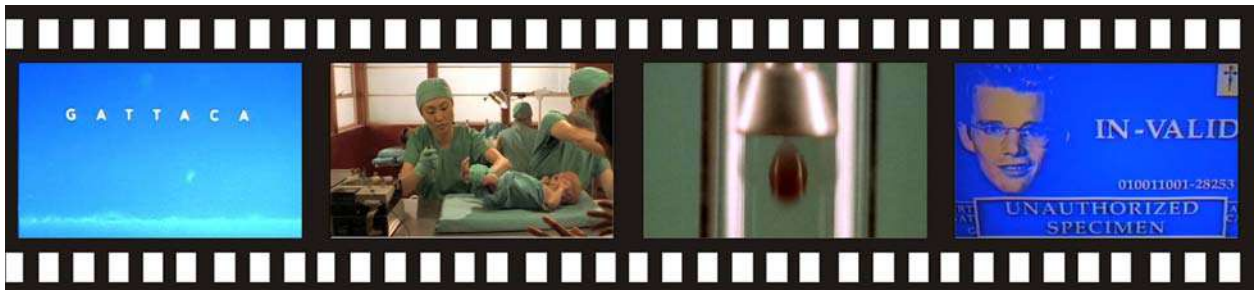
Trong thời đại của Virchow, các thầy thuốc vẫn chưa hiểu biết nhiều về khả năng gây bệnh của các vi sinh vật; và Louis Pasteur (1843-1910), tuy xuất thân là một nhà hoá học, lại chính là người đã tạo ra một cuộc cách mạng trong nghiên cứu bệnh học. Qua việc giải quyết thành công nhiều bệnh khác nhau như bệnh tầm gai, bệnh than ở cừu, bệnh chó dại; ông là người đầu tiên đã chứng minh có thể dùng phương pháp thực nghiệm để tìm ra nguyên nhân phát sinh dịch bệnh và từ đó có các biện pháp phòng chống thích hợp.

Từ giữa thế kỷ XX, nghiên cứu bệnh tật đã tiến sang mức độ phân tử, bắt đầu với việc tìm ra nguyên nhân các bệnh rối loạn chuyển hoá bẩm sinh. Con người đã đạt được những thành tựu hết sức to lớn trong việc tìm hiểu bản chất bệnh tật, nguyên nhân gây bệnh và cơ chế bệnh sinh.



Hình 12: Louis Pasteur

Dự án giải mã bộ gen người (human genome project)- một dự án đa quốc gia khởi sự từ 1987- đã gần như hoàn tất và đã phát hiện bộ gen người chứa khoảng 34.000 gen; một dự án khác cũng đang được tiến hành nhằm lập nên thư viện các protein người (Proteomics), xác định mạng lưới tương tác giữa các protein trong tế bào. Tham vọng của các nhà khoa học - như đã được diễn tả trong một bộ phim khoa học viễn tưởng mang tên Gattaca (1997) (Hình 13) – là chỉ



Hình 13: Phim khoa học viễn tưởng Gattaca (1997)

cần một giọt máu lấy từ cơ thể bệnh nhân, đã có thể xác định được gen nào có cấu trúc và chức năng bị rối loạn, protein nào bị hư hỏng, từ đó có biện pháp điều trị đặc hiệu ngay tại phân tử đích này (Targeted therapy).

Ở đầu thế kỷ XXI này, dù đã có vô số tiến bộ khoa học, sự tích hợp của tin học vào mọi mặt của đời sống, sự dư thừa của cải vật chất ...nhưng hình như con người vẫn không cảm thấy hạnh phúc hơn cha anh của họ. Sự bùng nổ các loại dịch bệnh mới (AIDS, cúm gà, SARS, cúm heo), vấn nạn ô nhiễm môi trường, sự nóng lên của trái đất, hố sâu ngăn cách giàu nghèo, các cuộc chiến tranh lớn nhỏ, nạn khủng bố... càng làm cho con người của thời “hậu hiện đại” này cảm thấy không “khoẻ”, mệt mỏi, bất an. Người ta đang quay trở lại với quan niệm bệnh tật là rối loạn tác động lên toàn thể con người và nhận ra phần lớn bệnh tật của con người là do lối sống; chẳng hạn bệnh khí phế thũng, ung thư phổi là do hút thuốc lá, xơ gan do uống quá nhiều rượu, cao huyết áp do cuộc sống quá nhiều “xì trét”, béo phì do ăn quá nhiều thức ăn McDonald, gà rán Kentucky ... Chính vì thế, Tổ chức Y tế thế giới đã nhấn mạnh rằng; để có sức khoẻ và không bệnh tật thì phải có sự thoải mái, không chỉ về thể chất mà cả về tinh thần và xã hội.

I. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI GIẢI PHẪU BỆNH HỌC:

Giải phẫu bệnh học, còn gọi là bệnh học, là môn học nghiên cứu về các tổn thương của tế bào, mô và các cơ quan trong các trạng thái bệnh lý khác nhau.

Các tổn thương của cơ quan quan sát được bằng mắt trần được gọi là các tổn thương đại thể. Tổn thương của mô và tế bào chỉ có thể quan sát được dưới kính hiển vi quang học hoặc kính hiển vi điện tử, nên được gọi là tổn thương vi thể và siêu vi thể.

Theo truyền thống, môn giải phẫu bệnh được chia thành 2 phần:

* Giải phẫu bệnh đại cương, nghiên cứu về các tổn thương cơ bản của tế bào và mô, là cơ sở chung cho mọi loại bệnh lý của các cơ quan và các hệ thống khác nhau. Thí dụ phần ứng viêm cấp là một tổn thương cơ bản, cơ sở chung của viêm ruột thừa cấp, viêm phổi thùy...

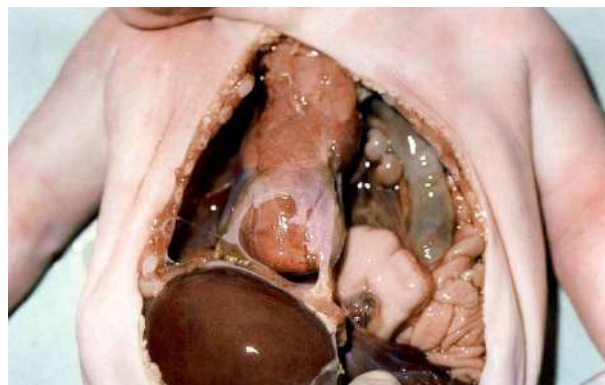
* Giải phẫu bệnh chuyên biệt, nghiên cứu về các bệnh lý riêng biệt của từng cơ quan hoặc hệ thống. Thí dụ như bệnh lý phổi, bệnh lý da...

Tuy nhiên, mục đích tối hậu của môn giải phẫu bệnh không chỉ đơn thuần mô tả tổn thương. Trái lại, thông qua việc phân tích các hình thái tổn thương, nó tìm hiểu về nguyên nhân gây bệnh, giải thích cơ chế bệnh sinh và các rối loạn chức năng do tổn thương gây ra để góp phần vào việc chẩn đoán, điều trị và phòng tránh bệnh. Vì vậy, nội dung cơ bản của môn giải phẫu bệnh gồm có 4 mặt: nguyên nhân gây bệnh, cơ chế bệnh sinh, hình thái tổn thương và các biểu hiện lâm sàng liên quan với tổn thương.

II. VẬT LIỆU NGHIÊN CỨU CỦA GIẢI PHẪU BỆNH HỌC

Các vật liệu nghiên cứu của giải phẫu bệnh học gồm nhiều loại:

1/ Tử thiết: là thi thể hoặc những mẫu mô được lấy từ bệnh nhân đã chết. Giải phẫu tử thi giúp xác định nguyên nhân gây chết, kiểm nghiệm các chẩn đoán lâm sàng nhằm rút kinh nghiệm để nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh. Các nghiên cứu gần đây tại Mỹ cho thấy có đến 30% chẩn đoán lâm sàng đã không được xác nhận trên tử thiết; chính vì vậy mà ở các viện giải phẫu bệnh hoặc các sách giải phẫu bệnh thường



Hình 14: Tử thiết 1 ca trẻ sơ sinh tử vong vì suy hô hấp cho thấy nguyên nhân là do thoát vị cơ hoành bẩm sinh bên trái khiến dạ dày và ruột lọt vào lồng ngực gây chèn ép

có đề câu “Mortui vivos docet” (người chết dạy người sống). (Hình 14)

2/ Sinh thiết: là các mẫu mô được lấy từ người sống nhằm phục vụ cho công tác chẩn đoán và điều trị. Các mẫu mô có thể được lấy ra theo nhiều cách (Hình 15):

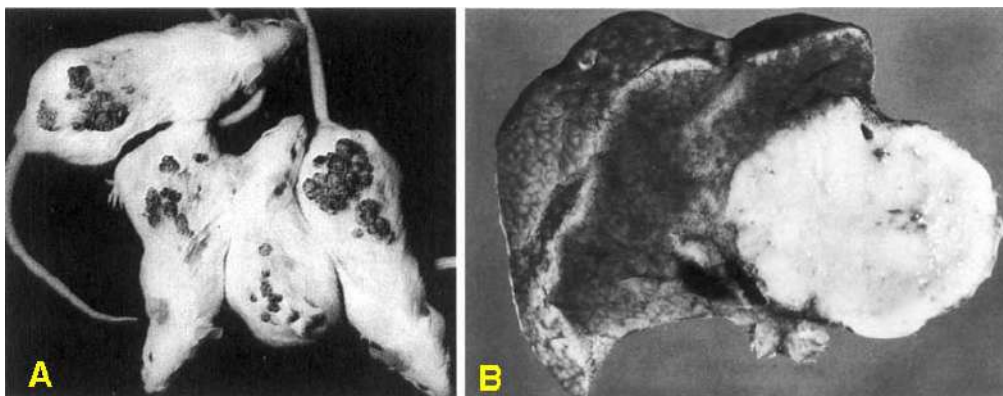
- * **Phẫu thiết** : một mẫu mô, một phần hoặc toàn bộ một cơ quan bị bệnh được lấy ra bằng phẫu thuật. Thí dụ: một phần hạch cổ, toàn bộ dạ dày, một thùy giáp.
- * **Sinh thiết qua nội soi**: nhờ ống nội soi , có thể dùng kim kẹp cắt một mẫu mô nhỏ nằm sâu trong đường tiêu hoá, đường hô hấp hoặc tiết niệu.
- * **Sinh thiết bằng kim**: nhờ các loại kim đặc biệt, có thể lấy được một mẫu nhỏ mô gan, thận, màng phổi hoặc tủy xương...



Hình 15: Sinh thiết polyp đại tràng qua nội soi (A); sinh thiết chọc hút bằng kim nhỏ (B)

Một loại vật liệu khác có thể lấy ra từ người sống để khảo sát là các loại tế bào có trong dịch cơ thể (dịch màng phổi, dịch màng bụng, nước tiểu), hoặc các tế bào bong tróc tự nhiên từ các loại biểu mô phủ (biểu mô phủ âm đạo-cổ tử cung, biểu mô phế quản). Có thể dùng một số loại dụng cụ như que gỗ, cây chổi để làm tăng số lượng tế bào bong ra. Ngoài ra, ta cũng có thể hút được các tế bào của bất kỳ cơ quan nào trong cơ thể nhờ vào một kim nhỏ (cỡ 23-24) nối với áp lực âm, gọi là phương pháp sinh thiết chọc hút bằng kim nhỏ (FNAB: fine needle aspiration biopsy)

3/ Vật liệu thực nghiệm: xây dựng trên súc vật các mô hình bệnh tật tương tự các bệnh lý của người, để khảo sát các hình thái tổn thương và các rối loạn chức năng kèm theo; đặt cơ sở cho việc tìm hiểu nguyên nhân gây bệnh, cơ chế bệnh sinh, diễn tiến của bệnh, và thử nghiệm các phương pháp điều trị mới.(Hình 16)



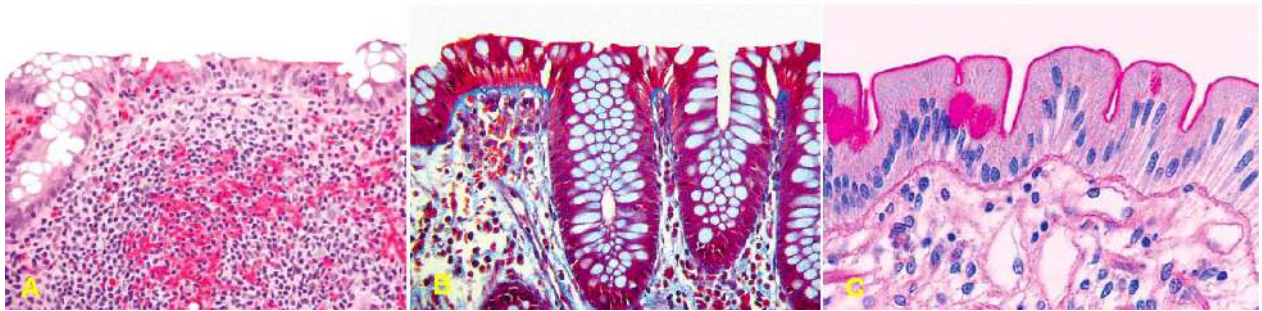
Hình 16: Gây u nhú trên da chuột bằng benzanthracene, gây ung thư gan chuột bằng nitrosamine

III. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU CỦA GIẢI PHẪU BỆNH

1/ Quan sát đại thể: nghiên cứu bằng mắt trần tất cả những đặc điểm hình thái (như kích thước, màu sắc, mật độ, giới hạn, vỏ bao...) của một cơ quan bệnh lý.

2/ Quan sát vi thể và siêu vi thể: nghiên cứu các tổn thương của tế bào và mô dưới kính hiển vi quang học hoặc kính hiển vi điện tử. Để quan sát được dưới kính hiển vi quang học, mẫu mô phải được cố định, cắt mỏng 5 µm và nhuộm mẫu, thời gian chuẩn bị mất khoảng 3-4 ngày. Quan sát siêu vi thể đòi hỏi mẫu mô phải được cắt mỏng đến 0,1 µm, thời gian chuẩn bị mất hàng tháng do đó ít có tính ứng dụng trong chẩn đoán giải phẫu bệnh thường ngày, chủ yếu để phục vụ cho nghiên cứu.

Phương pháp nhuộm thường quy trong các labô giải phẫu bệnh là phương pháp nhuộm Hematoxylin-eosin: tế bào sẽ có nhân bắt màu tím còn bào tương thì bắt màu hồng (Hình 17A). Trong một số trường hợp, có thể dùng thêm các phương pháp nhuộm hoá mô (còn gọi là nhuộm đặc biệt) để xác định một số cấu trúc của tế bào và mô dựa vào ái tính đặc biệt của chúng đối với một số loại hoá chất nào đó. Thí dụ nhuộm Fontana giúp phát hiện hắc tố melanin, nhuộm PAS để phát hiện glycogen và chất nhầy, nhuộm trichrome để thấy rõ sợi collagen...(Hình 17 B,C)



Hình 17: Niêm mạc đại tràng nhuộm Hematoxylin-eosin (A); nhuộm Trichrome, thấy rõ màng đáy bắt màu xanh dương; nhuộm PAS (periodic acid-Schiff), giọt chất nhầy của tế bào dài bắt màu hồng.

Gần đây, kỹ thuật hoá mô miễn dịch đã được áp dụng rộng rãi trong các labô giải phẫu bệnh tại Tp.HCM để hỗ trợ cho chẩn đoán. Đây là một kỹ thuật nhuộm đặc biệt, sử dụng *phản ứng kết hợp kháng nguyên – kháng thể* nhằm phát hiện những thành phần cấu tạo (các kháng nguyên) có trong tế bào và mô. Vị trí kết hợp kháng nguyên – kháng thể sẽ được hiển thị nhờ các hoá chất. (Hình 18)

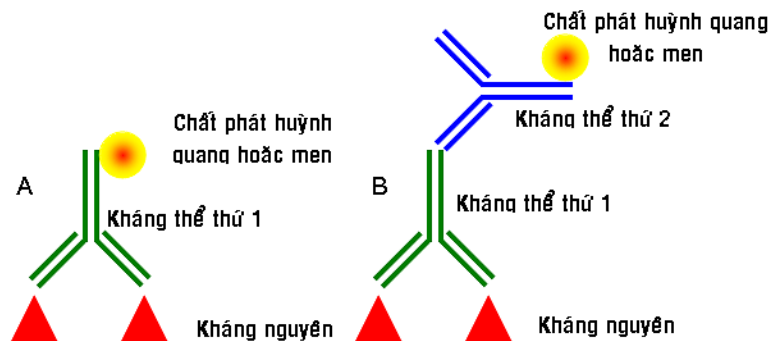
Tùy theo hoá chất hiển thị, phân biệt hai phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch chính:

*** Miễn dịch huỳnh quang:**

Kháng thể được gắn với chất phát huỳnh quang. Nếu có phản ứng kết hợp kháng nguyên - kháng thể (nghĩa là có sự hiện diện của kháng nguyên cần tìm trong mẫu mô), phức hợp kháng nguyên-kháng thể sẽ phát quang khi được kích thích bởi tia cực tím, quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang.

Chất phát huỳnh quang có thể được gắn trực tiếp vào kháng thể đặc hiệu, gọi là phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp; hoặc gắn vào kháng thể thứ hai đặc hiệu với kháng thể thứ nhất, gọi là miễn dịch huỳnh quang gián tiếp.

Miễn dịch huỳnh quang được sử dụng chủ yếu trong chẩn đoán các bệnh lý cầu thận và một số bệnh lý của da (Hình 19A).



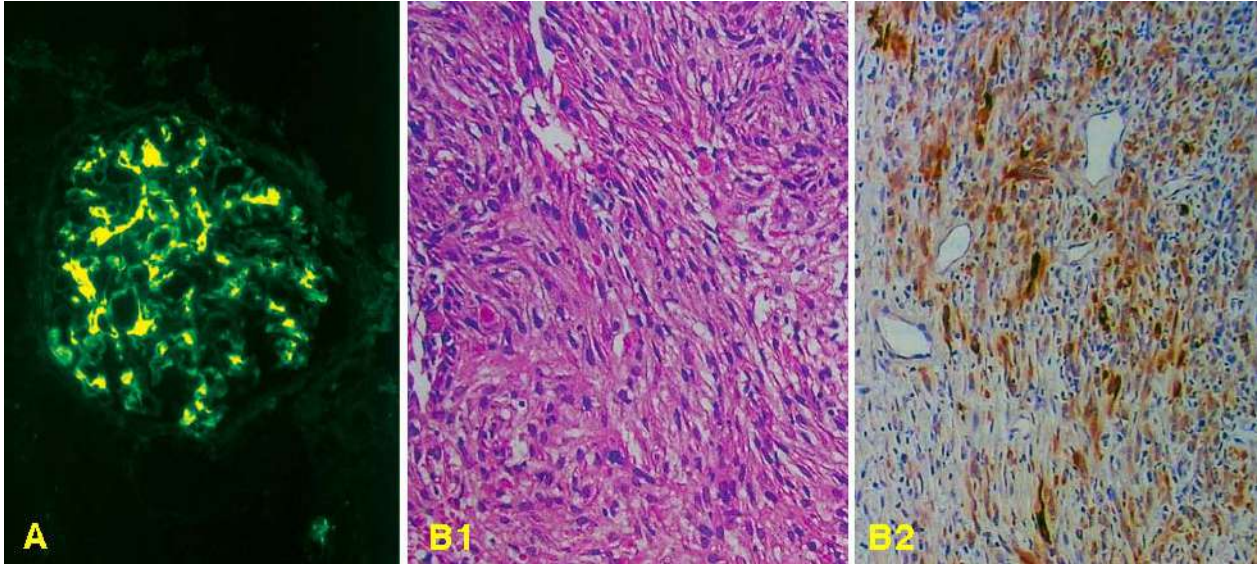
Hình 18: Miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch men, trực tiếp (A) và gián tiếp (B)

*** Miễn dịch men:**

Kháng thể được gắn với men (enzyme). Khi cho thêm chất hiện màu vào mẫu mô, men làm kết tủa chất màu (thường là màu nâu) tại vị trí phức hợp kháng nguyên-kháng thể, nhờ đó thấy được dưới kính hiển vi quang học.

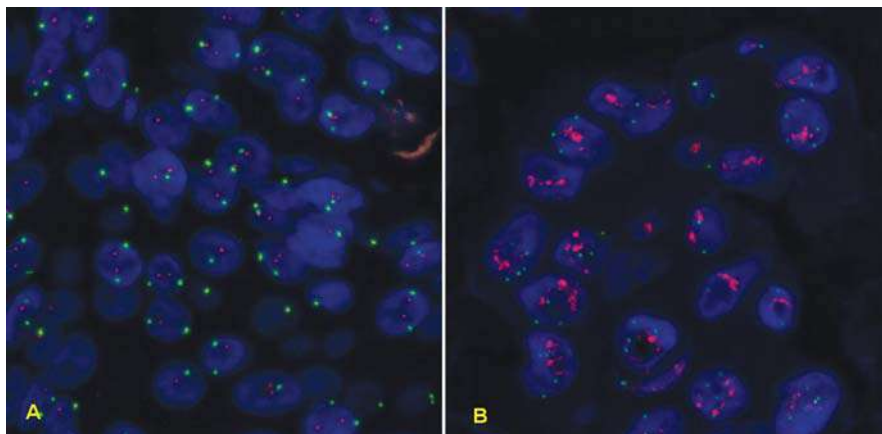
Cũng giống như với chất phát huỳnh quang, nếu men được gắn trực tiếp vào kháng thể thứ nhất đặc hiệu với kháng nguyên, gọi là phương pháp miễn dịch men trực tiếp. Khi men được gắn vào kháng thể thứ hai đặc hiệu với kháng thể thứ nhất, gọi là miễn dịch men gián tiếp.

- Miễn dịch men được sử dụng nhiều trong chẩn đoán các bệnh lý u bướu, giúp xác định nguồn gốc của các khối u có độ biệt hoá quá kém hoặc không biệt hoá để phân biệt giữa carcinôm, sarcôm hay limphôm (Hình 19B). Trong một số trường hợp, chẳng hạn đối với ung thư vú, miễn dịch men còn có giá trị đánh giá tiên lượng và đáp ứng điều trị (đánh giá tình trạng thụ thể nội tiết estrogen, thụ thể Her-2/neu).



Hình 19: Hoá mô miễn dịch huỳnh quang, dùng kháng thể huỳnh quang chống IgA cho thấy có sự lắng đọng của IgA ở vùng gian mao mạch trong bệnh thận IgA (A). Một u kém biệt hoá cấu tạo bởi tế bào hình thoi trông giống như một sarcôm (B1), nhuộm hoá mô miễn dịch men với kháng thể chống cytokeratin cho thấy tế bào u bắt màu nâu (B2), chứng tỏ đây là một carcinôm chứ không phải là sarcôm.

Ngoài ra, các kỹ thuật tiên tiến ứng dụng sinh học phân tử như kỹ thuật lai ghép tại chỗ phát huỳnh quang (fluorescent in situ hybridization, FISH), phản ứng chuỗi polymerase (polymerase chain reaction, PCR), ... cũng đang từng bước được đưa vào sử dụng trong labô giải phẫu bệnh nhằm phục vụ cho công tác chẩn đoán; các kỹ thuật này tuy có độ chính xác cao nhưng chi phí cũng cao không kém! (Hình 20).



Hình 20: Kỹ thuật FISH cho thấy có sự khuếch đại gen HER-2/neu lên gấp 3 lần (biểu hiện bằng các chấm đỏ trong nhân) ở các tế bào carcinôm tuyến vú (B) so với tế bào biểu mô ống tuyến vú bình thường (A).

3/ Đối chiếu lâm sàng-giải phẫu bệnh

Là hoạt động phối hợp thường xuyên cần phải có giữa các bác sĩ lâm sàng, bác sĩ giải phẫu bệnh và các bác sĩ thuộc các khoa cận lâm sàng khác như X-quang, siêu âm; để có được chẩn đoán chính xác và điều trị đúng đắn, cũng như để rút kinh nghiệm đối với các trường hợp bệnh nhân tử vong.

TỔN THƯƠNG CƠ BẢN CỦA TẾ BÀO VÀ MÔ

Mục tiêu:

1. Mô tả và phân tích 5 loại đáp ứng thích nghi.
2. Mô tả và phân tích 4 loại ứ đọng nội bào.
3. Mô tả và phân tích 4 loại lắng đọng ngoại bào.
4. Mô tả các đặc điểm của tế bào hoại tử. Phân biệt hiện tượng dị tiêu và tự tiêu. Phân biệt hoại tử sinh lý và hoại tử bệnh lý.
5. Mô tả và phân tích các hình thái mô học của hoại tử.

Giải phẫu bệnh đại cương nghiên cứu về các tổn thương cơ bản, là tổn thương chung của mọi loại bệnh lý ở các cơ quan và hệ thống khác nhau.

Tổn thương cơ bản là các biến đổi hình thái của tế bào và mô gây ra bởi các nguyên nhân bệnh lý hoặc sinh lý, gồm có 7 loại là: các đáp ứng thích nghi, ứ đọng nội bào, lắng đọng ngoại bào, hoại tử, viêm, u, tổn thương huyết quản huyết do rối loạn tuần hoàn.

CÁC ĐÁP ỨNG THÍCH NGHI

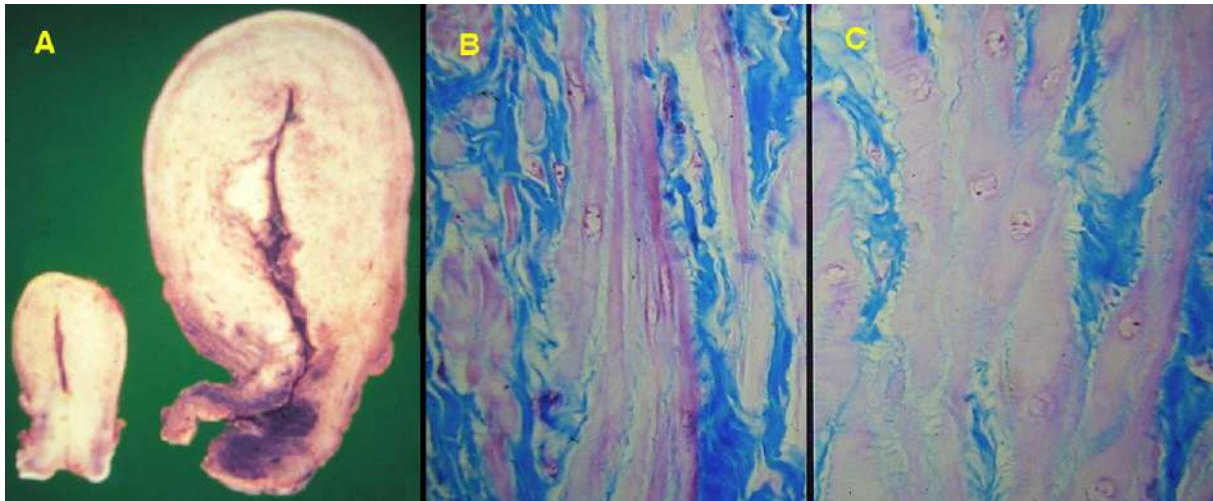
Là các biến đổi hình thái của tế bào và mô nhằm thích ứng với môi trường xung quanh đã bị thay đổi. Có 5 loại đáp ứng thích nghi sau:

1/ PHÌ ĐẠI (hypertrophy):

Là hiện tượng tăng kích thước tế bào. Tế bào tăng kích thước bởi vì có sự tăng tổng hợp tất cả các thành phần cấu tạo của nó. Nhiều tế bào phì đại sẽ dẫn đến sự phì đại của 1 mô, 1 cơ quan. Nguyên nhân gây phì đại thường là do có một yêu cầu cao hơn về mặt chức năng đối với tế bào và mô hoặc do có sự kích thích của một hormone đặc hiệu. Phì đại có liên quan mật thiết với tăng sản và cả 2 hiện tượng này thường xảy ra đồng thời với nhau. Phì đại được phân thành 2 loại: phì đại sinh lý và phì đại bệnh lý.

a/ Phì đại sinh lý:

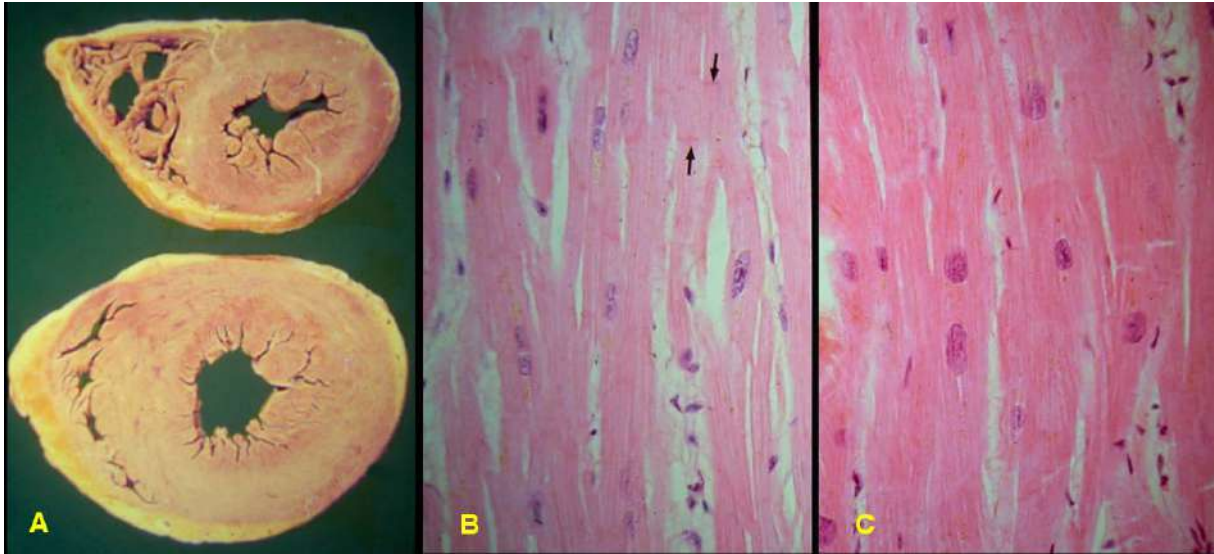
Khi mang thai, tế bào cơ trơn tử cung được estrogen kích thích sẽ phì đại gấp 10 lần bình thường. Estrogen gắn lên các thụ thể tương ứng có trong bào tương tế bào cơ trơn, đi vào trong nhân và tương tác với ADN, kích thích sự tổng hợp các ARNm; kết quả làm tăng số lượng protein của tế bào cơ trơn và làm tăng kích thước tế bào. Ở các vận động viên, các tế bào cơ vân phì đại để thích nghi với yêu cầu tăng cao về chức năng co duỗi của cơ trong quá trình tập luyện (Hình 1).



Hình 1: Phì đại sinh lý tử cung khi mang thai (A); tế bào cơ trơn bình thường (B); tế bào cơ trơn phì đại (C)

b/ Phi đại bệnh lý:

Trong bệnh cao huyết áp hoặc hẹp van động mạch chủ, tâm thất trái của tim phải co bóp mạnh hơn để thắng được sự gia tăng lực cản trong động mạch; để thích nghi tế bào cơ tim sẽ phì đại, làm vách tim dày lên và làm tăng trọng lượng quả tim (Hình 2).



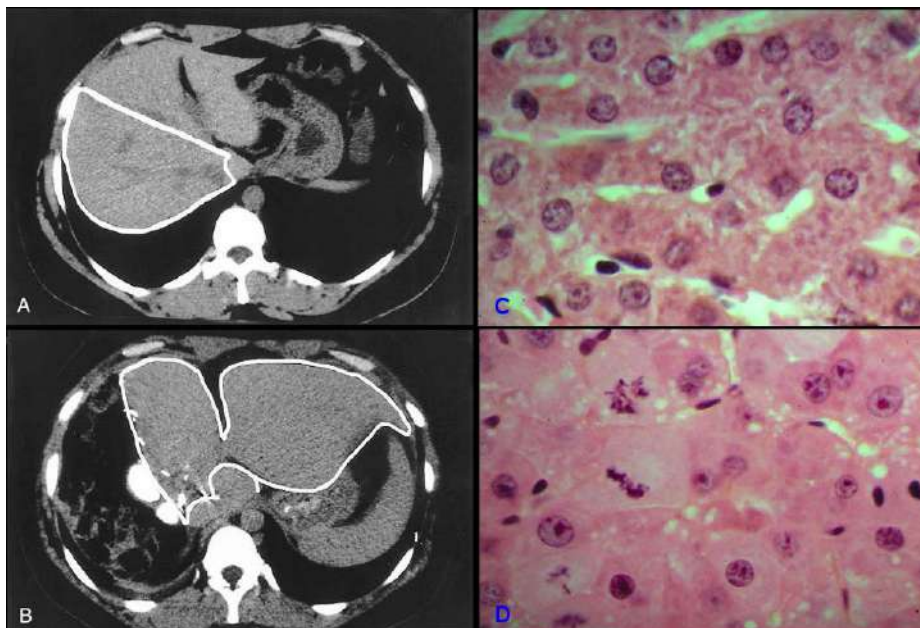
Hình 2: Phi đại bệnh lý thất trái do cao huyết áp (A); tế bào cơ tim bình thường (B); tế bào cơ tim phì đại (C)

2/ TĂNG SẢN (hyperplasia)

Là hiện tượng tăng số lượng tế bào bằng hoạt động phân bào. Như vậy, chỉ những tế bào còn giữ được khả năng phân bào mới có thể tăng sản. Tăng sản cũng được phân biệt thành 2 loại: tăng sản sinh lý và tăng sản bệnh lý.

a/ Tăng sản sinh lý:

Khi mang thai, các tế bào tuyến vú vừa tăng sản vừa phì đại để chuẩn bị cho hoạt động tiết sữa, tương tự như vậy đối với các tế bào cơ trơn của tử cung. Ở gan, nếu một phần gan bị cắt bỏ, phần còn lại sẽ tăng sản nhằm bù đắp lại số tế bào gan đã mất, còn gọi là tăng sản bù trừ (Hình 3).

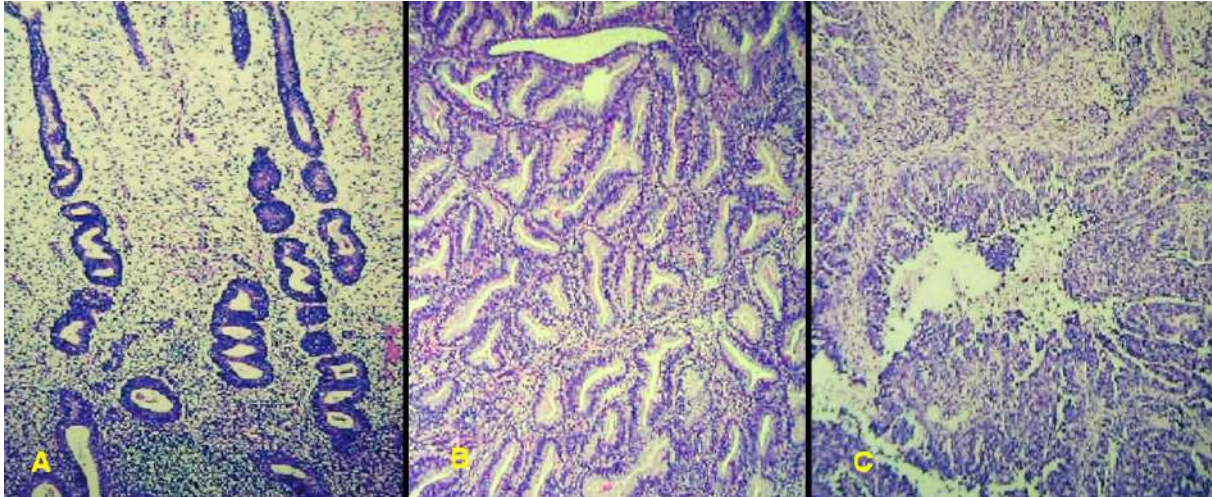


Hình 3: Ảnh chụp CT ở một người trước khi hiến tặng thùy phải gan (A); chỉ 1 tuần sau phẫu thuật, thùy trái gan đã to hẳn ra do hoạt động tăng sản bù trừ (B). Vi thể mô gan bình thường ít thấy hình ảnh phân bào (C); còn mô gan tăng sản bù trừ thì có tỉ lệ phân bào cao (D)

b/ Tăng sản bệnh lý:

Hầu hết đều do sự kích thích quá mức của một hormon đặc hiệu. Tăng sản bệnh lý khác với sự tăng sinh của các tế bào u ở chỗ nó sẽ biến mất khi không còn kích thích của hormon. Thí dụ như tình trạng tăng sản nội mạc tử cung gây ra bởi sự gia tăng estrogen, khi lượng estrogen trở về bình thường, tình trạng tăng sản nội mạc sẽ biến mất. Tuy nhiên, tăng sản bệnh lý vẫn là một mảnh đất mầu mỡ cho sự phát triển của ung thư, thí dụ tình trạng tăng sản nội mạc tử cung không kiểm soát được có thể dẫn đến carcinôm tuyến nội mạc (Hình 4).

Tăng sản có thể diễn ra đồng đều hoặc không đồng đều cho tất cả các tế bào trong cùng một mô. Trường hợp tăng sản không đồng đều, chỉ xảy ra ở một số nhóm tế bào, sẽ tạo thành các cục tăng sản; do đó kiểu tăng sản này được gọi là tăng sản dạng cục, thường thấy ở tuyến tiền liệt, tuyến giáp, tuyến vú, lớp cơ trơn thân tử cung .



Hình 4: Nội mạc tử cung: bình thường (A); tăng sản bệnh lý (B); carcinôm tuyến nội mạc (C)

3/ TEO ĐÉT TẾ BÀO (atrophy)

Là hiện tượng giảm kích thước và thể tích tế bào do các thành phần cấu tạo của nó đều bị giảm số lượng. Dưới KHVĐT, người ta thấy có sự gia tăng số lượng túi tự thực và không bào tự thực trong bào tương. Mô hoặc cơ quan sẽ teo nhỏ lại khi có nhiều tế bào bị teo đét. Các nguyên nhân gây teo đét tế bào gồm có: sự giảm yêu cầu chức năng đối với tế bào và mô, mất phân bố thần kinh, giảm tuổi máu nuôi, suy dinh dưỡng, mất sự kích thích của hormon đặc hiệu, sự già nua. Teo đét được phân thành 2 loại: teo đét sinh lý và teo đét bệnh lý:

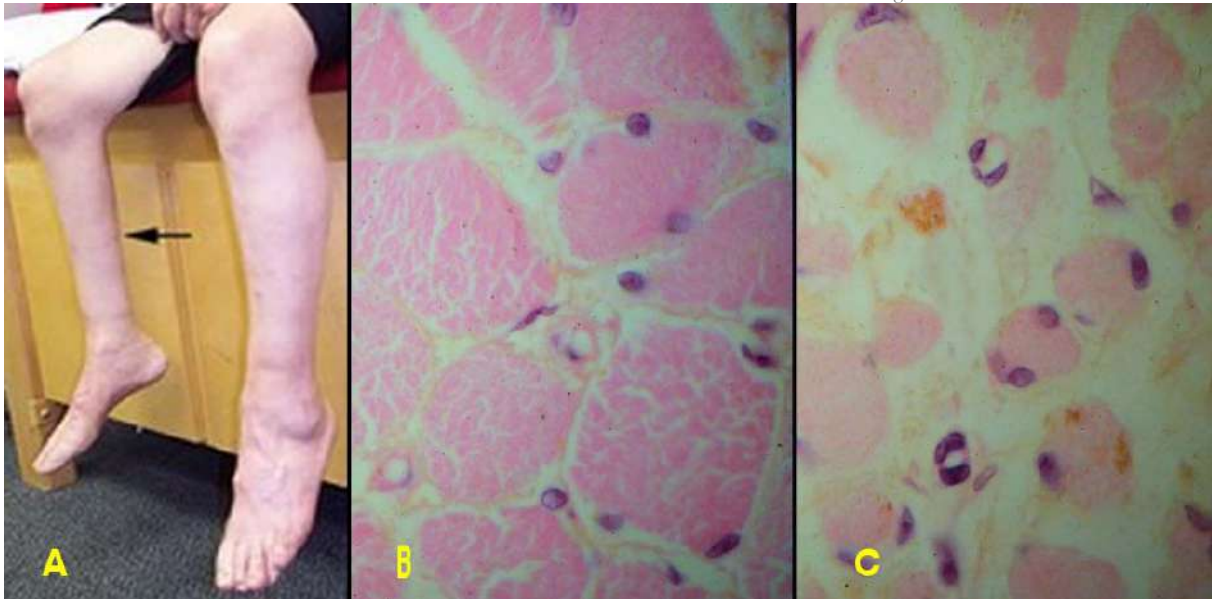
a/ Teo đét sinh lý:

- Tử cung nhỏ lại sau sinh
- Các cơ vân ở người già bị teo lại do sự giảm hoạt động
- Các tuyến sinh dục của người già bị teo lại do mất các kích thích hormon.

b/ Teo đét bệnh lý:

- Teo cơ do bệnh bại liệt làm tổn thương các nơron vận động (Hình 5).
- Teo cơ do chi bị gãy xương phải bó bột bất động.
- Sự teo dần bộ não do bệnh xơ vữa động mạch làm giảm lượng máu nuôi.

Cần phân biệt sự teo đét tế bào với hiện tượng thoái triển (involution) của một số cơ quan, xảy ra trong quá trình phát triển tự nhiên của cơ thể. Trong hiện tượng này, có sự giảm số lượng tế bào bằng cơ chế hoại tử sinh lý hay còn gọi là sự tự hủy tế bào (apoptosis), kết quả cơ quan bị teo nhỏ lại; thí dụ như sự thoái triển của tuyến ức ở tuổi thiếu niên. Trong sự teo nhỏ các cơ quan sinh dục ở người già, thực ra có sự phối hợp của cả 2 hiện tượng: teo đét tế bào và thoái triển.



Hình 5: Teo cơ cẳng chân phải do bệnh bại liệt (A); Tế bào cơ vân bình thường (B); Tế bào cơ vân teo đét

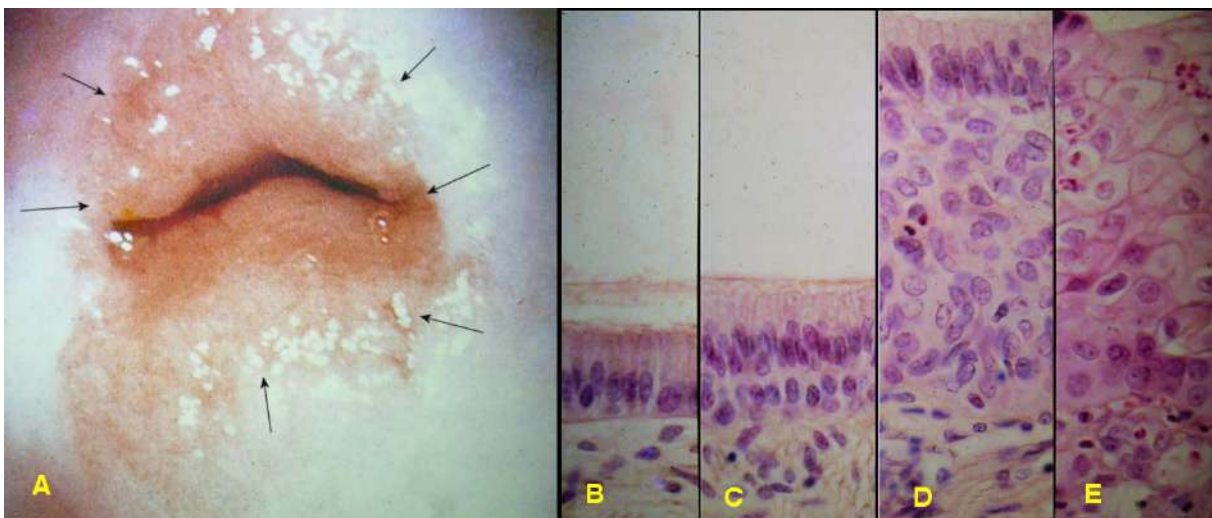
4/ CHUYỂN SẢN (metaplasia)

Đối với một số loại thay đổi của môi trường xung quanh, tế bào chỉ có thể thích nghi tốt bằng cách thay đổi hướng biệt hoá, gọi là chuyển sản. Đây là hiện tượng chuyển dạng từ 1 loại mô đã biệt hoá thành 1 mô biệt hoá khác nhưng vẫn cùng loại (cùng là biểu mô hay trung mô). Chuyển sản là 1 tổn thương có tính khả hồi.

Thí dụ:

- Ở người nghiện thuốc, biểu mô trụ giả tầng của khí phế quản thích nghi với sự kích thích kéo dài của khói thuốc bằng cách chuyển dạng thành biểu mô lát tầng, gọi là chuyển sản gai của biểu mô hô hấp.

- Ở cổ tử cung của người phụ nữ trưởng thành, phần biểu mô trụ đơn tiết nhầy của cổ trong thường bị lộ ra ngoài, gọi là tình trạng lộ tuyến cổ tử cung; để thích nghi với môi trường acid trong âm đạo, biểu mô trụ đơn cổ trong sẽ chuyển thành biểu mô lát tầng giống biểu mô cổ ngoài cổ tử cung, gọi là hiện tượng chuyển sản gai (Hình 6)



Hình 6: Lộ tuyến cổ trong cổ trong cổ tử cung (mũi tên, A); Biểu mô trụ đơn cổ trong bình thường (B); bắt đầu chuyển sản thành 2 lớp (C); nhiều lớp (D); cuối cùng trở nên biểu mô lát tầng giống giống cổ ngoài (E).

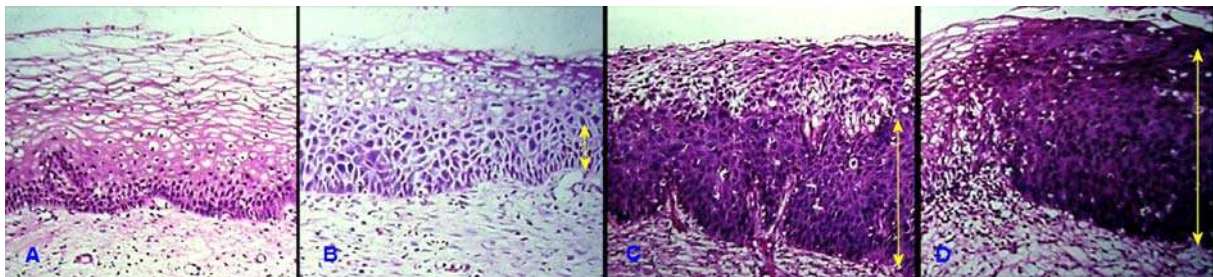
- Biểu mô chuyển tiếp của bàng quang chuyển sản thành biểu mô lát tầng do bị kích thích kéo dài bởi sỏi bàng quang hoặc nhiễm trùng.

- Biểu mô lát tầng ở đoạn dưới thực quản chuyển thành biểu mô trụ đơn tiết nhầy để thích ứng với axit có trong dịch vị trào ngược lên thực quản.
- Mô sợi có thể chuyển sản thành mô sụn hoặc mô xương do bị chấn thương kéo dài.

5/ NGHỊCH SẢN (dysplasia)

Nghịch sản là 1 rối loạn của sự tăng sinh tế bào, dẫn đến sự thay đổi hình dạng, kích thước của tế bào cũng như cách tổ chức sắp xếp của chúng trong một mô. Nghịch sản thực chất không phải là 1 đáp ứng thích nghi, nhưng do có mối liên quan mật thiết với tăng sản nên vẫn được đề cập tại đây.

Nghịch sản xảy ra chủ yếu ở các biểu mô (thường là 1 biểu mô đã bị chuyển sản) do tác động kéo dài của 1 kích thích. Các tế bào nghịch sản có kích thước to nhỏ không đều, nhân tăng sắc và cũng có kích thước to nhỏ không đều, tỉ lệ nhân/ bào tương tăng, tỉ lệ phân bào tăng *nhưng không có phân bào bất thường*, định hướng sắp xếp của các lớp tế bào trong mô bị rối loạn. Đối với biểu mô lát tầng, tùy theo các hình ảnh biến đổi nói trên còn giới hạn ở 1/3 dưới, 1/3 giữa hoặc đã lên đến 1/3 trên của chiều dày biểu mô, phân biệt ra 3 mức độ nghịch sản: nhẹ, vừa và nặng. Khi hình ảnh biến đổi đã chiếm toàn bộ chiều dày biểu mô, kể cả lớp bề mặt thì tổn thương khi đó được gọi là *carcinôm tại chỗ*. Như vậy nghịch sản được xem là *tổn thương tiền ung thư* vì nghịch sản nặng có thể chuyển thành ung thư; tuy nhiên nó vẫn còn là một tổn thương khả hồi vì biểu mô nghịch sản ở mức độ nhẹ và vừa có thể trở lại bình thường khi không còn tác nhân kích thích (Hình 7).



Hình 7: Biểu mô lát tầng bình thường (A); bị nghịch sản nhẹ (B); nghịch sản vừa (C); nghịch sản nặng (D)

Thí dụ trong trường hợp cổ tử cung bị viêm nhiễm kéo dài, biểu mô trụ đơn của cổ trong chuyển sản thành biểu mô lát tầng. Nếu viêm nhiễm tiếp tục gia tăng, biểu mô lát tầng này có thể bị nghịch sản từ nhẹ đến nặng; nếu nghịch sản nặng kéo dài mà không được điều trị thì có thể chuyển thành *carcinôm tại chỗ* và tiếp sau đó là *carcinôm tế bào gai xâm lấn*.

Ứ ĐỘNG NỘI BÀO (intracellular accumulation)

Là hiện tượng ứ đọng bên trong tế bào 1 sản phẩm chuyển hoá bình thường hoặc bất thường. Tùy theo mức độ ứ đọng, hoạt động của tế bào có thể bị rối loạn từ ít đến nhiều hoặc trầm trọng đến mức gây chết tế bào.

1/ Ứ ĐỘNG NƯỚC

Là hiện tượng ứ đọng nước trong tế bào, chủ yếu gặp ở tế bào ống thận, gan, tim.

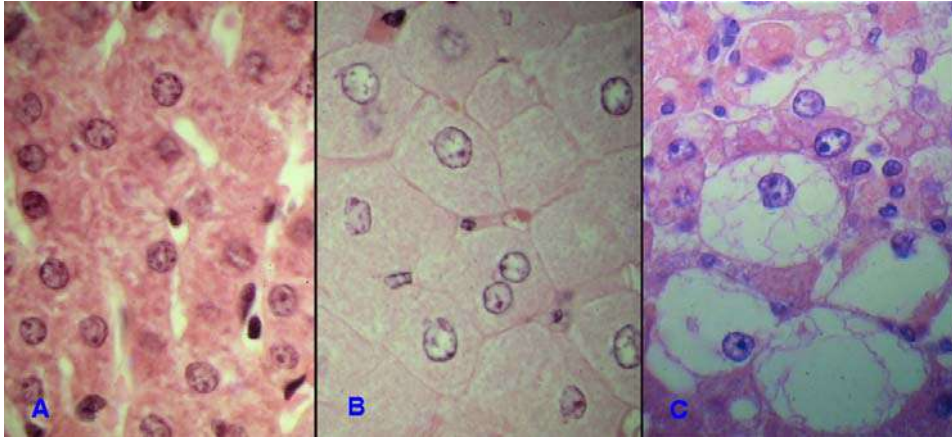
Nguyên nhân: các tình trạng thiếu máu, thiếu oxy, ngộ độc (Chloroform, tetrachlorur carbon...), nhiễm trùng... làm giảm sự sản xuất ATP tại ty thể. Do thiếu hụt ATP, hoạt động của bơm $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase ở màng tế bào bị rối loạn, dẫn đến ứ đọng natri trong tế bào, kết quả nước bị kéo vào làm trương giãn các bào quan và toàn bộ tế bào.

Hình thái tổn thương:

- Đại thể: các tạng ứ nước bị trương to tăng trọng lượng, vỏ bọc căng, màu sắc lợt lạt.
- Vi thể: tùy theo mức độ ứ đọng nước, có thể thấy hình ảnh:

* **Trương đục tế bào (cloudy swelling):** do ứ nước mức độ trung bình, tế bào trương to, bào tương dạng hạt, bắt màu kém, nhân còn ở giữa tế bào. Ở giai đoạn này, tổn thương còn khả hồi.

* **Thoái hoá nước** (*hydropic degeneration*): do ứ nước trầm trọng, tế bào trương to, bào tương bị choán bởi các không bào lớn không màu mà bản chất là các túi lưới nội bào bị trương to, nhân bị đẩy lệch ra ngoại vi. Tế bào có thể vỡ, chết (Hình 8).



Hình 8: Tế bào gan bình thường (A); Trương đực tế bào gan (B); Thoái hóa nước tế bào gan

2/ Ứ ĐỘNG LIPID

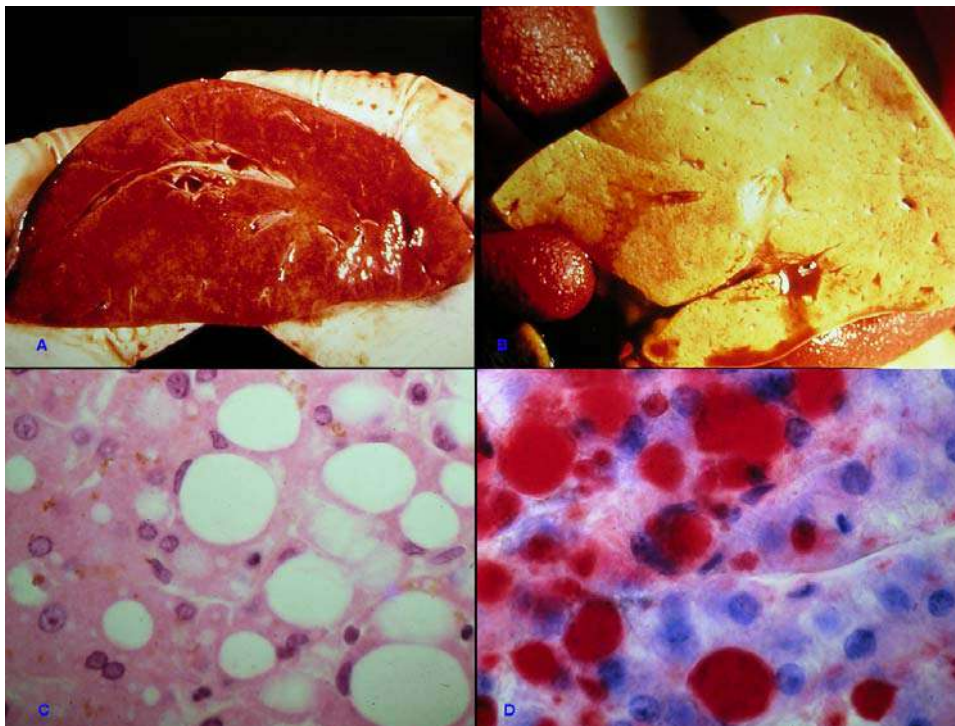
a/ Ứ động triglycerid (ứ động mỡ):

Thường gặp ở gan vì chuyển hoá mỡ được thực hiện chủ yếu tại đây, cũng có thể gặp ở các tạng khác như tim, thận, cơ...

Nguyên nhân gây ứ động mỡ đa dạng và khác nhau tùy cơ quan. Gan thường bị ứ động mỡ chủ yếu là do ngộ độc rượu, hoặc do suy dinh dưỡng. Tim bị ứ động mỡ do thiếu oxy mãn, do độc tố của vi khuẩn như trong bệnh viêm cơ tim do vi khuẩn bệnh bạch hầu.

Hình thái tổn thương:

- Đại thể: tạng bị ứ động mỡ to ra, màu vàng.
- Vi thể: tùy mức độ ứ động, trong bào tương chứa nhiều không bào nhỏ không màu hoặc một không bào lớn duy nhất, đẩy nhân lệch ra ngoại vi. Nếu ứ động quá nặng, tế bào bị hoại tử (Hình 9)

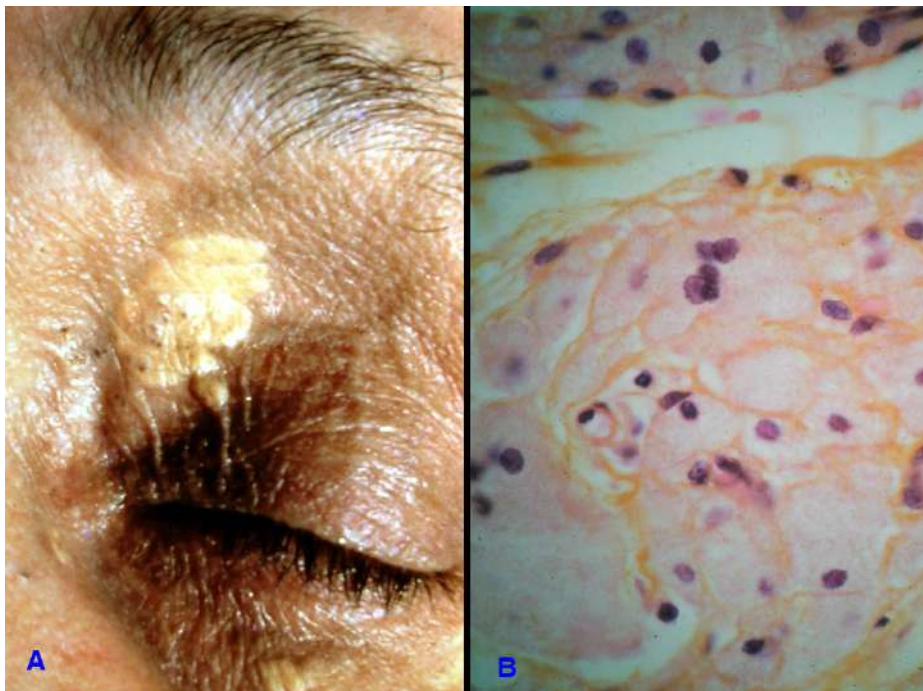


Hình 9: Gan bình thường (A); Gan ứ động mỡ (B); tế bào gan chứa một giọt mỡ lớn trong bào tương làm nhân bị đẩy lệch (C); giọt mỡ bắt màu đỏ với phẩm nhuộm Oil Red O (D)

Cần phân biệt tổn thương ứ đọng mỡ với sự xâm nhập mỡ vào mô đệm (stromal infiltration of fat) tức là sự xâm nhập của các tế bào mỡ trưởng thành vào trong mô liên kết của các tạng (thường nhất là tim và tụy tạng), xảy ra trong quá trình lão hoá. Sự xâm nhập này không gây ảnh hưởng gì đến hoạt động bình thường của tạng bị xâm nhập.

b/ Ứ đọng cholesterol và cholesterol ester hoá:

Bình thường, cholesterol được vận chuyển từ gan đến tế bào sẽ được sử dụng hết để tổng hợp các cấu trúc màng nên không bị ứ lại trong bào tương. Trong một số bệnh lý như bệnh xơ vữa động mạch, bệnh tăng cholesterol máu có tính chất gia đình; cholesterol và cholesterol ester hoá bị ứ đọng trong các đại thực bào dưới dạng những không bào rất nhỏ, làm cho đại thực bào có hình ảnh tế bào bọt gọi là bọt bào (foam cell). Các bọt bào này có thể tập trung nhiều trong mô liên kết của da, tạo thành các đám sùi mềm màu vàng gọi là u vàng (xanthoma) (Hình 10).



Hình 10: U vàng ở mí mắt trên (A); Các bọt bào ứ đọng cholesterol

c/ Ứ đọng lipid phức tạp:

Gặp trong 1 số rối loạn chuyển hoá bẩm sinh gọi chung là các bệnh tích tiêu thể (lysosomal storage disease); lipid bị ứ đọng trong các tiêu thể do tiêu thể bị thiếu hụt enzym thủy phân tương ứng.

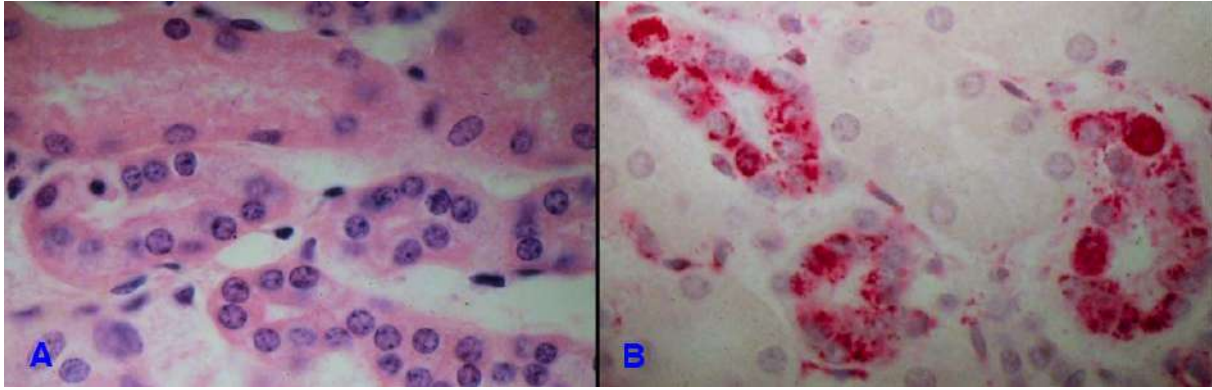
Thí dụ: trong bệnh GAUCHER, có sự thiếu hụt enzym glucocerebrosidase làm glucocerebrosidase bị ứ lại trong tiêu thể của các đại thực bào. Các đại thực bào này còn được gọi là tế bào Gaucher, có kích thước lớn (100mcm), bào tương có dạng sợi.

Trong bệnh NIEMANN - PICK, có sự thiếu hụt enzym sphingomyelinase làm sphingomyelin bị ứ lại trong tiêu thể của các đại thực bào. Các đại thực bào này có kích thước lớn, có dạng tế bào bọt do bào tương chứa đầy những không bào nhỏ.

3/ Ứ ĐỌNG GLUCID

a/ Ứ đọng glycogen: gặp trong các rối loạn chuyển hoá glucoz như bệnh tiểu đường hoặc các bệnh tích glycogen (glycogen storage disease).

Trong bệnh tiểu đường, glucoz thoát vào ống thận gần sẽ được các tế bào biểu mô ống thận cố tái hấp thu cho hết. Kết quả là glucoz bị ứ đọng trong bào tương dưới dạng glycogen, tạo thành các không bào nhỏ khó thấy, nhiều khi phải nhuộm đặc biệt (PAS, Carmin de Best) mới phát hiện được (Hình 11)



Hình 11: Ứ đọng glycogen trong tế bào biểu mô ống thận khó thấy với nhuộm thông thường (A); thấy rõ khi nhuộm với phẩm nhuộm Carmin de Best

Trong bệnh tích glycogen (*bệnh Von Gierke, bệnh Mc Ardle, bệnh Pompe,...*), có sự thiếu hụt một trong các enzym liên quan đến quá trình tổng hợp hoặc giáng hoá glycogen, kết quả là glycogen bị ứ lại trong bào tương hoặc trong tiêu thể của các tế bào gan, thận, cơ tim... làm tăng kích thước và rối loạn hoạt động các cơ quan.

b/ Ứ đọng mucopolysaccharide

Bệnh tích mucopolysaccharide (mucopolysaccharidoses) là một nhóm bệnh rối loạn chuyển hoá bẩm sinh gây ra sự thiếu hụt 1 trong các enzym cần cho sự giáng hoá các mucopolysaccharide như heparan sulfate, keratan sulfate, chondroitin sulfate, dermatan sulfate. Kết quả là các mucopolysaccharide bị ứ lại trong tiêu thể của các đại thực bào, tế bào cơ trơn, tế bào nội mô, nguyên bào sợi trong khắp cơ thể.

4/ Ứ ĐỘNG PROTEIN

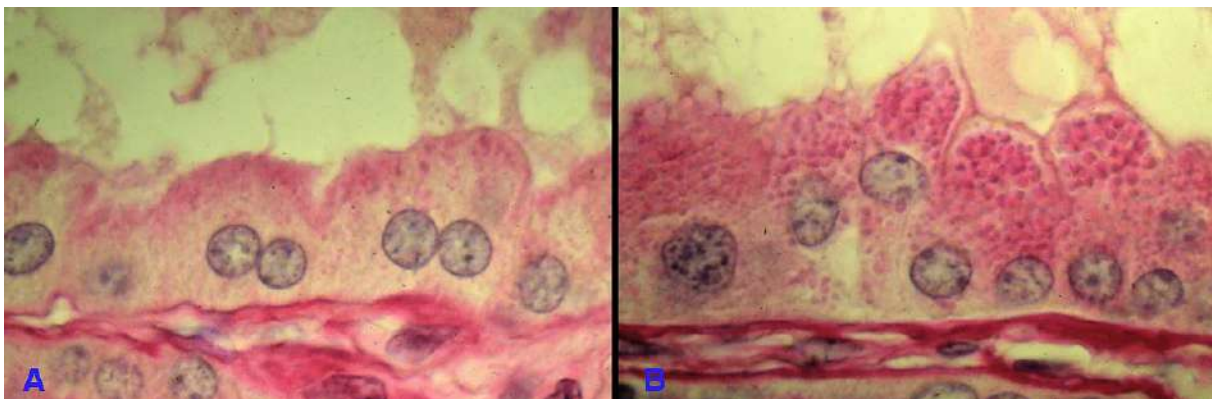
Đặc trưng bởi sự xuất hiện trong bào tương các thể vùi hình tròn đồng nhất vô định hình, trong như kính, bắt mầu phẩm nhuộm acid, gọi là các thể vùi hyalin (Hình 12).

3 cơ chế gây ứ đọng protein nội bào:

- **Nhập bào quá mức:** thí dụ trong các bệnh cầu thận làm thoát protein huyết tương vào dịch lọc cầu thận, các tế bào ống thận cố gắng tái hấp thu tối đa, kết quả bào tương chứa nhiều thể vùi hyalin trong tế bào.

- **Xuất bào quá chậm:** thí dụ trong bệnh đa u tủy, các tương bào có trong bào tương các thể vùi hyalin hình tròn (thể RUSSEL), tương ứng với lưới nội bào chứa đầy globulin miễn dịch mà lẽ ra phải được xuất bào.

- **Tổn thương bộ xương tế bào:** thí dụ trong ngộ độc rượu, tế bào gan chứa những thể vùi hyalin (thể MALLORY) do các siêu sợi trung gian cytokeratin kết tụ với ubiquitin nhau tạo thành.



Hình 12: Biểu mô ống thận bình thường (A); Biểu mô ứ đọng thể vùi hyalin (B)

5/ Ứ ĐỘNG SẮC TỐ

Sắc tố bị ứ đọng trong tế bào có thể có nguồn gốc ngoại sinh hoặc nội sinh.

a/ Ngoại sinh: thí dụ ứ đọng bụi than trong các đại thực bào phế nang (công nhân mỏ than), ứ đọng mực xâm trong các đại thực bào của lớp bì (vết xăm). Sự ứ đọng các sắc tố này không kích thích phản ứng viêm.

b/ Nội sinh: là các sắc tố do chính tế bào tổng hợp, thí dụ như :

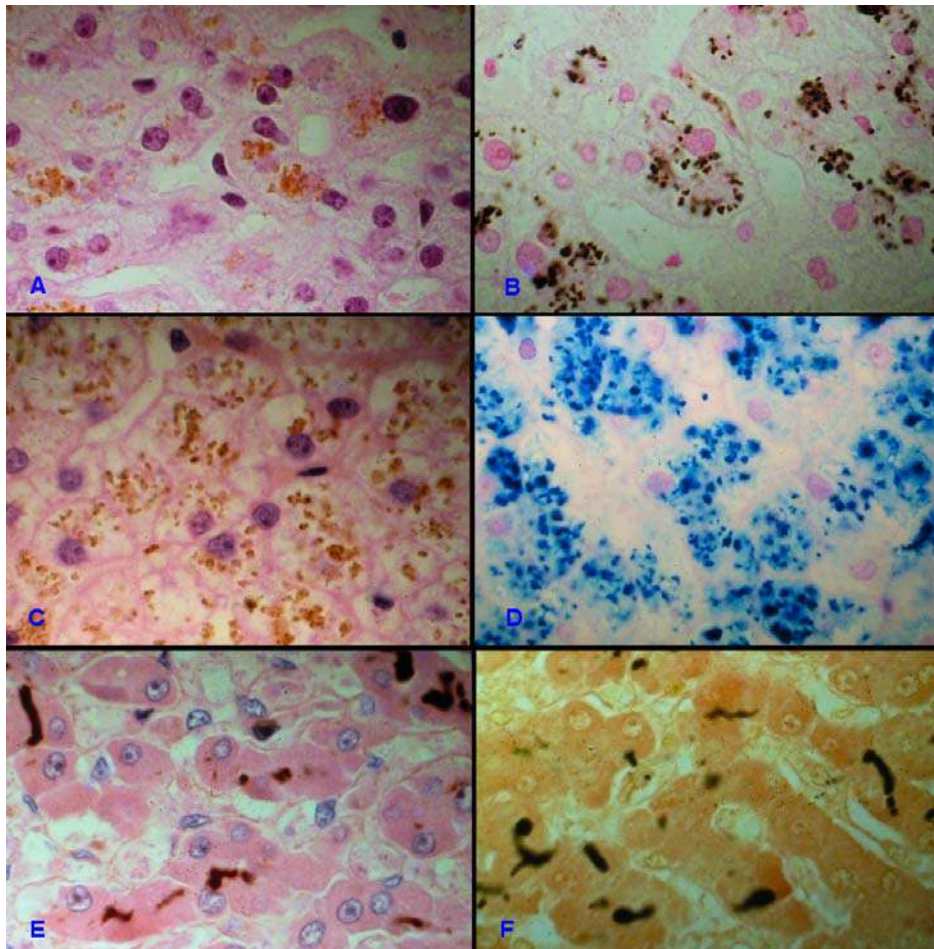
- **LIPOFUSCIN:** ứ đọng trong tế bào gan, tim của người già hoặc người bị đói ăn lâu ngày. Dưới KHVĐT, các hạt lipofuscine tương ứng với các thể cận bã của không bào tự thực.

- **MELANIN:** là một sắc tố bình thường có trong các hắc bào ở lớp đáy của biểu bì. Trong các bướu lành hoặc ác xuất phát từ hắc bào, có sự ứ đọng sắc tố này bên trong bào tương.

- **HEMOSIDERIN:** sắc tố chứa sắt được tạo thành do sự giáng hoá các phân tử hemoglobin của hồng cầu già, bình thường vẫn thấy trong bào tương của các đại thực bào ở lách. Hemosiderin bị ứ đọng trong các đại thực bào phế nang ở những người suy tim, trong các tế bào nhu mô gan, thận, tim ở những người bị bệnh ứ sắt (hemosiderosis).

- **BILIRUBINE:** cũng được tạo thành từ sự giáng hoá hemoglobine, bị ứ đọng trong tế bào gan do các bệnh lý gây tắc mật.

Các sắc tố trên đều bắt mầu nâu khi nhuộm thông thường (hematoxylin-eosin); để phân biệt, có thể dùng các phương pháp nhuộm đặc biệt như Perls (nhuộm xanh dương hemosiderin), Fouchet (nhuộm xanh lá cây bilirubin), Fontana (nhuộm đen melanin và lipofuscin), PAS (nhuộm đỏ lipofuscin) (Hình 13)



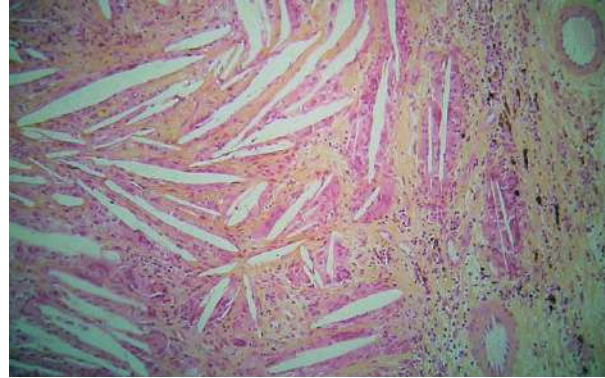
Hình 13: Tế bào gan ứ đọng các sắc tố đều có mầu nâu khi nhuộm thông thường (A, C, E); nhuộm đặc biệt để phân biệt là lipofuscin (bắt mầu đen với Fontana, B), hemosiderin (mầu xanh dương với Perls, D) và bilirubin (mầu xanh lá với Fouchet, F)

LẮNG ĐỘNG NGOẠI BÀO

Đặc trưng bởi sự hiện diện quá mức 1 chất hữu cơ hoặc vô cơ trong khoảng gian bào.

1/ LẮNG ĐỘNG CHOLESTEROL:

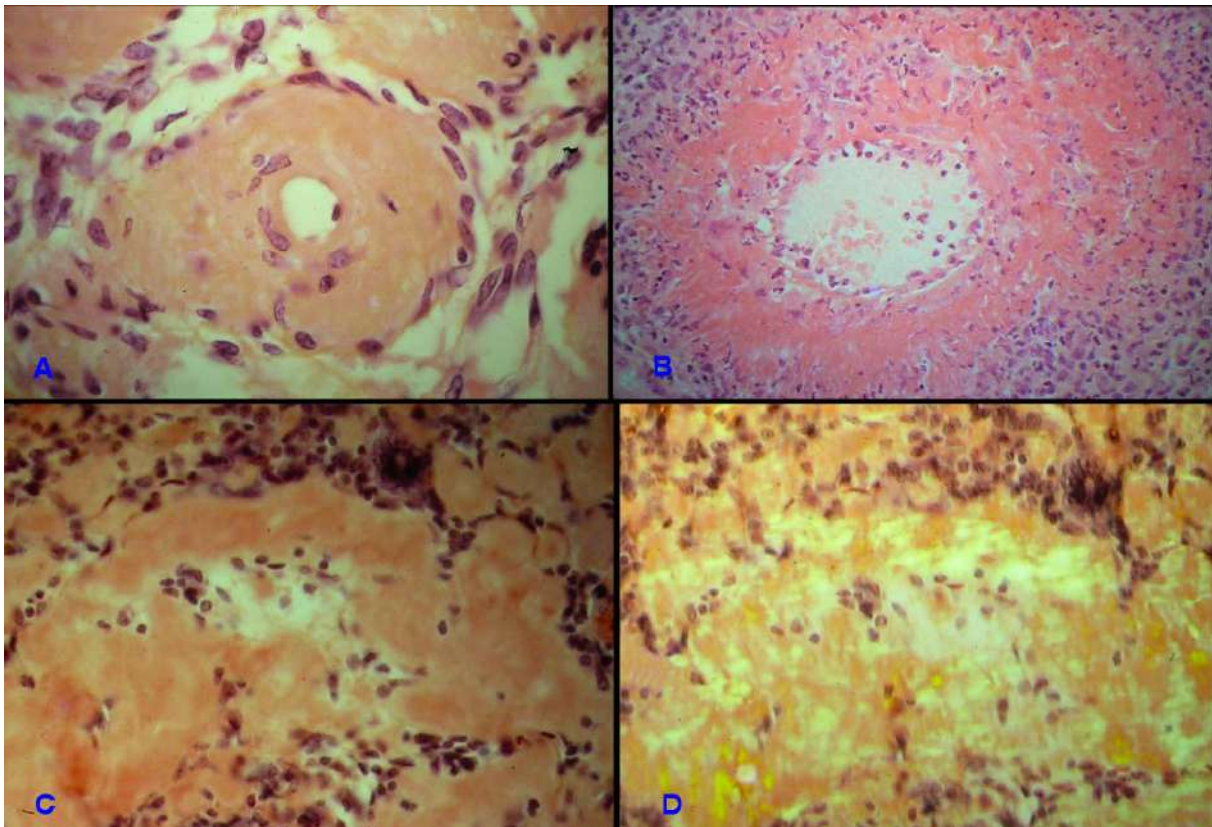
Xảy ra khi có 1 số lượng lớn cholesterol được giải phóng vào môi trường ngoại bào, thí dụ như sự giải phóng cholesterol từ màng các hồng cầu bị vỡ trong khối máu tụ. Cholesterol có thể kết tinh thành các tinh thể hình kim và sau đó bị thực bào bởi các đại thực bào (Hình 14).



Hình 14: Cholesterol lắng đọng ngoại bào dưới dạng tinh thể hình kim

2/ LẮNG ĐỘNG PROTEIN: phân biệt 3 loại (Hình 15):

a/ Lắng đọng hyalin: có dạng một chất vô định hình, trong như kính và ưa phẩm nhuộm acid. Có thể gặp trong thành động mạch người lớn tuổi, trong tổ chức liên kết của các sẹo cũ, trong các ổ viêm mãn tính. Cấu tạo của hyalin rất phức tạp, gồm các thành phần protein của huyết tương từ trong lòng mạch thẩm ra như fibrin, globulin miễn dịch loại IgM, IgG, các lipoprotein và bổ thể. Đáng chú ý là không có phản ứng viêm đi kèm sự lắng đọng hyalin này.



Hình 15: Lắng đọng hyalin trong thành động mạch (A); lắng đọng chất dạng fibrin trong thành mạch, kèm phản ứng viêm (B); Chất dạng tinh bột bắt màu cam khi nhuộm đồ congo (C), đổi sang vàng xanh dưới ánh sáng phân cực (D)

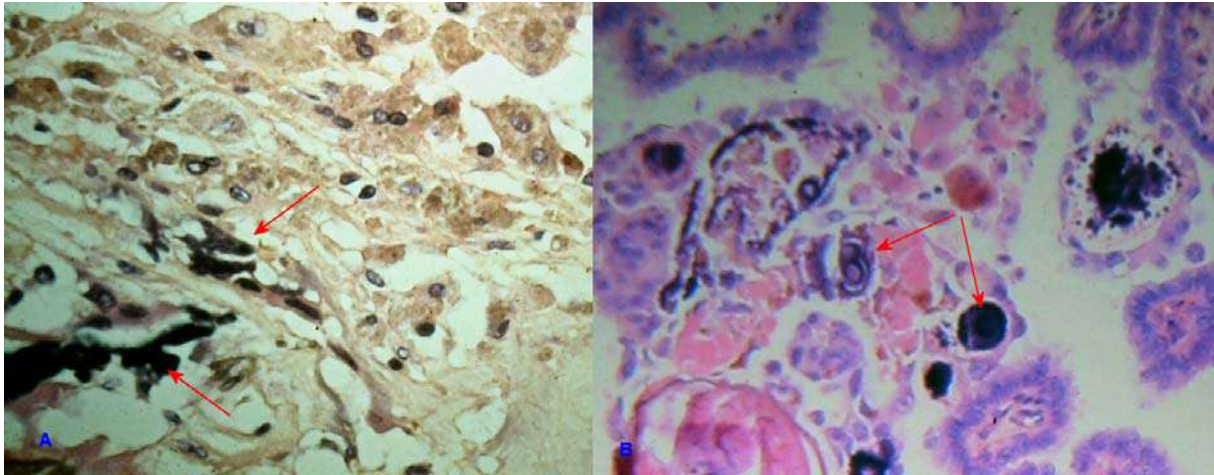
b/ Lắng đọng chất dạng fibrin (fibrinoid substances): dưới dạng sợi, rất ưa phẩm nhuộm acid. Gặp trong thành tiểu động mạch của người bị cao huyết áp ác tính, trong mô liên kết của

người mắc bệnh tạo keo. Luôn có phản ứng viêm đi kèm sự lắng đọng chất dạng fibrin. Cấu tạo của chất dạng fibrin cũng tương tự như chất hyalin nhưng giàu fibrin hơn.

c/ Lắng đọng chất dạng tinh bột (amyloid substances): có dạng các cuộn bông gòn, ưa phẩm nhuộm acid. Gặp trong thành tiểu động mạch, dọc theo thành các mao mạch dạng xoang ở gan và lách của người mắc bệnh viêm nhiễm mãn tính, u tủy (myelome); cấu tạo hoá học chủ yếu là các globulin miễn dịch. Trong bệnh ung thư tuyến giáp dạng tủy, cũng có sự lắng đọng ngoại bào chất dạng tinh bột, nhưng cấu tạo hoá học lại là chất calcitonin do tế bào ung thư tiết ra. Khi nhuộm thông thường, chất dạng tinh bột trông giống như hyalin. Để phân biệt, cho nhuộm đỏ congo (red congo), chất dạng tinh bột bắt màu cam nhưng sẽ đổi sang màu vàng xanh khi quan sát bằng kính hiển vi phân cực.

3. LẮNG ĐỌNG CALCI: phân biệt 2 loại

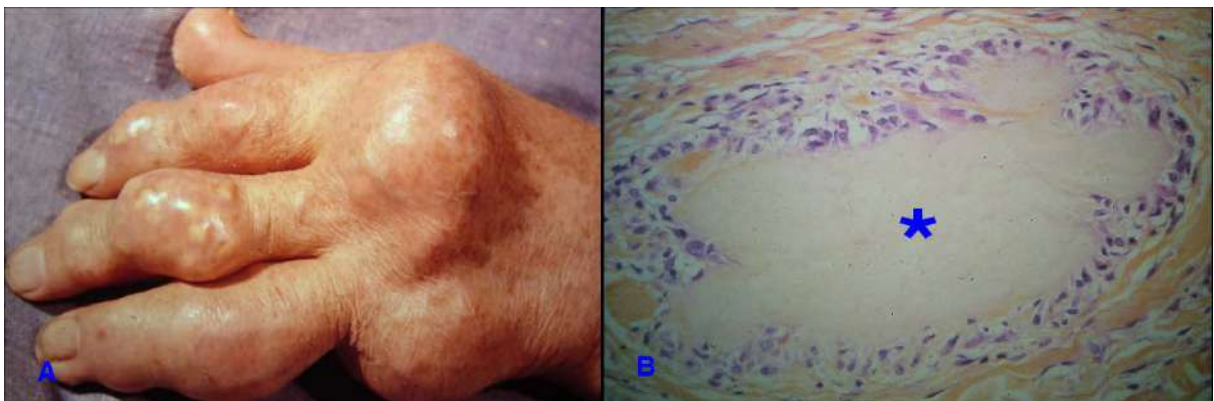
a/ Calci hoá nghịch dưỡng: calci bị lắng đọng trong các mô chết (ổ hoại tử bã đậu, ổ máu tụ, mảng xơ vữa thành động mạch, ung thư tuyến giáp dạng nhú...); tạo thành những đám vô định hình, dạng hạt, bắt màu kiềm hoặc những cấu trúc như thể cát (psammoma bodies) (Hình 16).



Hình 16: các đám calci vô định hình bắt màu kiềm, trong ổ máu tụ (mũi tên, A); hoặc tạo thành thể cát trong ung thư tuyến giáp dạng nhú (mũi tên, B)

b/ Calci hoá di căn: calci bị lắng đọng trong các mô sống (chủ yếu là ở thành mạch máu, nhu mô thận, gan, niêm mạc dạ dày) do tình trạng tăng calci máu (trong các bệnh như cường tuyến cận giáp, u xương có hủy xương...Hình ảnh vi thể của các đám calci cũng tương tự trong calci hoá nghịch dưỡng.

4. LẮNG ĐỌNG URAT



Hình 17: Nốt tophi ở khớp ngón tay (A); trên vi thể, đám urat lắng đọng (*) được bao quanh bởi các tế bào viêm.

Gặp trong bệnh gút, là một nhóm bệnh lý có đặc điểm chung là tình trạng rối loạn chuyển hoá purin, dẫn đến tình sự tăng cao acid uric trong máu (> 7mg%). Acid uric sẽ bị lắng đọng trong nhiều cơ quan khác nhau như khớp, thận, kích thích mạnh phản ứng viêm gây ra viêm khớp mãn tính, viêm thận. Sự lắng đọng urat trong mô quanh khớp tạo thành các nốt tophi, cấu tạo gồm một đám tinh thể urat có dạng sợi (có hình kim dưới kính hiển vi phân cực), được bao quanh bởi các tế bào viêm như đại thực bào, lymphô bào và đại bào ăn dị vật (Hình 17).

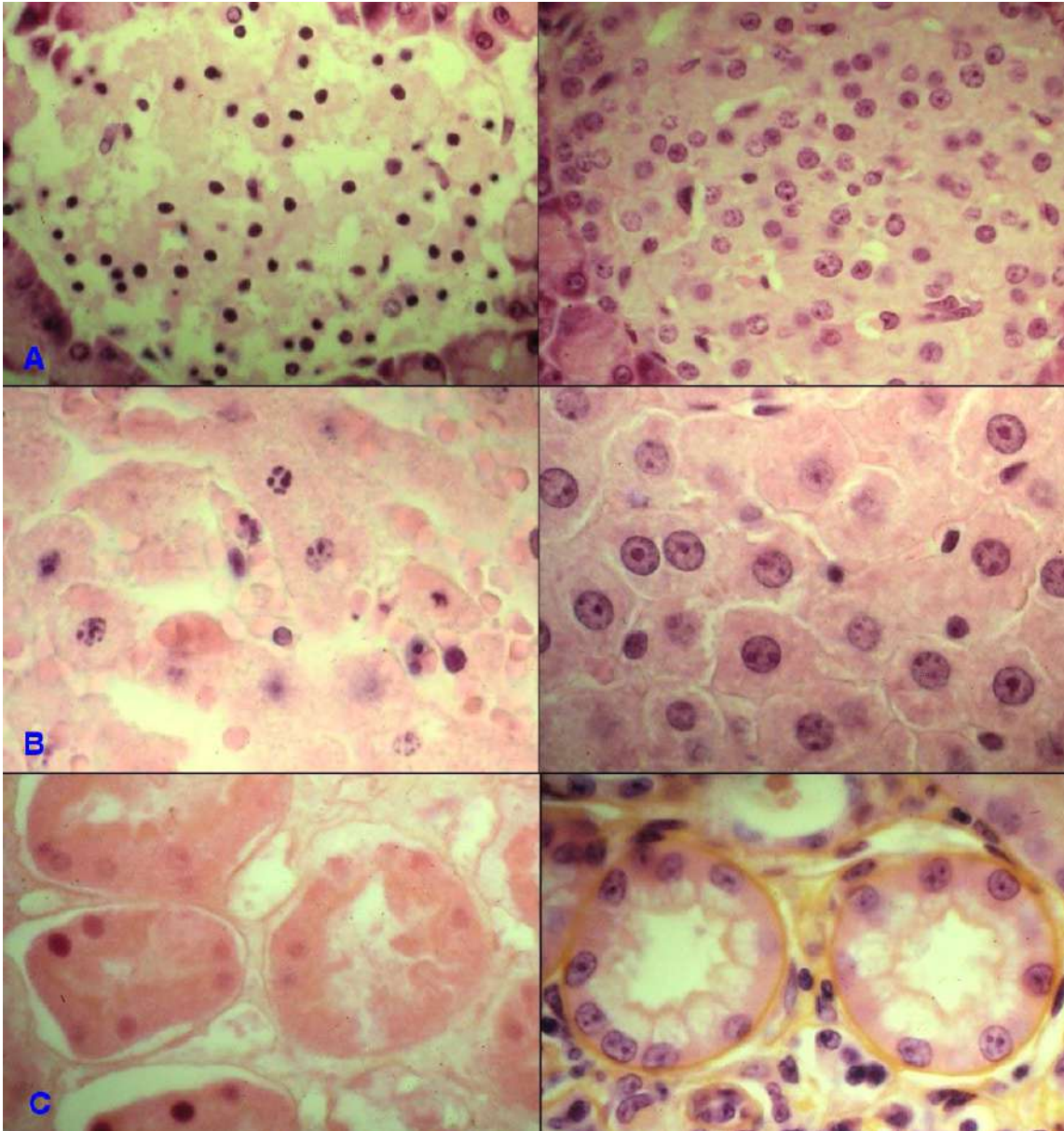
HOẠI TỬ TẾ BÀO (Necrosis)

Là toàn bộ các biến đổi hình thái xảy ra do sự chết của các tế bào trong cơ thể sống. Các biến đổi này chỉ có thể quan sát được sau khi tế bào đã chết được vài tiếng đồng hồ.

1/ ĐẶC ĐIỂM VI THỂ CỦA TẾ BÀO HOẠI TỬ:

a/ Biến đổi nhân:

Gồm 3 biến đổi xuất hiện độc lập với nhau và có thể cùng hiện diện trên một mẫu mô là nhân đông, nhân vỡ và nhân tan (Hình 18).



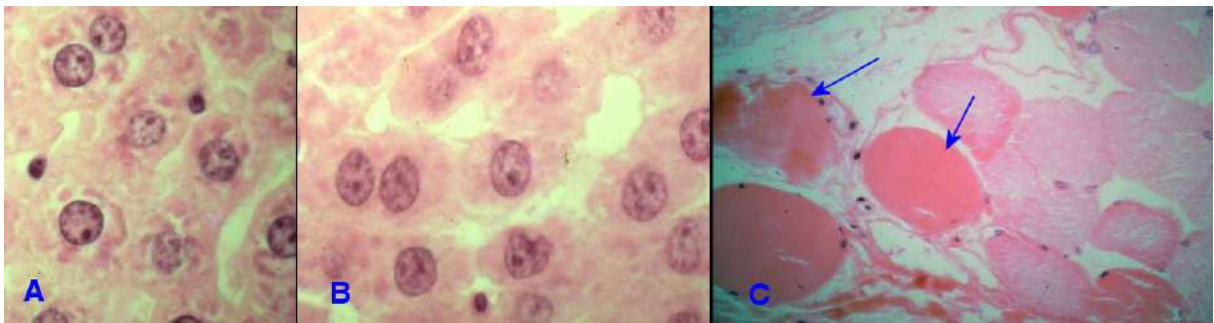
Hình 18: Các biến đổi nhân của tế bào hoại tử, so sánh với tế bào bình thường: nhân đông ở tế bào đảo Langerhans tụy tạng (A), nhân vỡ ở tế bào gan (B), nhân tan ở tế bào ống thận (C)

- Nhân đông(pyknosis): nhân vón cục nhỏ lại, bắt màu kiềm đậm do chất nhiễm sắc bị cô đặc.
 - Nhân vỡ (karyorrhexis): do chất nhiễm sắc cô đặc thành nhiều khối .
 - Nhân tan (karyolysis): chất nhiễm sắc bị hoà tan dần, nhân chỉ còn là 1 bóng mờ nhạt.
- Ba biến đổi trên xuất hiện độc lập với nhau và có thể cùng hiện diện trên một mẫu mô (Hình 18).

b/ Biến đổi bào tương:

Xuất hiện trước biến đổi nhân, gồm 3 biến đổi nối tiếp nhau:

- Mất tính bắt màu kiềm: xuất hiện trước khi có biến đổi nhân. Thấy rõ nhất ở những tế bào có chứa nhiều ribosome trong bào tương. Cơ chế của biến đổi này là do sự giải trùng hợp ARN làm phân rã các ribosome.
- Tăng tính bắt màu acid: do protein bào tương bị biến chất, mất đi các gốc carboxyl.
- Xoá mờ các cấu trúc trong bào tương do bị phân rã, thí dụ như sụp đổ bộ xương tế bào, mất các cấu trúc vi nhung mao hoặc lông chuyển trên bề mặt tế bào... Các biến đổi này chỉ thấy dưới KHVĐT (Hình 19).



Hình 19: Tế bào gan bình thường (A); Tế bào gan hoại tử, bào tương mất tính bắt màu kiềm (B); bào tương tế bào cơ vân hoại tử, tăng tính bắt màu acid (mũi tên, C)

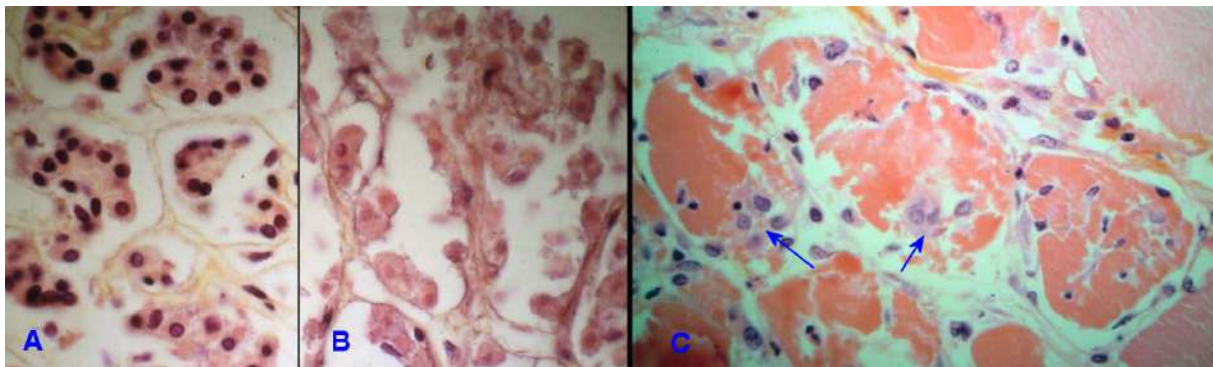
c/ Biến đổi màng tế bào:

Màng của tế bào và các bào quan mất tính thấm chọn lọc do đó các bào quan và tế bào bị trương phồng, nứt vỡ. Biến đổi này chỉ thấy dưới KHVĐT.

2/ HIỆN TƯỢNG TỰ TIÊU VÀ DỊ TIÊU (autolysis - heterolysis)

Trong cơ thể sống, sự loại bỏ các tế bào hoại tử được thực hiện bằng 2 cơ chế:

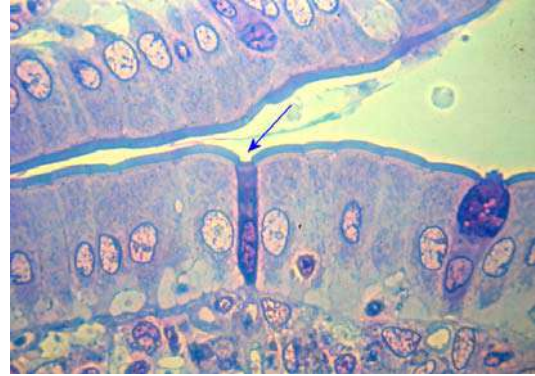
- **Tự tiêu:** các tế bào hoại tử bị phân rã và loại bỏ bởi enzyme tiêu thể của chính mình, thí dụ như các tế bào tuyến tạng hoại tử sẽ bị phân rã và loại bỏ bởi chính các enzym tiêu thể của chúng. Hiện tượng tự tiêu diễn ra rất mạnh ở các tử thi, gọi là hiện tượng tự tiêu sau tử vong.
- **Dị tiêu:** tế bào hoại tử bị loại bỏ bằng enzyme tiêu thể của các tế bào khác, thí dụ như sự tiêu hủy các tế bào cơ bị hoại tử nhờ vào hoạt động của các bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào (Hình 20).



Hình 20: Tế bào tuyến tụy ngoại tiết hoại tử (A), được loại bỏ bằng cơ chế tự tiêu (B); tế bào cơ vân hoại tử được loại bỏ bằng cơ chế dị tiêu, nhờ các đại thực bào (mũi tên, C)

3/ HOẠI TỬ SINH LÝ VÀ BỆNH LÝ (physiologic/pathologic necrosis)

- **Hoại tử sinh lý**, còn gọi là **sự tự hủy tế bào** (apoptosis): là sự chết tế bào trong quá trình hoạt động bình thường của 1 số mô như các biểu mô phủ, tuyến. Đặc điểm của hoại tử sinh lý là không do bất kỳ tác nhân gây bệnh nào gây ra, số lượng tế bào hoại tử ít, không ảnh hưởng đến chức năng của mô, *không kích thích phản ứng viêm* (Hình 21).



Hình 21: Hoại tử sinh lý tế bào biểu mô ruột

- **Hoại tử bệnh lý**: do tác nhân bệnh lý gây ra, làm hoại tử 1 số lượng lớn tế bào, ảnh hưởng đến chức năng của mô, *luôn kéo theo phản ứng viêm* (Hình 20B).

Hoại tử bệnh lý có thể do các tác nhân sau:

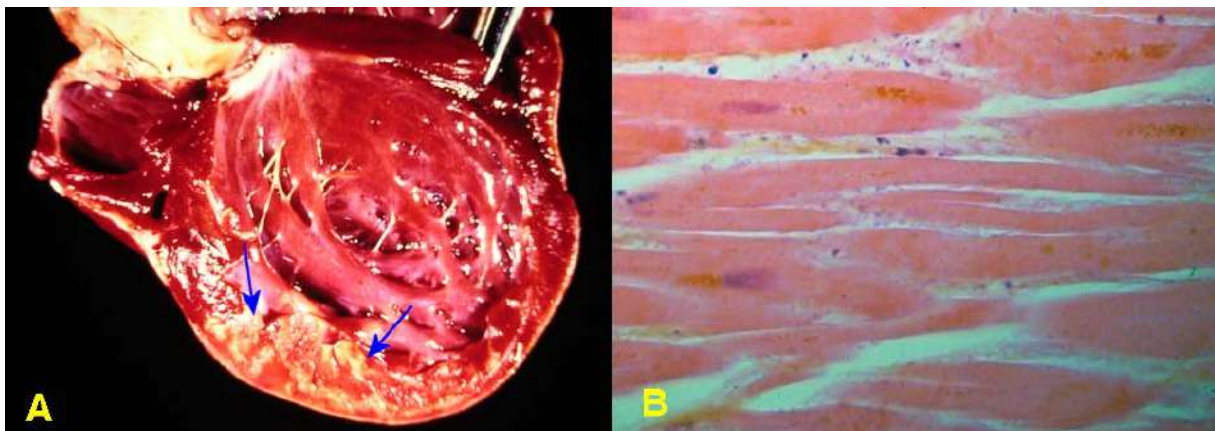
- Thiếu oxy: do suy tuần hoàn, thiếu máu,...
- Các tác nhân vật lý: như chấn thương cơ học, các bức xạ ion hoá, nhiệt độ, điện thế...
- Tác nhân hoá học: các độc chất như cyanur, acid, baz; hoặc ngay cả các chất vô hại như glucos, muối nếu tác động vào tế bào với nồng độ quá cao.
- Tác nhân nhiễm trùng: như vi khuẩn, ký sinh trùng, virút, nấm mốc...
- Đáp ứng miễn dịch bất thường như trong các bệnh lý quá mẫn hoặc tự miễn.

4/ CÁC HÌNH THÁI MÔ HỌC CỦA HOẠI TỬ:

Khi 1 mô có quá nhiều tế bào bị hoại tử cùng lúc thì có thể tạo ra những hình thái riêng biệt như sau:

a/ Hoại tử đông (coagulative necrosis):

Là dạng thường gặp nhất và đặc trưng cho hoại tử do thiếu oxy. Thí dụ: hoại tử đông trong nhồi máu cơ tim. Mô hoại tử chắc, mầu trắng đục. Dưới KHVQH, mô là 1 đám tế bào đồng nhất bắt mầu acid, nhân thường bị tan. Tuy nhiên, cấu trúc mô vẫn được bảo tồn nên còn nhận diện được. Cơ chế của hiện tượng này có lẽ do tình trạng toan hóa nội bào trong tế bào hoại tử đã làm biến chất các protein kể cả các enzym tiêu thể do đó ức chế sự tự tiêu tế bào. Hoại tử đông chỉ tồn tại trong 1 thời gian sau đó chuyển thành hoại tử hoá lỏng do hiện tượng dị tiêu (Hình 22).

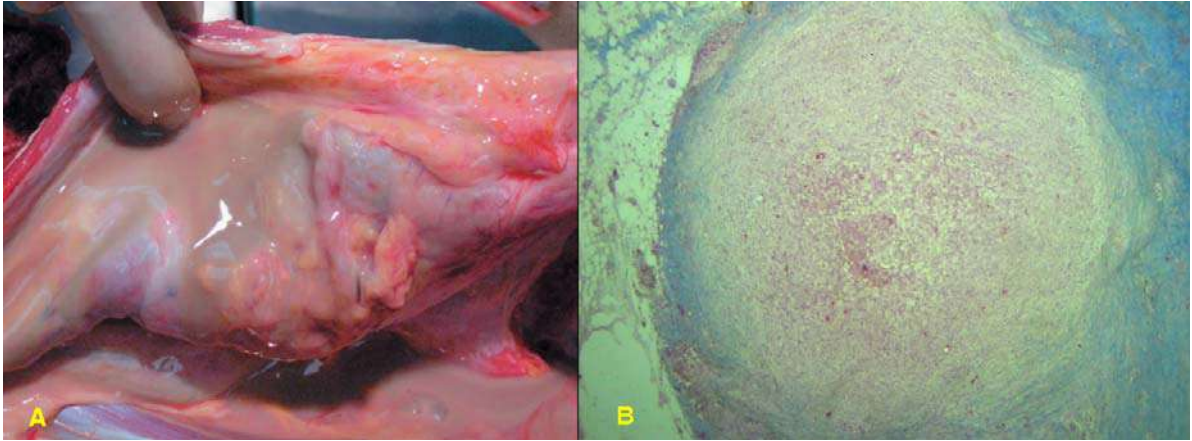


Hình 22: Đại thể và vi thể của hoại tử đông trong nhồi máu cơ tim

b/ Hoại tử hoá lỏng (liquefactive necrosis):

Mô hoại tử mềm nhũn, mầu nhợt nhạt, thường hoá lỏng ở giữa. Hình ảnh vi thể là một đám chất vô định hình chứa đầy các mảnh vụn tế bào hoại tử. Cơ chế của hoại tử hoá lỏng là

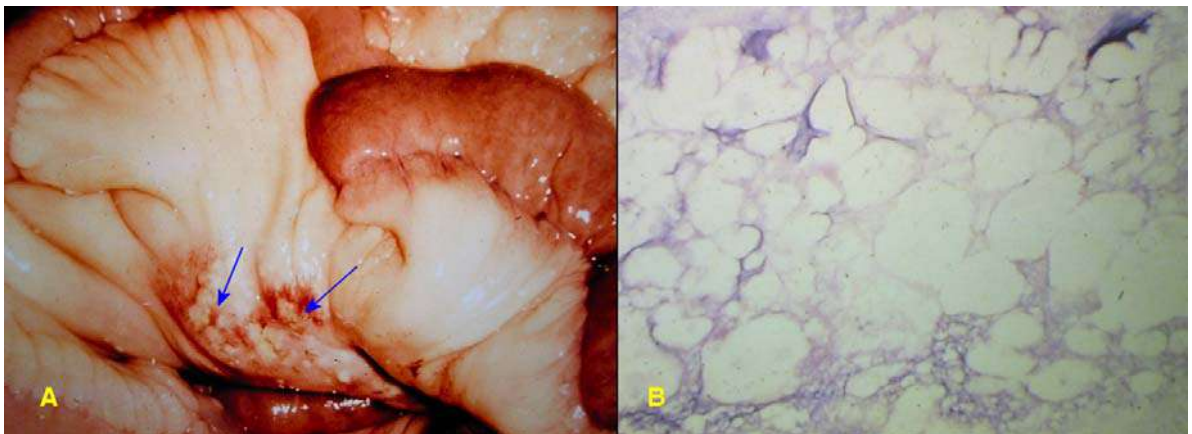
do hoạt động mạnh mẽ của các enzyme tiêu thể (tự tiêu hoặc dị tiêu). Gặp trong tổn thương mô não do thiếu oxy (nhũn não), các ổ viêm do vi khuẩn sinh mủ (áp xe) (Hình 23).



Hình 23: Đại thể và vi thể của hoại tử hóa lỏng trong áp xe thành bụng

c/ Hoại tử mỡ (fat necrosis)

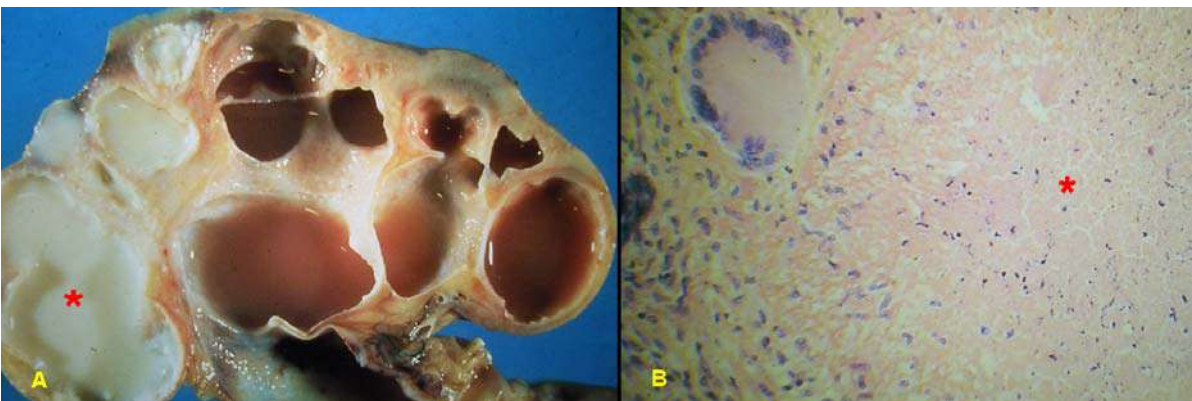
Mô mỡ bị hoại tử tạo ra các vết màu trắng ngà chắc, thường gặp trong viêm tụy cấp. Hình ảnh vi thể là các tế bào mỡ bị hoại tử không còn thấy rõ ranh giới giữa các tế bào, thường có lắng đọng calci và thẩm nhập tế bào viêm (Hình 24).



Hình 24: Đại thể và vi thể của hoại tử mỡ trong viêm tụy cấp

d/ Hoại tử bã đậu (caseous necrosis):

Là 1 dạng hoại tử đặc biệt gặp trong viêm lao. Mô hoại tử là 1 chất bột màu trắng tương tự bã đậu. Hình ảnh vi thể cho thấy cấu trúc mô bị phá hủy hoàn toàn, thay vào đó là 1 chất vô định hình dạng hạt, cấu tạo bởi các mảnh vỡ của các tế bào bị hoại tử (Hình 25).



Hình 25: Đại thể và vi thể của hoại tử bã đậu trong lao thận (*)

e/ Hoại tử hoại thư (gangrenous necrosis):

Còn gọi là hoại thư, tuy không thực sự là 1 hình thái mô học riêng biệt của hoại tử, nhưng thuật ngữ này vẫn còn được quen dùng trong lâm sàng để mô tả dạng đại thể của tổn thương chi do tắc động mạch. Phân biệt 2 loại:

- Hoại thư khô: phần chi bị hoại thư có màu tím và khô. Ví thể là hình ảnh hoại tử đông.
- Hoại thư ướt: là giai đoạn tiếp sau hoại thư khô. Dưới tác động của vi khuẩn và các bạch cầu, vùng hoại thư khô bị phân hủy trở nên lầy nhầy, ướt, hôi. Hình ảnh vi thể là hoại tử hoá lỏng (Hình 26).



Hình 26: Hoại thư khô (A); Hoại thư ướt (B)

VIÊM và SỬA CHỮA

Mục tiêu:

1. *Nêu rõ và phân tích định nghĩa của viêm.*
2. *Mô tả và giải thích các đặc điểm mô học của viêm cấp tính.*
3. *Nêu nguồn gốc và các tác dụng chính của chất trung gian hoá học.*
4. *Mô tả và giải thích các đặc điểm mô học của viêm mãn tính và viêm hạt.*
5. *Nêu rõ và phân tích 2 hình thức của quá trình sửa chữa tổn thương.*

Viêm là 1 phản ứng của hệ thống vi tuần hoàn dẫn đến sự di chuyển dịch và bạch cầu từ trong máu ra các mô ngoài mạch; nhằm bao vây và loại trừ các vi sinh vật, các kháng nguyên, các tế bào chết, các vật thể lạ,...

Phản ứng viêm luôn cặp đôi với 1 quá trình sửa chữa nhằm phục hồi lại mô tổn thương theo 2 cách, tái tạo hoặc hóa sẹo.

Về cơ bản, phản ứng viêm và sửa chữa là có lợi, nhưng đôi khi hoạt động của nó có thể gây ra những hậu quả tai hại (thí dụ: biến dạng và cứng khớp trong viêm khớp mãn, sẹo lồi da cổ gây mất thẩm mỹ).

Tùy theo đặc điểm lâm sàng và mô học, phân biệt 3 loại viêm: viêm cấp tính, viêm mãn tính và viêm hạt.

VIÊM CẤP TÍNH

Đặc điểm lâm sàng của viêm cấp là khởi phát đột ngột, diễn tiến nhanh từ vài giờ đến vài ngày, vùng mô bị tổn thương (còn gọi là ổ viêm cấp tính) có dấu hiệu sưng, nóng, đỏ, đau; trường hợp viêm nặng có thêm tình trạng mất chức năng riêng biệt của mô và cơ quan tương ứng (hình 1).



Hình 1: Ổ viêm cấp tính ở ngón tay cái do vết cắt

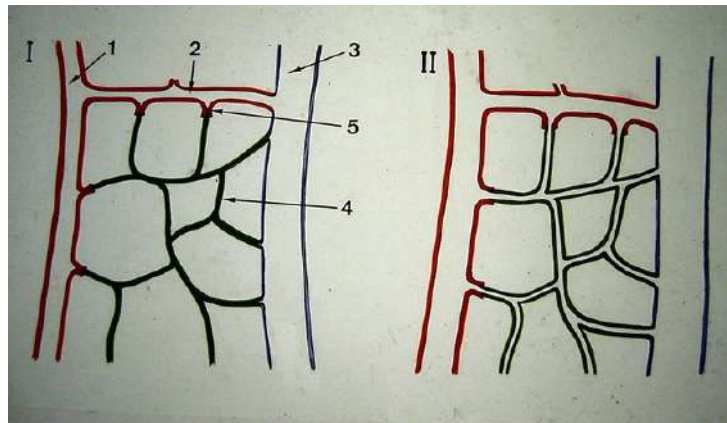
Nguyên nhân của viêm cấp là tất cả các tác nhân có thể làm tổn thương mô và gây hoại tử tế bào:

- Vật lý: chấn thương, bỏng, điện, tia xạ,...
- Hóa học: axit, baz, dược phẩm,...
- Nhiễm khuẩn: vi khuẩn, ký sinh trùng, virút, nấm mốc
- Phản ứng miễn dịch: quá mẫn, tự miễn,...

3 đặc điểm mô học chính của viêm cấp là: sung huyết động, phù viêm và thấm nhập tế bào mà chủ yếu là các bạch cầu đa nhân trung tính.

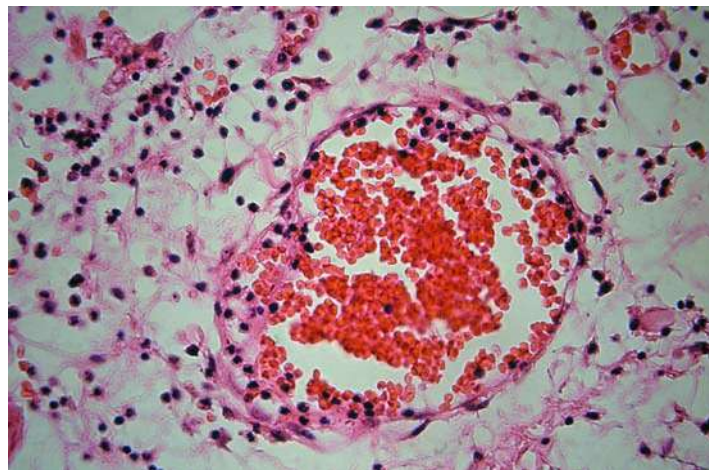
1/ Sung huyết động (active hyperemia):

Sung huyết là tình trạng tăng quá mức lượng máu trong mô-cơ quan. Sung huyết trong viêm cấp là một sung huyết động, kết quả của 1 biến đổi huyết động học trong hệ thống vi tuần hoàn. Khởi đầu có 1 sự co thắt thoáng qua các tiểu động mạch (khoảng vài giây) do phản xạ thần kinh; tiếp sau đó, dưới tác động của các chất trung gian hóa học được phóng thích từ tế bào-mô bị thương tổn mà quan trọng nhất là prostaglandin và oxid nitric, các cơ trơn tiểu động mạch và cơ thắt tiền mao mạch giãn ra làm máu chảy ùa vào các mao mạch và tiểu tĩnh mạch (hình 2), gây ra sung huyết động vùng mô viêm, tạo ra triệu chứng nóng đỏ của ổ viêm trên lâm sàng.



Hình 2: Do sự giãn ra của cơ trơn tiểu động mạch (1) và cơ thắt tiền mao mạch (5), máu chảy ùa vào lưới mao mạch (4) và tiểu tĩnh mạch (3)

Hình ảnh vi thể của sung huyết động là các mạch máu giãn rộng, chứa đầy hồng cầu (hình 3).



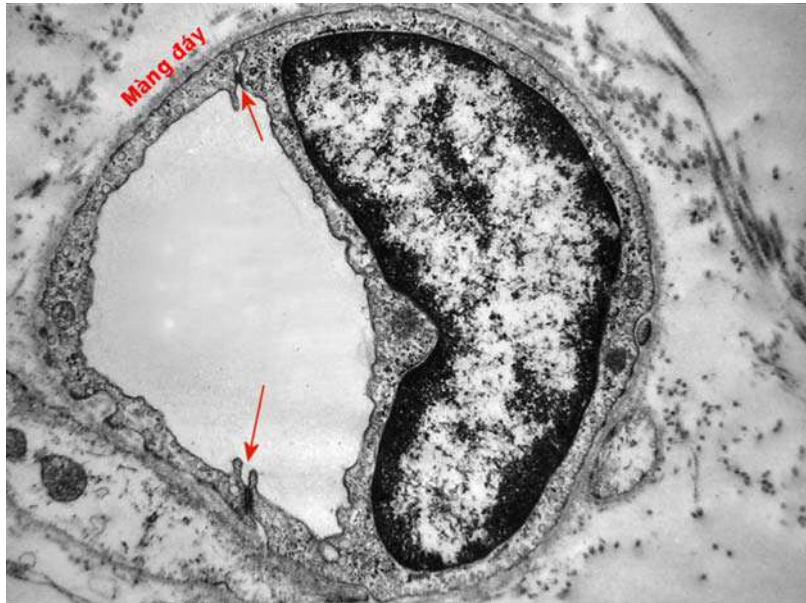
Hình 3: Tiểu tĩnh mạch giãn rộng chứa đầy hồng cầu

2/ Phù viêm (inflammatory edema):

Do ứ đọng dịch xuất trong mô kẽ ngoài mạch máu tại ổ viêm. Dịch xuất này còn gọi là dịch phù viêm, có hàm lượng protein $\geq 3g\%$, $d > 1,020$; được hình thành do 2 cơ chế:

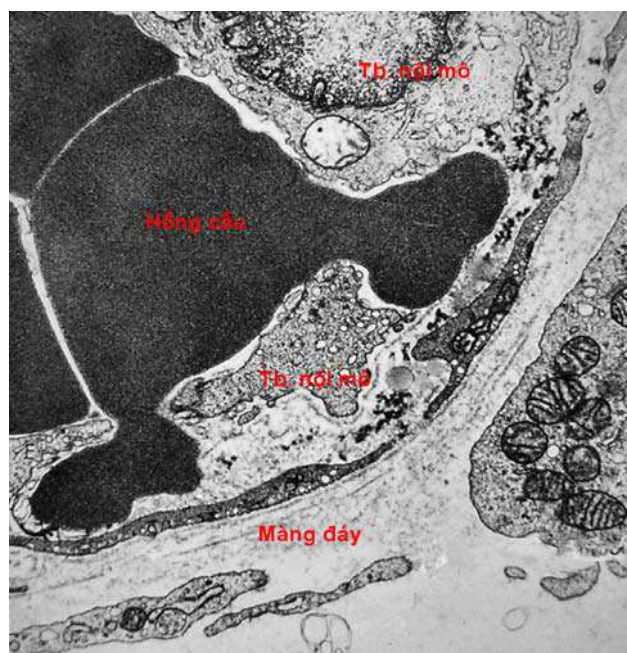
- Sự tăng áp lực thủy tĩnh trong các mao mạch, là kết quả trực tiếp của tình trạng sung huyết động nêu trên.
- Sự tăng tính thấm thành mạch, là cơ chế chính gây ra phù viêm. Sự tăng tính thấm thành mạch xảy ra chủ yếu tại các tiểu tĩnh mạch. Bình thường các tế bào nội mô nằm tựa trên

một màng đáy và được liên kết với nhau bằng liên kết vòng bịt (Hình 4); do đó các protein huyết tương trong lòng mạch không thể thoát vào mô kẽ được.



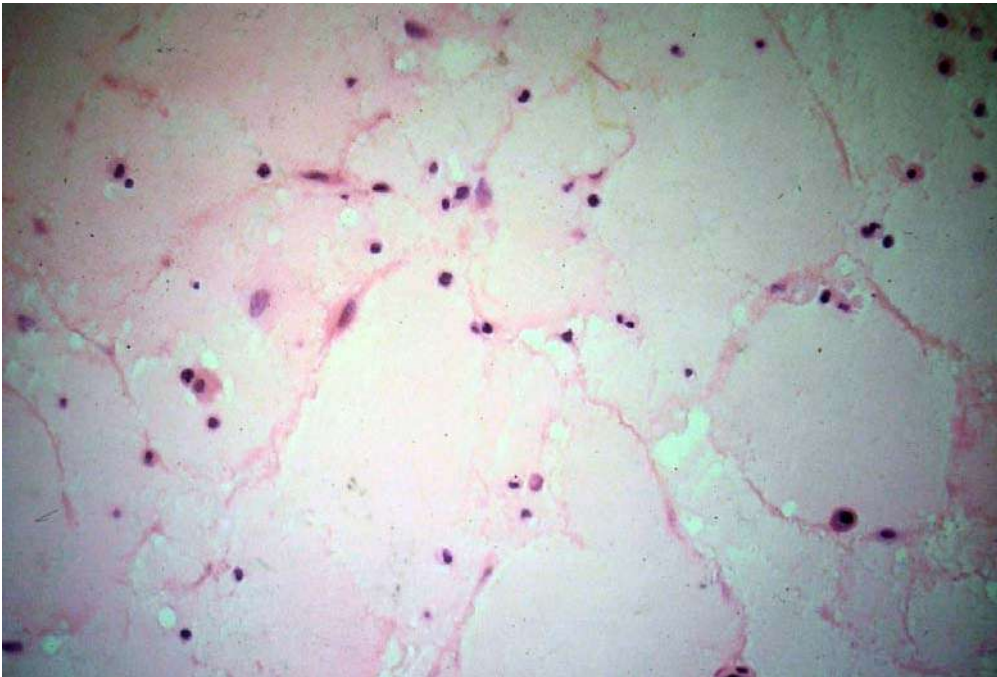
Hình 4: Tế bào nội mô liên kết nhau bằng liên kết vòng bịt (mũi tên)

Trong phản ứng viêm, các chất trung gian hóa học được giải phóng từ các tế bào và mô tổn thương như histamin, serotonin, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF: platelet activating factor), prostaglandin, leukotrien, sản phẩm giáng hóa từ fibrin, bradykinin sẽ tác động lên tiểu tĩnh mạch bằng cách gắn kết với các thụ thể tương ứng có trên bề mặt tế bào nội mô. Sự gắn kết làm tế bào nội mô co lại, để lộ ra các khoảng hở cho phép các protein huyết tương lọt vào mô kẽ ngoài mạch (Hình 5). Sự gia tăng nồng độ protein trong mô kẽ làm tăng áp lực thẩm thấu keo tại đây, kết quả nước và chất điện giải đã bị đẩy ra ngoài do sự tăng áp lực thủy tĩnh thì lại càng bị kéo thêm ra, làm gia tăng lượng dịch phù viêm. Hiện tượng phù viêm này tạo ra biểu hiện sưng của ổ viêm. Triệu chứng đau là do các tận cùng thần kinh bị căng giãn do dịch phù viêm hoặc do bị kích thích trực tiếp bởi các chất trung gian hóa học.



Hình 5: Tế bào nội mô co lại, để lộ ra các khoảng hở

Hình ảnh vi thể của hiện tượng phù viêm là một mô kẽ lỏng lẻo ứ đầy dịch xuất. (hình 6)



Hình 6: Mô kẽ lỏng lẻo ứ đầy dịch xuất

Sự hình thành phù viêm có các tác động tích cực như:

- * Pha loãng các tác nhân gây viêm
- * Đưa vào mô kẽ các kháng thể và bổ thể giúp trung hoà hoặc bất hoạt các kháng nguyên và độc tố.
- * Đưa các yếu tố đông máu vào trong mô kẽ. Sự hoạt hoá hệ thống đông máu tạo ra hàng rào fibrin giúp ngăn chặn sự lan rộng của tác nhân gây viêm.

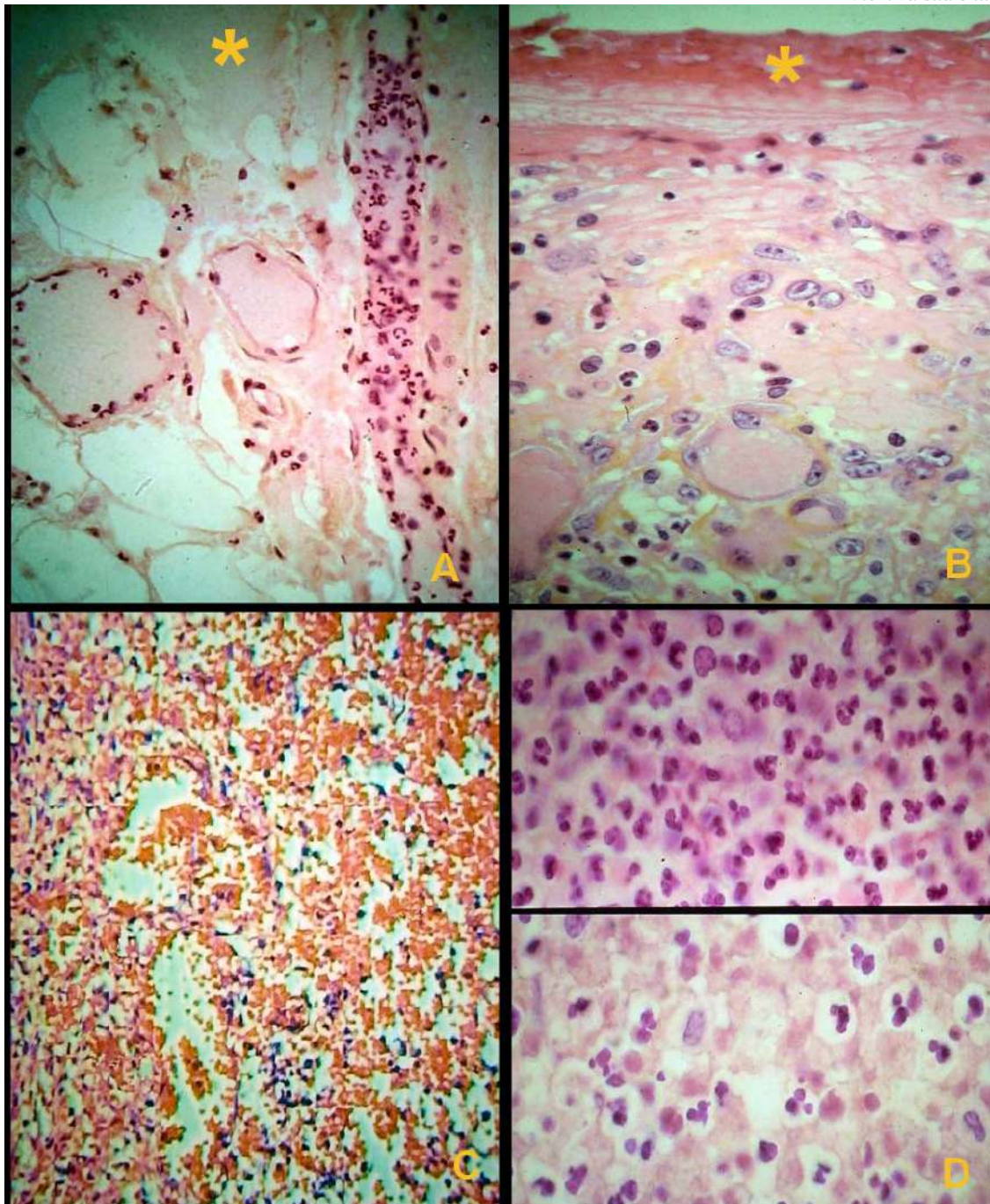
Tùy theo bản chất hóa học và thành phần tế bào chứa bên trong, phân biệt các loại dịch xuất sau:

- **Dịch xuất thanh huyết (serous exudate)**: dịch trong và có màu vàng nhạt tương tự huyết thanh, gồm nước, chất điện giải, các protein huyết tương nhưng rất ít fibrin, gặp trong các phản ứng viêm nhẹ. Dịch xuất có thể ứ đọng trong các khoang màng bụng, màng phổi, bao tim gọi là tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim. (Hình 7A)

- **Dịch xuất tơ huyết (fibrinous exudate)**: là dịch xuất thanh huyết có chứa thêm 1 lượng lớn fibrin được hình thành do sự hoạt hóa hệ thống đông máu, gặp trong các phản ứng viêm nặng hơn. Khi có dịch xuất tơ huyết đọng trên bề mặt các màng như màng tim, màng phổi thì gọi là viêm màng tim tơ huyết, viêm màng phổi tơ huyết. (Hình 7B)

- **Dịch xuất xuất huyết (hemorrhagic exudate)**: là dịch xuất thanh huyết chứa nhiều hồng cầu, do đó có màu đỏ lợt. (Hình 7C)

- **Dịch xuất mủ (purulent exudate)**: là dịch xuất thanh huyết có chứa nhiều bạch cầu đa nhân, đại thực bào, xác tế bào chết và các vi sinh vật. Dịch xuất mủ có thể ngấm lan tỏa trong mô tổn thương hoặc tập trung lại tạo thành 1 ổ mủ hay còn gọi là áp-xe. (Hình 7D)



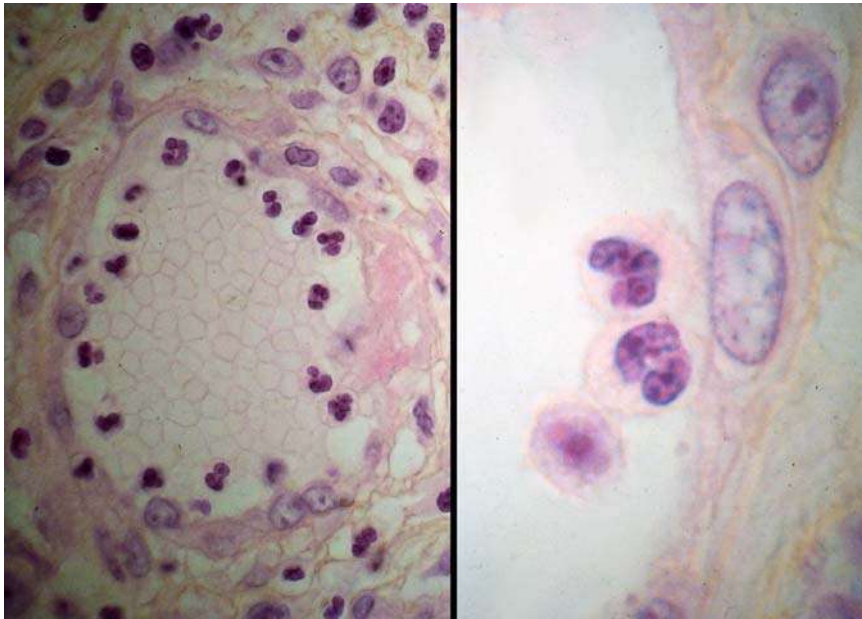
Hình 7: Dịch xuất thanh huyết (*) (A); Dịch xuất tơ huyết (*) (B); Dịch xuất xuất huyết (C); Dịch xuất mủ (D)

3/ Sự thâm nhập tế bào:

Là biến đổi quan trọng nhất trong phản ứng viêm cấp. Dưới tác động của các chất trung gian hóa học, các bạch cầu sẽ di chuyển từ trong lòng mạch vào mô kẽ để đến tập trung tại vùng mô tổn thương. Sự di chuyển của bạch cầu cũng xảy ra chủ yếu tại các tiểu tĩnh mạch, gồm 3 giai đoạn là tụ vách, xuyên mạch và hóa ứng động.

- Tụ vách (margination & adherence):

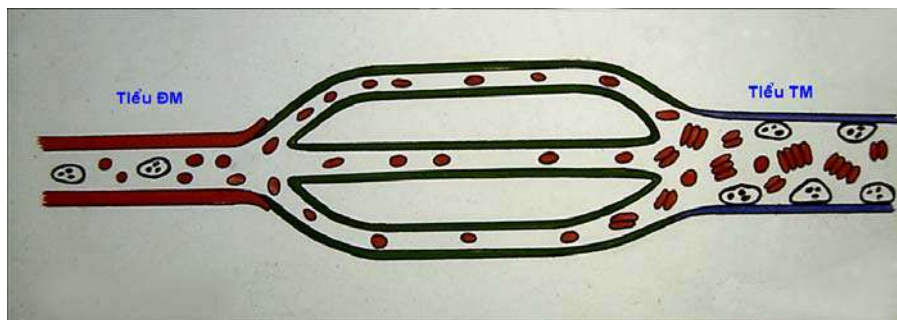
Là hiện tượng các bạch cầu bám vào bề mặt các tế bào nội mô (Hình 8, 11).



Hình 8: Tụ vách, bạch cầu bám vào bề mặt các tế bào nội mô

Hiện tượng tụ vách xảy ra do các cơ chế sau:

* Tình trạng sung huyết động và tăng tính thấm thành mạch làm máu bị cô đặc hơn và chảy chậm lại, thuận lợi cho sự tiếp cận giữa bạch cầu và bề mặt tế bào nội mô. (Hình 9)

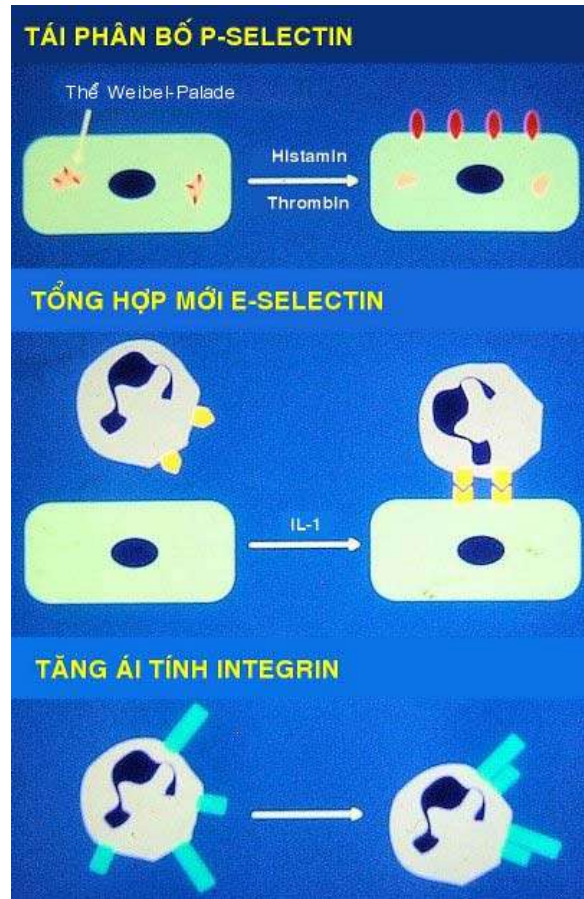


Hình 9: Máu cô đặc và chảy chậm, thuận lợi cho sự tiếp cận giữa bạch cầu và tế bào nội mô tại vùng tiểu tĩnh mạch.

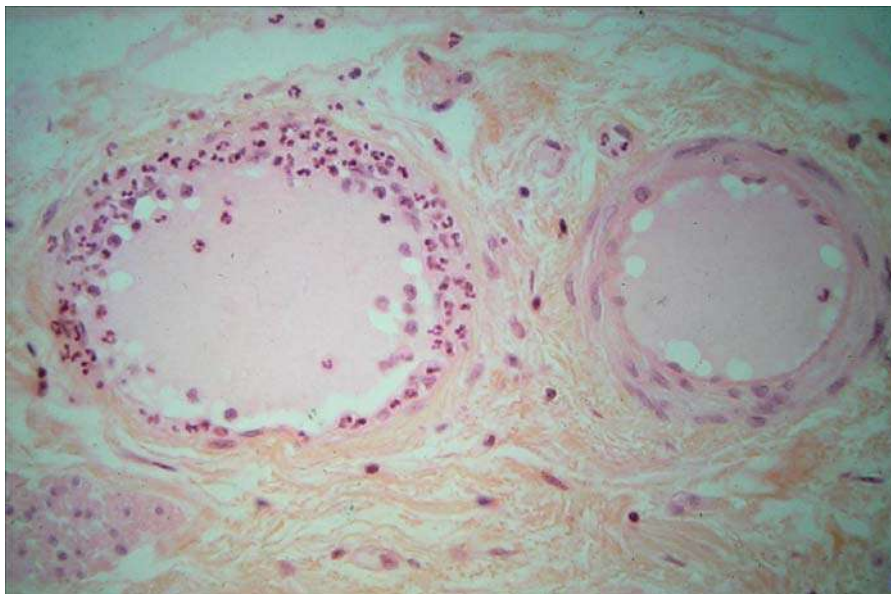
* Sự gắn kết giữa các phân tử kết dính (cell adhesion molecule) tương ứng có trên bề mặt các tế bào nội mô và bạch cầu (tương tự chìa khóa và ổ khóa). Có 3 nhóm phân tử kết dính là selectin, integrin và globulin miễn dịch; các phân tử này hoặc đã có sẵn trong tế bào hoặc vừa mới được tổng hợp nhưng nói chung chỉ hoạt động khi có kích thích của các chất trung gian hóa học. (Hình 10)

Tế bào nội mô	-- - Bạch cầu
P selectin	--- Chuỗi đường ngắn Sialyl-Lewis X
E selectin	--- Chuỗi đường ngắn Sialyl-Lewis X
Globulin miễn dịch (ICAM-1*, V-CAM1**)	--- Integrin

(* ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1; **VCAM-1: vascular cell adhesion molecule)



Hình 10: Sự gắn kết giữa các phân tử kết dính tương ứng có trên bề mặt các tế bào nội mô và bạch cầu

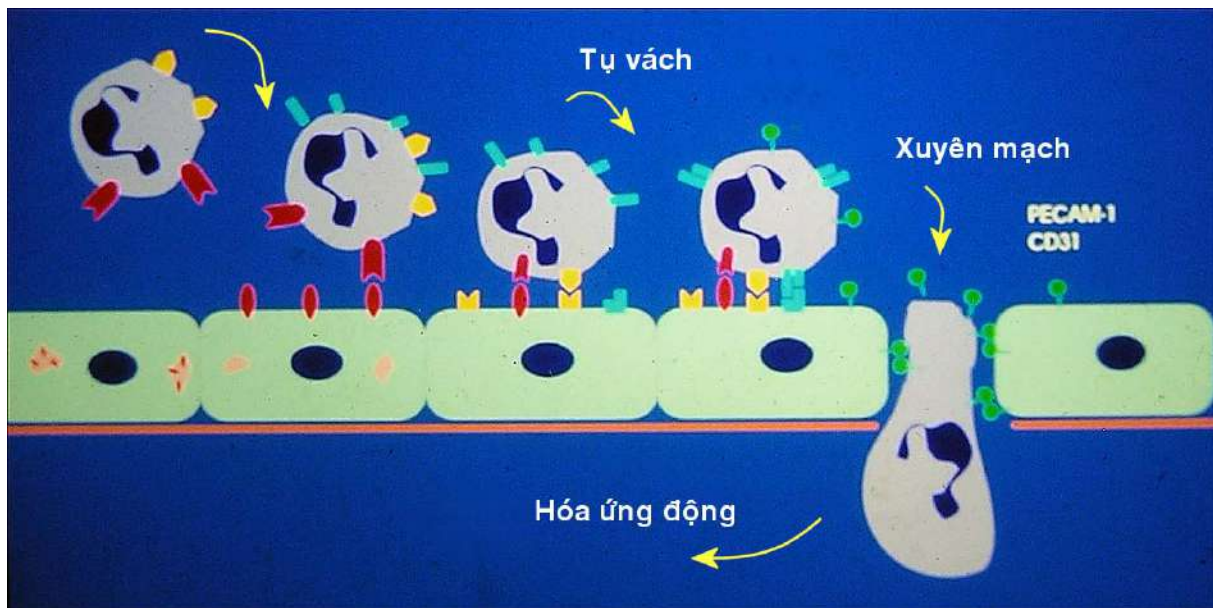


Hình 11: Hiện tượng tụ vách xảy ra ở tiểu tĩnh mạch, không thấy ở tiểu động mạch

- Xuyên mạch (diapedesis, emigration):

Sau khi đã bám chặt lên bề mặt tế bào nội mô, bạch cầu thò các chân giả vào giữa khe gian bào để xuyên qua lớp tế bào nội mô, tiết collagenase phân hủy màng đáy và chui vào mô kẽ. Trong vòng 24 giờ đầu, bạch cầu xuyên mạch chủ yếu là các bạch cầu đa nhân trung tính (hình 13), trong 24 giờ kế tiếp là các mônô bào; ngoài ra còn có các hồng cầu di chuyển theo các bạch cầu. Hiện tượng xuyên mạch xảy ra chủ yếu ở các tiểu tĩnh mạch; thông qua sự tương tác giữa các phân tử kết dính tương ứng có trên bề mặt bạch cầu và tế bào nội mô, thí dụ như

phân tử PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule - thuộc nhóm globulin miễn dịch). (hình 12)



Hình 12 : Các giai đoạn của hiện tượng thấm nhập bạch cầu



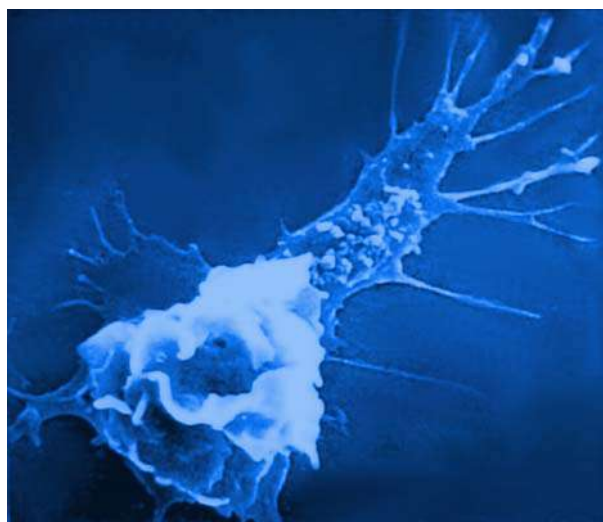
Hình 13: Bạch cầu đa nhân xuyên qua lớp tế bào nội mô, phân hủy màng đáy để chui vào mô kẽ

- Hóa ứng động (chemotaxis):

Trong mô kẽ, bạch cầu di chuyển theo 1 chiều hướng nhất định - hướng đến vùng mô bị tổn thương (hình 14) - nhờ vào tác động của các yếu tố hóa ứng động (chemotactic agents). Các yếu tố hóa ứng động được phóng thích tại ổ viêm, có thể là 1 chất ngoại sinh hoặc nội sinh.

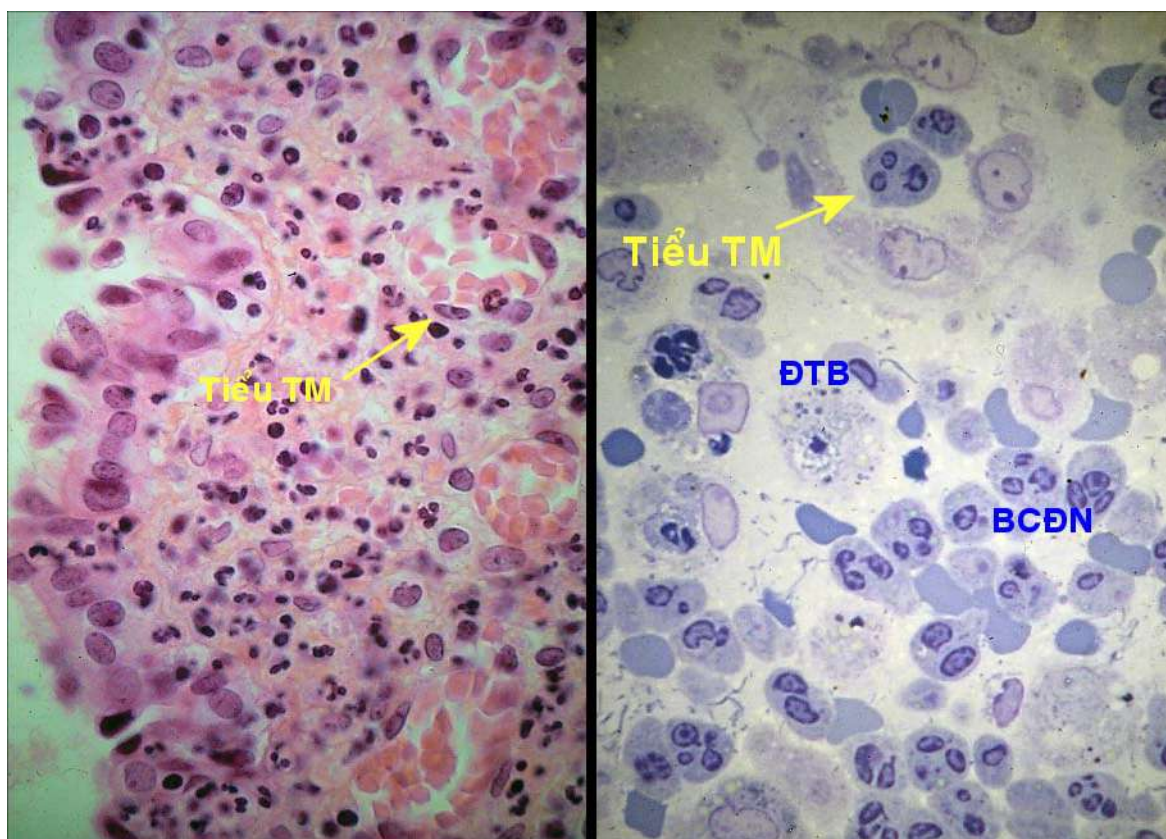
- * Ngoại sinh: là các thành phần lipid và peptid có trong cấu tạo của vi khuẩn
- * Nội sinh: là một số chất trung gian hóa học được giải phóng trong phản ứng viêm như yếu tố bổ thể C5a, leukotrien, interleukin-8, yếu tố hoạt hoá tiểu cầu PAF (platelet activating factor) .

Các yếu tố hóa ứng động tác động bằng cách gắn kết lên các thụ thể tương ứng trên bề mặt bạch cầu làm tăng calci nội bào, kích thích hoạt động của hệ thống actin-myosin trong bào tương, giúp cho bạch cầu di chuyển được. (Hình 14)



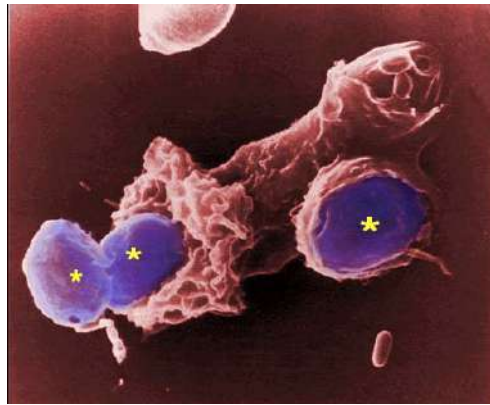
Hình 14: Bạch cầu đang di chuyển

Hình ảnh vi thể của hiện tượng thấm nhập tế bào là sự hiện diện của rất nhiều bạch cầu trong mô kẽ ngoài mạch. (Hình 15)



Hình 15: Sự thấm nhập bạch cầu đa nhân trong mô kẽ ngoài mạch của một viêm vôi trứng cấp tính

4/ Hoạt động thực bào của các bạch cầu tại ổ viêm (Hình 16):



Hình 16: Bạch cầu đa nhân trung tính đang "ăn" các vật thể lạ

Chủ yếu là hoạt động của bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào, gồm 3 bước:

- **Nhận biết và kết dính với vật thể cần thực bào (recognition & attachment):**

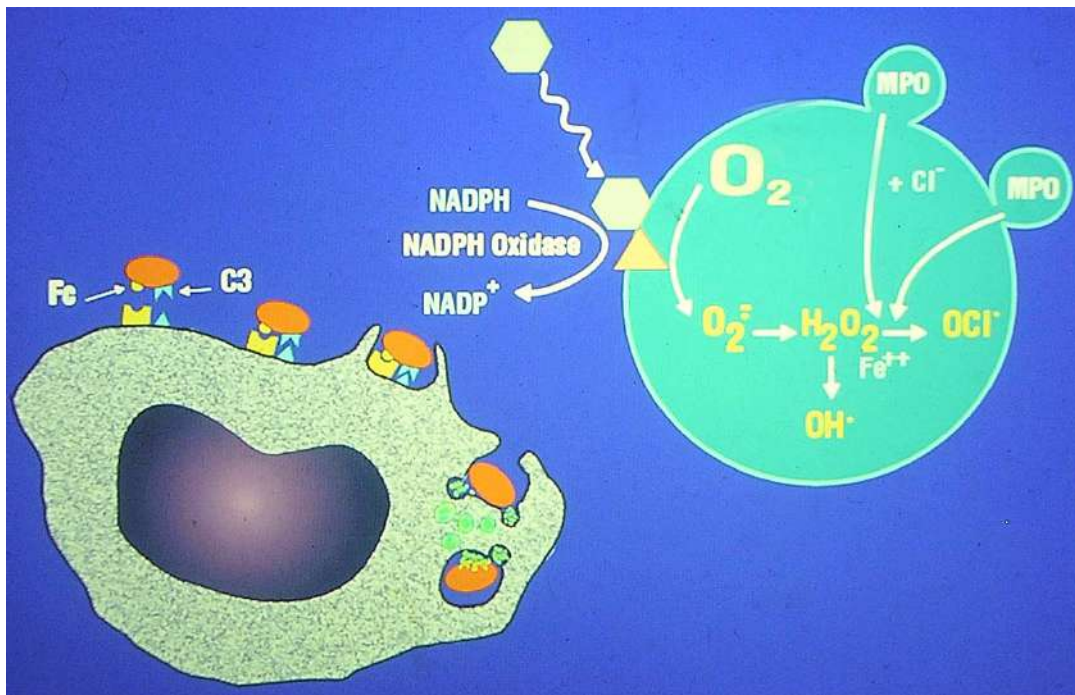
Quá trình này trở nên dễ dàng hơn nếu vật thể được bao bọc bởi các opsonin, là chất mà các bạch cầu và đại thực bào có thụ thể bề mặt tương ứng. Hai loại opsonin chính là mảnh bổ thể C3b và mảnh Fc của IgG.

- **Ôm bắt (engulfment):**

Sau khi đã gắn được với đối tượng, bạch cầu thò ra các chân giả ôm lấy để đưa nó vào trong 1 túi thực bào (phagosome).

- **Tiêu hóa (digestion):**

Túi thực bào hòa nhập với các tiêu thể sơ cấp thành tiêu thể thứ cấp (không bào tiêu hóa) mà trong đó vật thể sẽ bị phân hủy bởi các enzym tiêu thể. Nếu vật thể là vi khuẩn, nó sẽ bị tiêu diệt bởi các sản phẩm chuyển hóa có tính oxy hóa rất mạnh được tổng hợp từ oxy bên trong tiêu thể như peroxid hydro (H_2O_2), superoxid (O_2^-), gốc hydroxyl (OH^\cdot), axit hypochloro ($HClO$). (Hình 17)



Hình 17: Khi vi khuẩn bị thực bào, phức hợp enzyme NADPH oxidase trên màng tiêu thể thứ cấp được hoạt hóa, khử oxy thành các sản phẩm chuyển hóa có tính oxy hóa mạnh có khả năng tiêu diệt vi khuẩn.

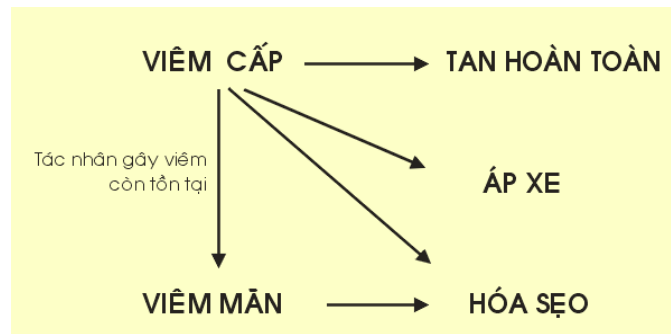
5/ Hướng diễn tiến của viêm cấp (Hình 18):

- *Tan hoàn toàn*: Nếu mô chỉ bị tổn thương nhẹ, phản ứng viêm tiêu hủy hoàn toàn tác nhân gây tổn thương. Các chất trung gian hóa học được trung hòa làm tính thấm thành mạch trở lại bình thường và sự thấm nhập tế bào ngưng lại. Đại thực bào thu dọn các mảnh vụn tế bào chết; dịch phù được dẫn lưu trở vào các mạch bạch huyết. Kết quả là cấu trúc mô lại được phục hồi như cũ.

- *Hóa sẹo*: khi mô bị tổn thương quá nhiều, mô thuộc loại không tái tạo được (thí dụ: mô cơ tim) hoặc có quá nhiều dịch xuất tở huyết khó tái hấp thu, khi đó quá trình sửa chữa sẽ tạo ra mô sợi thay thế cho mô hoại tử gọi là hiện tượng hóa sẹo.

- *Áp-xe hóa*: xảy ra khi tác nhân gây tổn thương là các vi khuẩn sinh mủ và mô bị tổn thương nhiều. Mô hoại tử hoá lỏng tạo thành ổ áp xe.

- *Chuyển thành viêm mãn*: nếu phản ứng viêm cấp không loại trừ được tác nhân gây tổn thương.



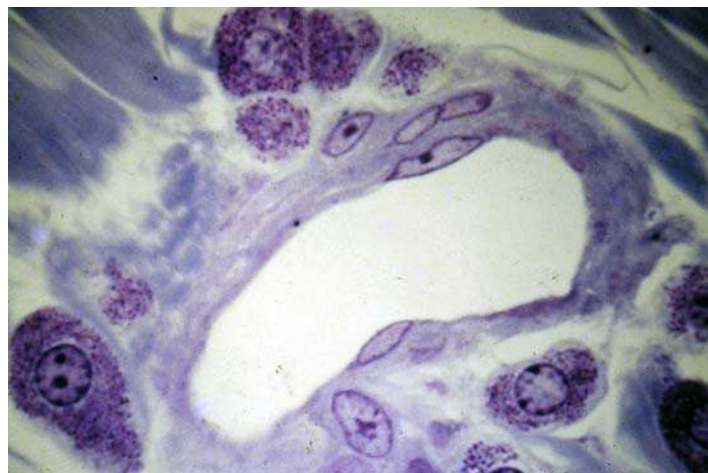
Hình 18: Hướng diễn tiến của viêm cấp

6/ Chất trung gian hóa học:

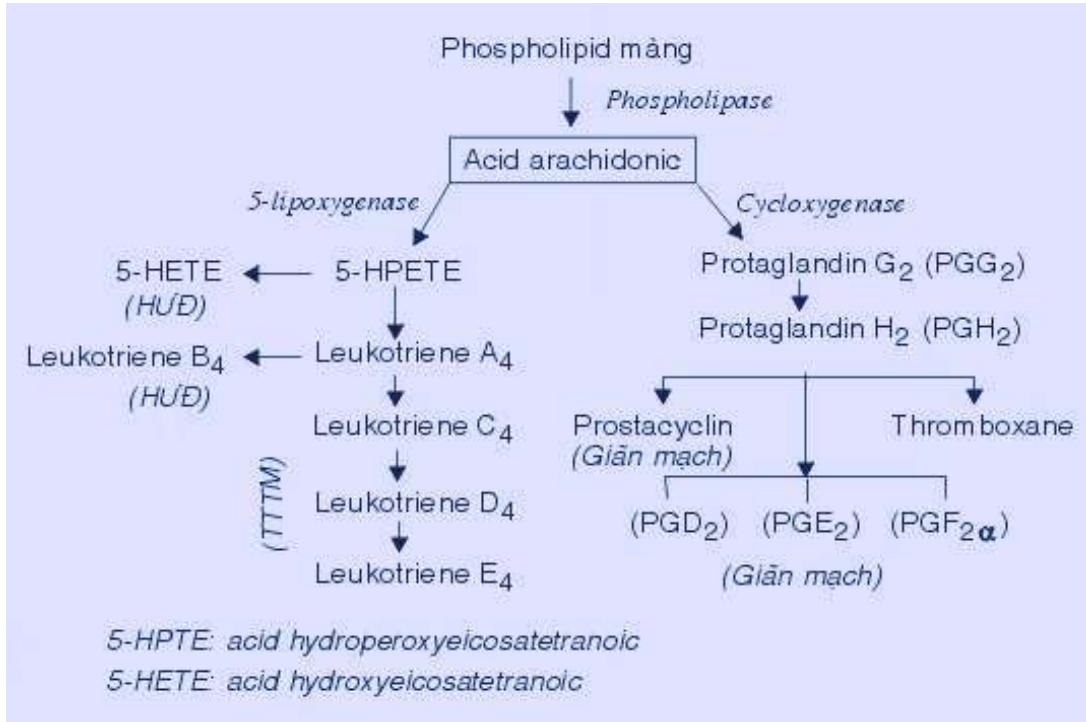
Khi tế bào và mô đã bị tổn thương, dù do bất kỳ nguyên nhân gì, cũng sẽ có sự giải phóng các chất trung gian hóa học; chính tác động của chúng đã tạo ra các biến đổi mô học của viêm cấp cũng như 1 số biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng khác thường gặp như sốt, mệt, chán ăn, tăng số lượng bạch cầu trong máu...

Các chất trung gian hóa học có nguồn gốc từ tế bào hoặc từ huyết tương:

- **Tế bào**: các tế bào của mô tổn thương, tế bào nội mô, các bạch cầu, tiểu cầu, masto bào, đại thực bào là nguồn gốc của nhiều chất trung gian hóa học quan trọng; các chất này hoặc đã có sẵn trong tế bào (thí dụ: histamin, serotonin trong masto bào) hoặc vừa mới được tổng hợp khi có phản ứng viêm (thí dụ: leukotrien, prostaglandin, thromboxane từ các phân tử phospholipid màng). (hình 19, 20)

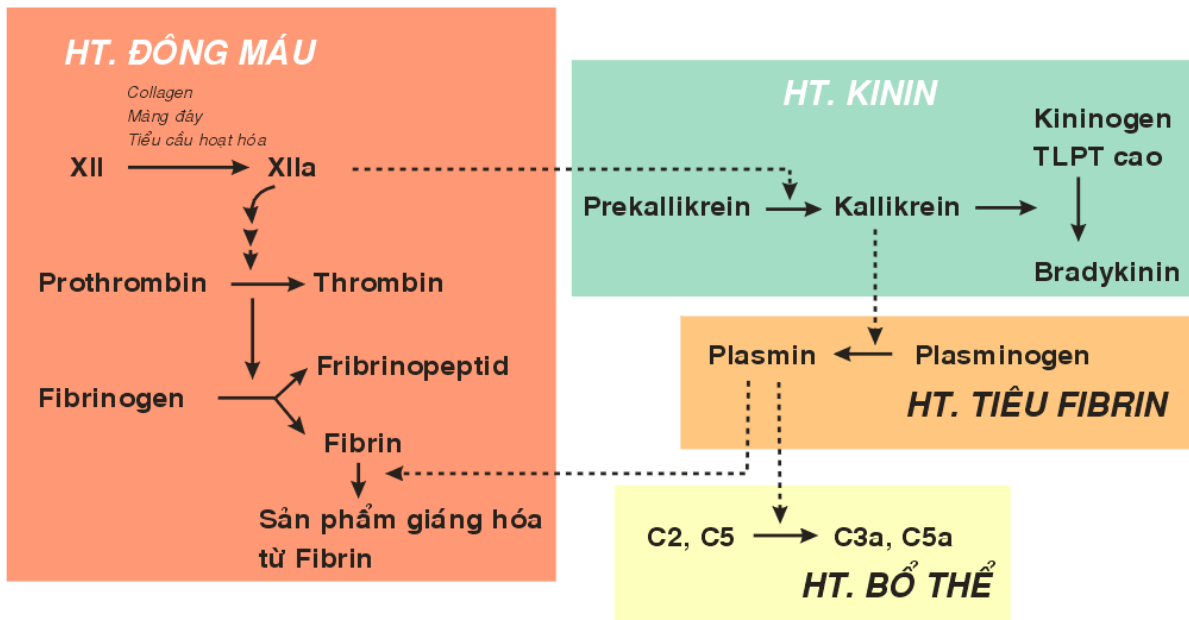


Hình 19: Các Mastô bào luôn có sẵn quanh mạch máu



Hình 20 : Các chất trung gian hoá học được tổng hợp từ phospholipid màng

- **Huyết tương:** nhiều chất trung gian hóa học khác nhau được hình thành do sự hoạt hóa và tác động lẫn nhau giữa 4 hệ thống enzym trong huyết tương là hệ thống đông máu, hệ thống kinin và hệ thống tiêu fibrin và hệ thống bổ thể. (Hình 21)



Hình 21: Chất trung gian hoá học do sự hoạt hoá của 4 hệ thống enzym trong huyết tương

Bảng sau đây tóm tắt nguồn gốc và tác dụng của 1 số chất trung gian hóa học chính trong phản ứng viêm cấp.

Chất TGHH	Nguồn gốc	Tác dụng		
		Tăng TTTM	Hoá ứng đông	Khác
Histamin, serotonin	Mastô bào, TC	+	-	
Prostaglandin	BC, TC, TBNM, Mastô bào	Tăng tác động các TGHH khác	-	Giãn mạch, sốt, đau
Leukotrien	BC	+/-	+/-	BC tụ vách
Yếu tố hoạt hoá TC (PAF)	BC, Mastô bào	+	+	BC tụ vách, xuyên mạch
Interleukin, Yếu tố gây hoại tử u (TNF)	ĐTĐ, TBNM	-	+	Sốt, đau
Oxid nitric	ĐTĐ, TBNM			Giãn mạch
HT. Bổ thể: C3a C5a	HUYẾT TUƠNG	+	-	Opsonin C3b
HT. Kinin: Bradykinin		+	+	BC tụ vách
HT đông máu: Thrombin, fibrinopeptid		+	-	Đau
HT tiêu fibrin:		+	+	
Sản phẩm giáng hoá từ fibrin		+		

Chú thích: BC: bạch cầu; ĐTĐ: đại thực bào; TC: tiểu cầu; TBNM: tế bào nội mô; TNF: tumor necrosis factor

VIÊM MÃN

Là phản ứng viêm kéo dài nhiều tuần, nhiều tháng, nhiều năm.

Viêm mãn có thể phát triển tiếp sau 1 viêm cấp, khi mà tác nhân gây tổn thương vẫn còn tồn tại chưa bị tiêu diệt; viêm mãn cũng có thể xuất hiện ngay từ đầu, trong trường hợp này, nó thường có khởi đầu ngấm ngấm, âm ỉ, không có triệu chứng lâm sàng rõ rệt. (hình 22)



Hình 22: Ổ viêm loét da mãn tính trên mắt cá chân

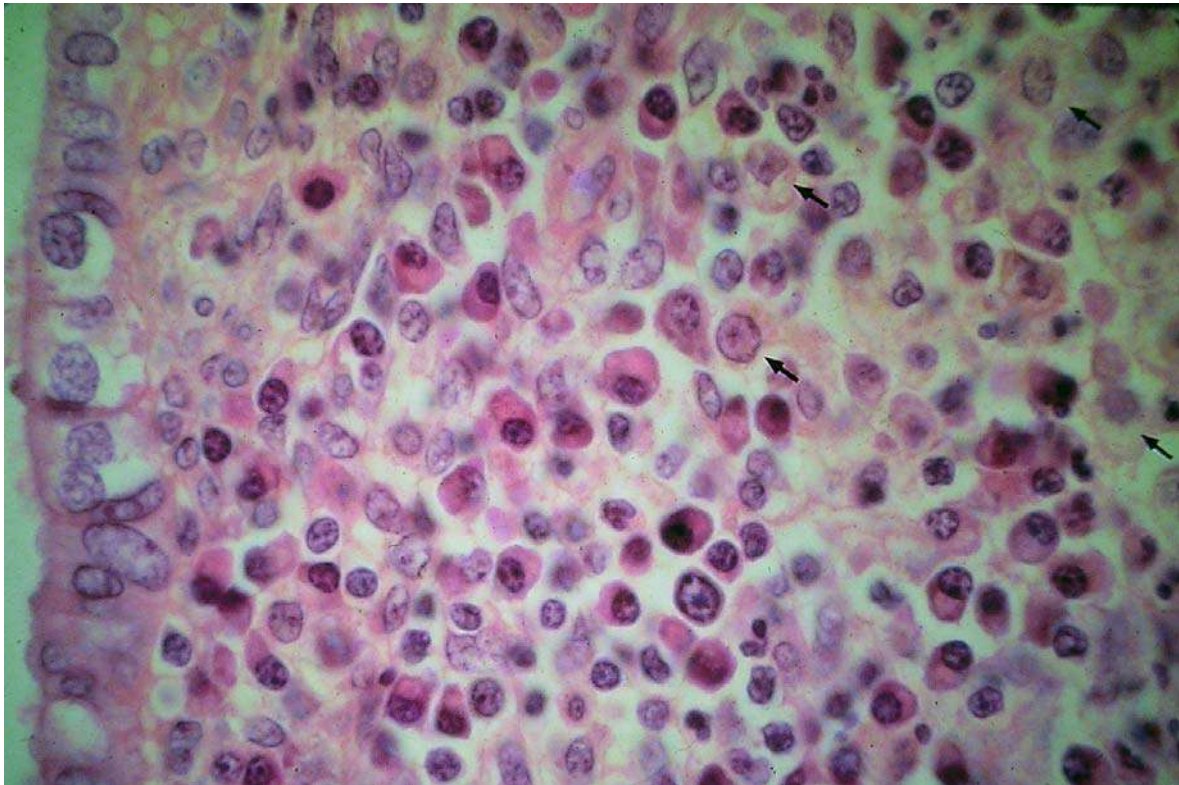
Nguyên nhân của viêm mãn cơ bản cũng là các nguyên nhân gây viêm cấp; điểm khác biệt là tác nhân gây tổn thương vẫn còn tồn tại hoặc có rối loạn trong quá trình sửa chữa nên phản ứng viêm bị kéo dài.

Viêm mãn có hai đặc điểm mô học chính:

- Thẩm nhập tế bào đơn nhân
- Tăng sinh mô liên kết - mạch máu.

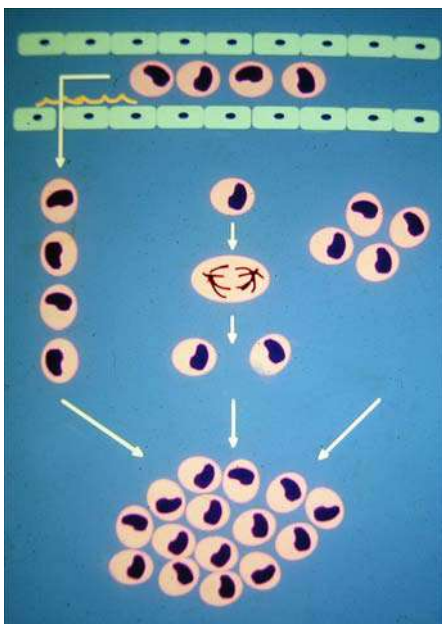
1/ Thẩm nhập tế bào đơn nhân:

Bao gồm các đại thực bào (ĐTĐ), tương bào, limphô bào; trong 1 số viêm mãn do ký sinh trùng thì có thêm các BCĐN ái toan; các tế bào này hoạt động tương tác với nhau nhằm tiêu hủy các tác nhân gây tổn thương (Hình 23).



Hình 23: Viêm vòi trứng mãn, mô đệm thâm nhập limphô bào, tương bào và đại thực bào (mũi tên)

a/ Đại thực bào là thành phần tế bào trụ cột trong phản ứng viêm mãn, vì chính nó là nguồn gốc của nhiều chất trung gian hóa học (Interleukin, TNF, oxid nitric, các yếu tố tăng trưởng như PGDF, FGF, TGF beta,...) có khả năng tác động lên hoạt động của nhiều loại tế bào khác như limphô bào, nguyên bào sợi, tế bào nội mô; mặt khác 1 số chất do ĐTB sản xuất lại tỏ ra độc hại đối với tế bào và mô (sản phẩm chuyển hóa của oxy, protease), có thể làm mô bị phá hủy thêm 1 cách đáng kể nếu chúng thoát được ra ngoài.



Hình 24: Cơ chế tập trung đại thực bào tại ổ viêm mãn

Có 3 cơ chế làm cho ĐTB được tập trung đông đảo tại ổ viêm mãn (Hình 24):

- Các môno bào tiếp tục được thu hút từ lòng mạch vào ổ viêm để chuyển thành ĐTB dưới tác động của yếu tố hóa ứng động phóng thích từ các ĐTB và limphô bào trong ổ viêm, thí dụ như TNF alpha, interleukin-8.

- Tăng sinh tại chỗ của các ĐTB: ĐTB tiến hành phân bào tạo ra nhiều ĐTB mới.

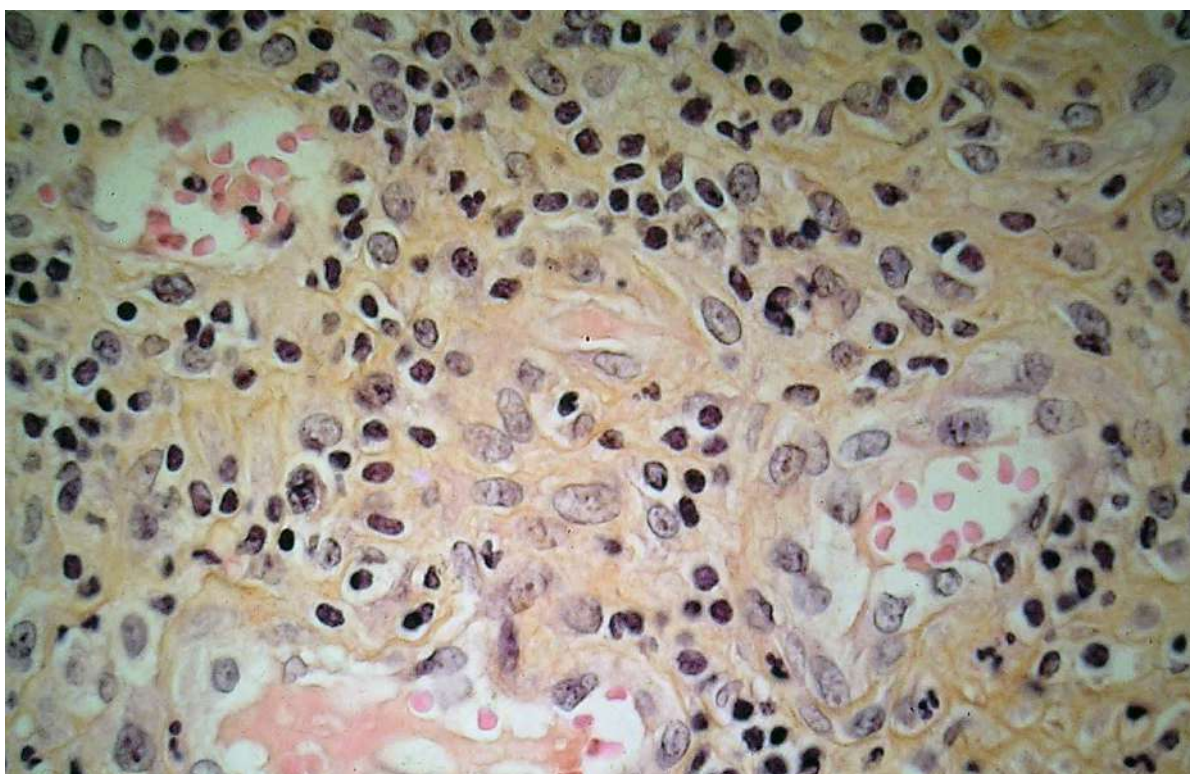
- Ức chế sự di chuyển của ĐTB ra khỏi ổ viêm dưới tác động của yếu tố ức chế di chuyển (MIF) do limphô bào sản xuất.

b/ Lymphô bào : lymphô bào các loại (B,T) được huy động đến ổ viêm để thực hiện các đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào nhằm tiêu hủy tác nhân gây viêm.

c/ Tương bào: sản xuất các kháng thể đặc hiệu chống lại các kháng nguyên có trong các tác nhân gây viêm.

2/ Tăng sinh mô liên kết - mạch máu:

Nhằm sửa chữa các tổn thương gây ra bởi các tác nhân gây viêm cũng như bởi chính hoạt động của các ĐTB. (Hình 25)



Hình 25: Tăng sinh mô liên kết và mạch máu. Mạch máu tân sinh có tế bào nội mô lớn

a/ Tăng sinh mạch máu: dưới tác động của các yếu tố tạo mạch như FGF do ĐTB sản xuất, các mạch máu có sẵn sẽ phân nhánh tạo ra các mạch máu mới trong vùng tổn thương gọi là các mạch máu tân sinh. Đặc điểm của mạch máu tân sinh là tế bào nội mô của nó lớn hơn bình thường và đôi khi có hình ảnh phân bào (hình 26)



Hình 26: Cơ chế tăng sinh mạch máu

b/ Tăng sinh mô liên kết: dưới tác động của các yếu tố tăng trưởng do ĐTB sản xuất như PDGF, TGF beta; các tế bào trung mô được huy động đến vùng tổn thương, biệt hóa thành nguyên bào sợi, tiến hành phân bào và tổng hợp các sợi collagen cũng như các thành phần khác của chất căn bản liên kết như proteoglycan, fibronectin.

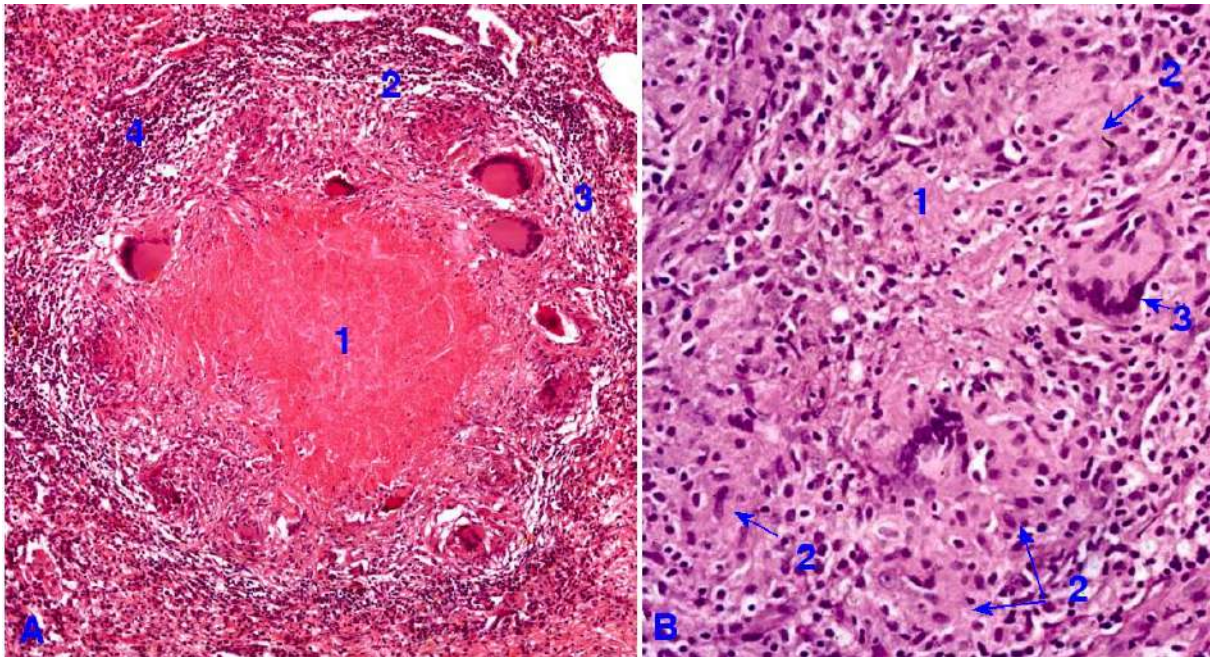
Chú thích: **PDGF** (platelet derived growth factor): yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu; **FGF** (fibroblast growth factor): yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi; **TGF beta** (transforming growth factor): yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta; **MIF** (migration inhibiting factor): yếu tố ức chế di chuyển; **TNF alpha** (tumor necrosis factor): yếu tố gây hoại tử u alpha.

VIÊM HẠT

Là 1 dạng đặc biệt của viêm mãn, xảy ra khi tác nhân gây viêm thuộc loại khó tiêu hủy được. Các tác nhân đó có thể là:

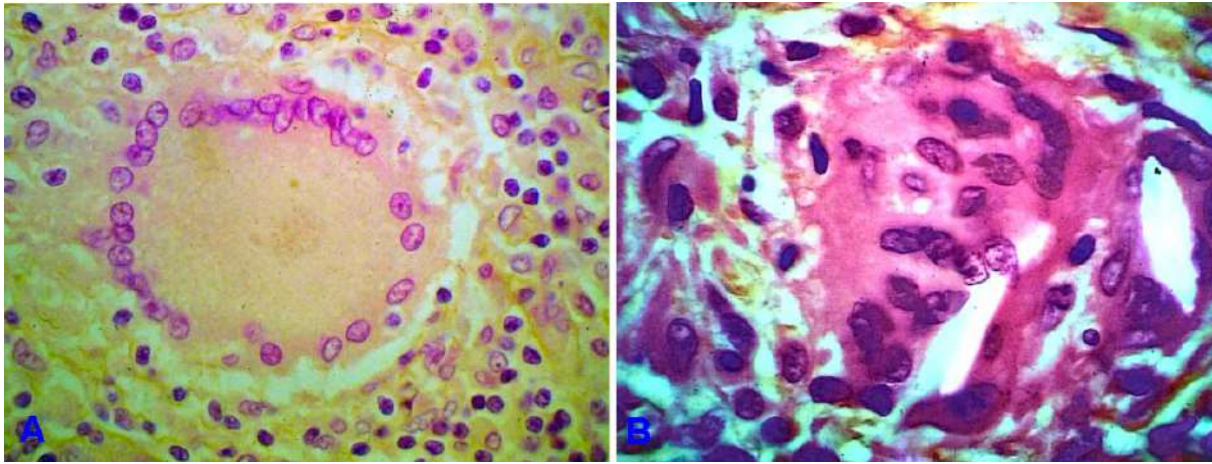
- Vi khuẩn: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *Treponema pallidum*.
- Ký sinh trùng: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* ,...
- Nấm: *Cryptococcus neoformans*
- Chất hóa học: silic, bột talc, tinh thể urate
- Chỉ phẫu thuật
- Chưa rõ tác nhân gây tổn thương : bệnh sarcoidosis.

Đặc điểm mô học của viêm hạt là sự hình thành các u hạt (granuloma) có đường kính < 2 mm. Cấu tạo của u hạt gồm 1 tập hợp các ĐTB biến đổi gọi là các tế bào dạng biểu mô (epithelioid cell), và 1 viên tế bào bao quanh mà chủ yếu là các limphô bào và 1 ít tương bào. (Hình 27)



Hình 27 : U hạt lao gồm tập hợp tế bào dạng biểu mô (2), đại bào Langhans (3), chất hoại tử bã đậu (1) và viền limphô bào và tương bào (4) (A); Ở độ phóng đại lớn hơn cho thấy rõ các tế bào dạng biểu mô (B)

Các tế bào dạng biểu mô có nhân hình bầu dục, bào tương sáng. Trong vùng ngoại vi của u hạt, các tế bào dạng biểu mô thường hòa nhập thành các tế bào khổng lồ đường kính 40 - 50 micromét, có thể chứa đến 50 nhân; các nhân này được phân bố trong vùng ngoại vi của tế bào (đại bào Langhans) hoặc rải rác trong bào tương (đại bào ăn dị vật), (Hình 28). Tùy theo tác nhân gây viêm, vùng trung tâm u hạt có thể chứa chất hoại tử. Đối với u hạt đã có lâu, có thêm mô liên kết gồm các nguyên bào sợi và sợi collagen bao quanh.



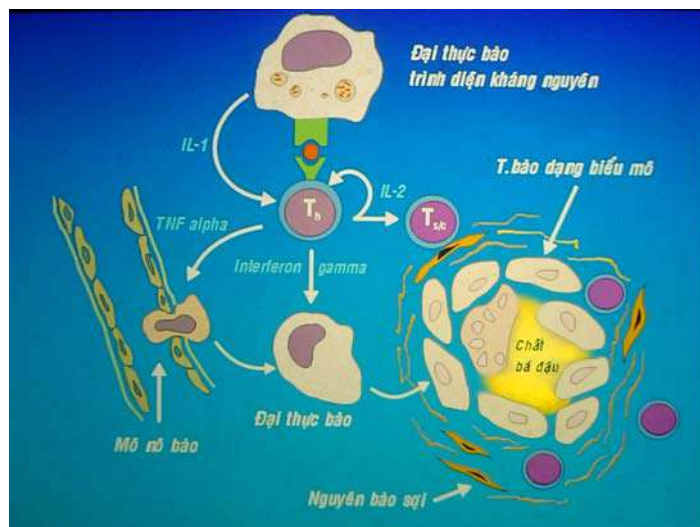
Hình 28 : Đại bào Langhans (A) và đại bào ăn dị vật (bột Talc) (B)

Cơ chế hình thành u hạt và diễn tiến của u hạt có thể khác nhau tùy theo tác nhân gây viêm nhưng luôn luôn có 2 yếu tố:

- Tính chất khó tiêu hủy của tác nhân gây viêm
- Sự khởi phát đáp ứng miễn dịch kiểu quá mẫn qua trung gian tế bào (quá mẫn tít IV) chống lại tác nhân này.

Để minh họa, chúng ta khảo sát sự hình thành và diễn tiến của u hạt trong viêm lao, là 1 dạng viêm hạt điển hình thường gặp.

Vi khuẩn lao thuộc loại khó tiêu hủy không phải do chứa nhiều độc tố mà là do cấu tạo vỏ bao của vi khuẩn có chứa một số thành phần như yếu tố dây (cord factor) có bản chất là một loại glycolipid, Lipoarabinomannan (LAM) là một loại polysaccharid phức, có khả năng ức chế sự hòa nhập giữa túi thực bào với tiêu thể; nhờ vậy vi khuẩn lao bị thực bào vẫn có thể tiếp tục sống và sinh sản bên trong ĐTB. Kết quả là ĐTB bị tan vỡ; vi khuẩn lao được giải phóng và quá trình trên lại tiếp tục với các ĐTB khác.



Hình 29: Sự hình thành nang lao

Sau 2 - 3 tuần, nốt cuộc cũng có một số đại thực bào phân hủy được vi khuẩn lao để trình diện kháng nguyên lên bề mặt. Sự tương tác giữa các ĐTB có mang kháng nguyên của vi khuẩn lao với limphô bào T sẽ khởi phát đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (quá mẫn tít IV); kết quả hình thành các limphô bào T hoạt hóa gồm tế bào T hỗ trợ CD4+ và tế bào T ức chế CD8+ (còn gọi là T gây độc tế bào).

- Tế bào T hỗ trợ CD4+ được hoạt hoá sẽ sản xuất nhiều chất trung gian hóa học như:

* TNF alpha tác động lên tế bào nội mô mạch máu, tạo điều kiện cho sự thấm nhập nhiều hơn nữa các mônô bào và limphô bào từ trong lòng mạch máu vào vùng tổn thương,

* Interferon gamma làm tăng khả năng thực bào và tiêu hủy vi khuẩn của các ĐTB, đồng thời làm chuyển dạng ĐTB thành tế bào dạng biểu mô; các tế bào dạng biểu mô hoà nhập lại thành đại bào Langhans.

Kết quả u hạt lao được hình thành, còn gọi là nang lao, giúp kìm giữ vi khuẩn lao lại không cho phát tán đi nơi khác. (hình 29)

- Mặt khác, các ĐTB đã được hoạt hoá bởi các tế bào T hỗ trợ, sẽ tăng sản xuất các yếu tố tăng trưởng như TGF beta, PDGF có tác dụng kích thích sự tăng sinh mô liên kết, gây hóa sợi dần dần vùng mô tổn thương.

- Tế bào T ức chế CD8+ tiêu hủy các ĐTB có mang vi khuẩn lao cùng với tác động trực tiếp của vi khuẩn lao làm chết các ĐTB, sẽ tạo ra chất hoại tử bã đậu ở trung tâm của nang lao.

Nang lao có chứa chất hoại tử bã đậu ở giữa được gọi là nang bã đậu. Nhiều nang bã đậu có thể hợp nhất với nhau thành 1 khối lớn; nếu chất bã đậu thoát hết ra ngoài thì chỉ còn lại 1 hốc gọi là hang lao.

Khi phản ứng viêm hạt đã khống chế được vi khuẩn lao, u hạt sẽ chuyển thành 1 sẹo xơ ngấm vôi do sự tăng sinh mô liên kết và lắng đọng calci trong chất hoại tử bã đậu.

Chú thích: TNF (tumor necrosis factor): yếu tố hoại tử u; IFN: interferon

QUÁ TRÌNH SỬA CHỮA (repair)

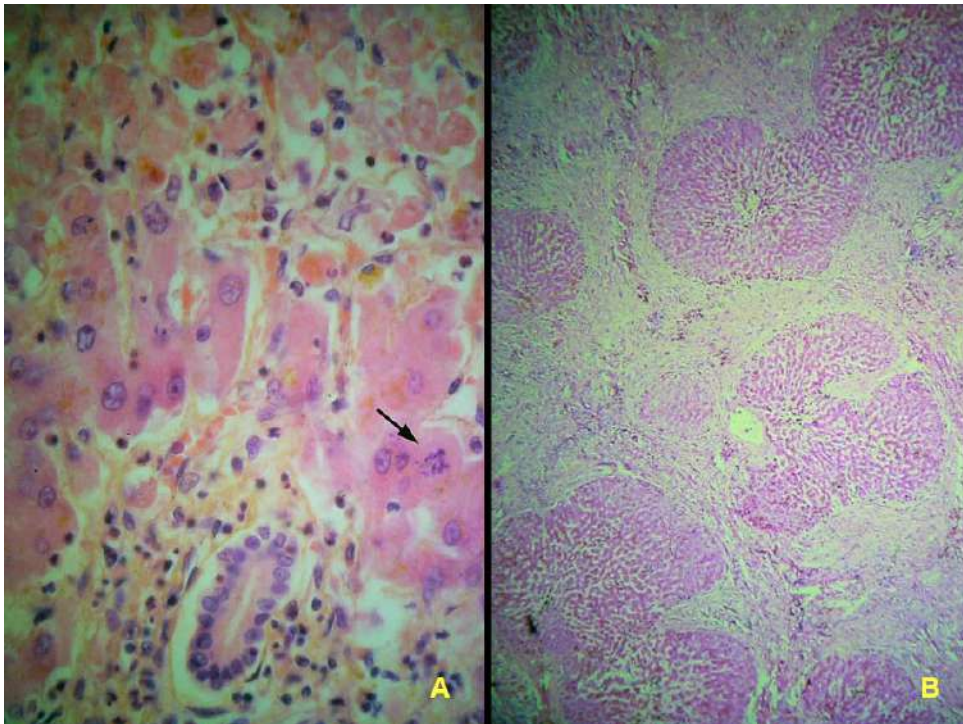
Nhằm phục hồi lại cấu trúc mô đã bị thương tổn, phân biệt 2 hình thức:

1/ Tái tạo (regeneration):

Là hoạt động thay thế các tế bào đã bị phá hủy bằng các tế bào cùng loại. Hoạt động tái tạo chỉ có thể phục hồi được tình trạng cấu trúc mô như cũ với 3 điều kiện:

- Mức độ hoại tử của mô không quá lớn.
- Khung liên kết mạch máu của mô còn nguyên vẹn.
- Bản thân tế bào cần tái tạo có khả năng phân bào.

Thí dụ: tế bào gan có khả năng phân bào. Nếu gan bị hoại tử ít, khung liên kết mạch máu nâng đỡ mô gan còn nguyên vẹn, sự tăng sinh tế bào gan sẽ phục hồi được cấu trúc tiểu thùy gan bình thường. Trái lại, nếu gan bị hoại tử nhiều và khung liên kết đã bị phá hủy như trong bệnh viêm gan mãn do virus hay do rượu, sự tái tạo chỉ tạo ra các đám tế bào gan ngăn cách nhau bởi mô xơ gọi là các tiểu thùy giả, không phải là cấu trúc tiểu thùy gan bình thường. (Hình 30)



Hình 30: Ở mức độ hoại tử nhẹ, tế bào gan tăng hoạt động phân bào (mũi tên) để phục hồi cấu trúc tiểu thùy bình thường (A); Khi hoại tử nhiều, sự tái tạo tế bào gan chỉ tạo ra các tiểu thùy giả (B).

Tế bào cơ tim, tế bào thần kinh không còn khả năng phân bào do đó nếu mô cơ tim và mô thần kinh bị hoại tử thì chỉ có thể sửa chữa bằng hình thức hóa sẹo.

2/ Hóa sẹo (scarring):

Là sự thay thế mô bị hoại tử bằng mô liên kết, xảy ra khi tổn thương gây mất chất quá nhiều, hoặc khi tổn thương xảy ra ở những mô mà tế bào không còn khả năng phân bào. Diễn tiến của hoá sẹo gồm 3 giai đoạn:

- Thành lập mô hạt (granulation tissue):

Là sự tăng sinh mô liên kết mạch máu trong vùng mô tổn thương; kết quả hình thành 1 mô hạt màu đỏ, mềm, bề mặt lồi nhô và dễ chảy máu khi đụng đến (Hình 31).

Trong các tổn thương da, sự thành lập mô hạt thái quá sẽ tạo ra 1 u giả gọi là u hạt chùm, lồi trên mặt da (exuberant granulation) (Hình 32)

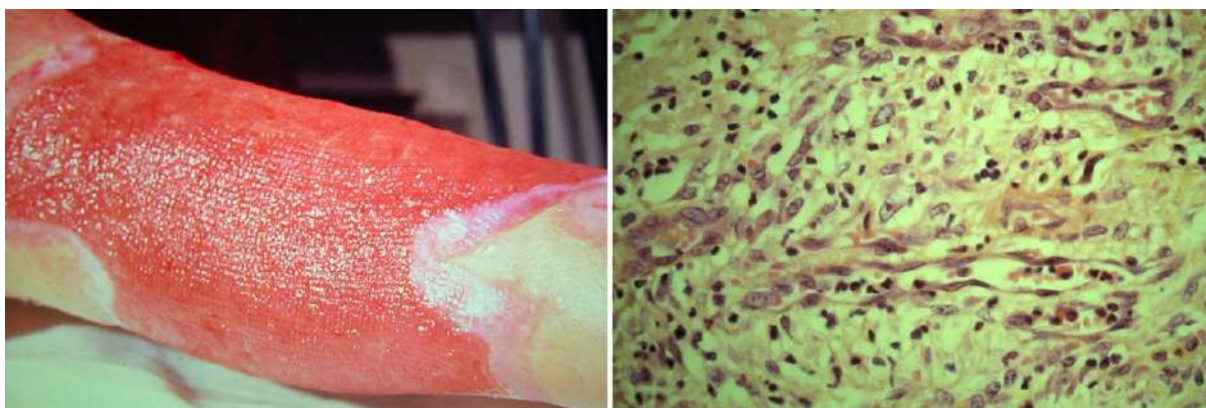
- Hóa sợi (fibrosis):

Mô hạt được chuyển thành mô liên kết sợi do các nguyên bào sợi gia tăng tổng hợp các sợi collagen. Kích thước mô sợi này sẽ được giảm bớt nhờ hoạt động của các nguyên bào sợi-cơ (myofibroblast).

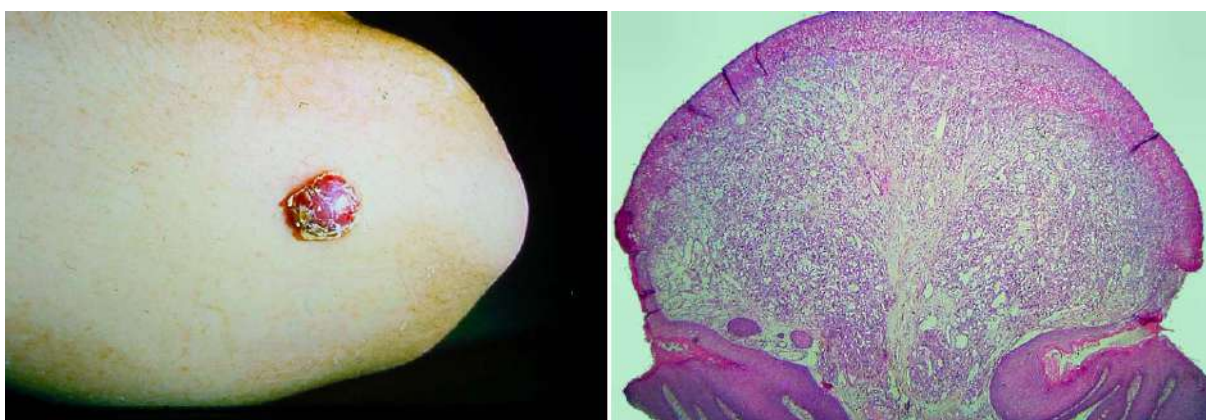
Sự tổng hợp quá đáng sợi collagen sẽ tạo ra các sẹo lồi (keloid) còn hoạt động quá mức của nguyên bào sợi-cơ sẽ tạo ra các sẹo co kéo. (Hình 33)

- Hoá xơ (sclerosis):

Các mạch máu cũng như các nguyên bào sợi dần dần teo lại và biến mất do bị chèn ép bởi các sợi collagen, kết quả mô sợi biến thành mô xơ. (hình 34)



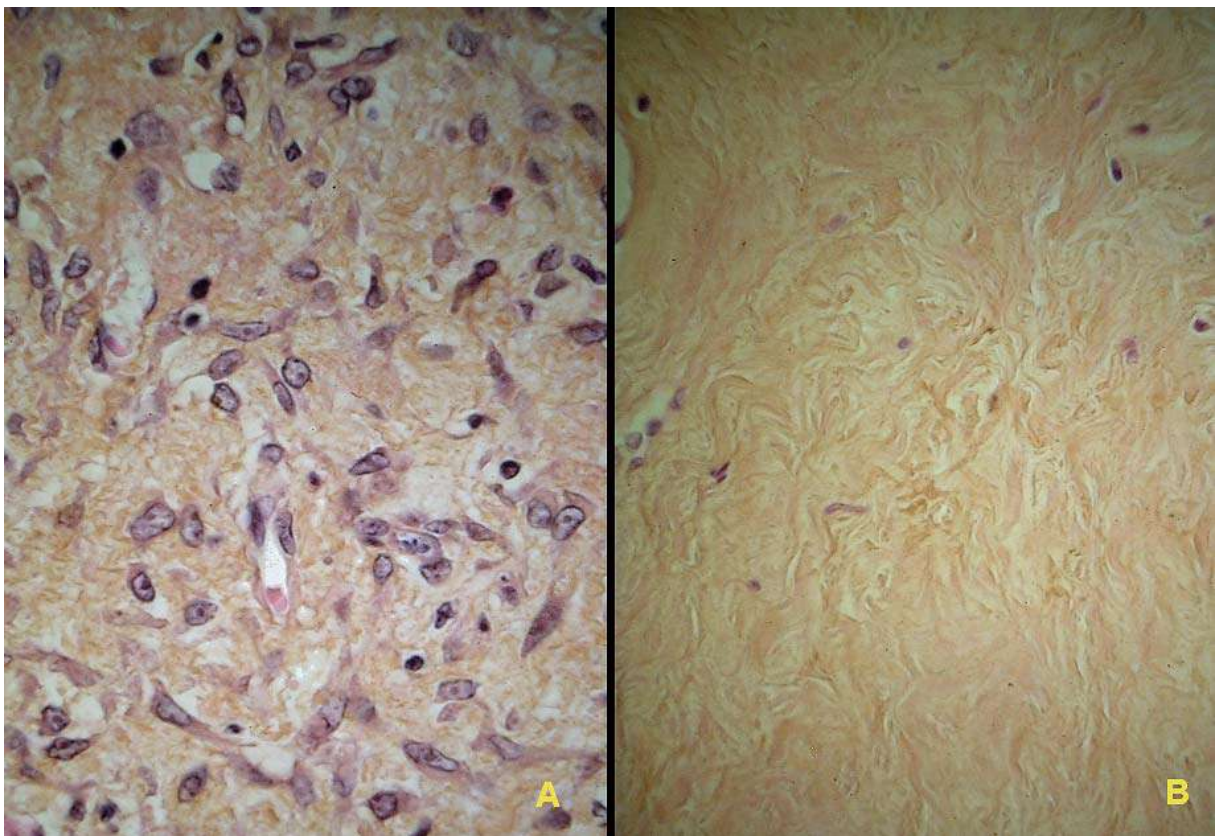
Hình 31: Đại thể và vi thể của mô hạt



Hình 32: U hạt chùm, đại thể và vi thể



Hình 33: Sẹo lồi và sẹo co kéo



Hình 34: Vi thể của giai đoạn hóa sợi (A) và hóa xơ (B)

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Biểu hiện nóng đỏ của ổ viêm cấp tính là do:
A/ Sung huyết tĩnh B/ Sung huyết động C/ Phù viêm
D/ Xuất huyết vi thể E/ Tăng tính thấm thành mạch
2. KHÔNG PHẢI đặc điểm vi thể của viêm cấp tính:
A/ Các mạch máu sung huyết giãn rộng
B/ Ứ đọng dịch phù viêm trong mô kẽ
C/ Bạch cầu đa nhân tỳ vách ở các tiểu động mạch
D/ Thấm nhập bạch cầu đa nhân trong mô kẽ
E/ xuất huyết vi thể
3. KHÔNG PHẢI là chất trung gian hoá học được hình thành trong phản ứng viêm cấp:
A/ Histamin B/ Hemosiderin C/ Interleukin
D/ Leukotrien E/ Prostaglandin
4. Trong viêm cấp tính, sự tăng tính thấm thành mạch:
A/ Xảy ra chủ yếu ở tiểu tĩnh mạch
B/ Là do tác động của chất trung gian hoá học
C/ Làm bạch cầu thoát ra ngoài mạch
D/ Chỉ A, B đúng
E/ Tất cả A, B, C đúng
5. Trong phản ứng viêm cấp tính, bạch cầu xuyên mạch :
A/ Tại tiểu động mạch B/ Tại tiểu tĩnh mạch
C/ Chủ yếu là bạch cầu đơn nhân trong 24 giờ đầu
D/ Chỉ A, C đúng E/ Chỉ A, B đúng
6. Trong viêm cấp tính, hiện tượng bạch cầu di chuyển theo 1 hướng nhất định về phía mô bị tổn thương được gọi là:
A/ Tụ vách B/ Xuyên mạch C/ Hoá ứng động
D/ Oponin hoá E/ Thực bào
7. Một em bé sau khi đi tắm biển vài giờ thì da lưng bị đỏ rát và nổi các bóng nước, đây là phản ứng:
A/ Viêm cấp tính với nhiều dịch xuất thanh huyết B/ Viêm cấp tính hoá mủ
C/ Viêm cấp tính xuất huyết D/ Viêm mãn tính E/ Viêm hạt
8. Tại ổ viêm mãn, có thấm nhập các tế bào :
A/ Limpho bào B/ Đại thực bào C/ Tương bào
D/ Chỉ A, B đúng E/ Cả A, B, C đúng
9. Một tháng sau mổ ruột thừa, bệnh nhân thấy nổi lên ngay dưới sẹo mổ 1 nốt nhỏ mà cấu tạo vi thể gồm các sợi collagen, đại thực bào, đại bào nhiều nhân và một ít limphô bào; thường là do biến chứng:
A/ Viêm cấp tính B/ Viêm mãn tính C/ Viêm hạt do dị vật
D/ Viêm lao E/ Viêm mủ
10. Sự chuyển dạng các đại thực bào thành tế bào dạng biểu mô trong u hạt lao, chủ yếu là do tác động của một chất trung gian hoá học do limphô bào T hỗ trợ hoạt hoá sản xuất, có tên:
A/ TNF alpha B/ Interferon gamma C/ IL-1 D/ IL-2 E/ LAM
11. Sự hình thành sẹo lồi trong quá trình sửa chữa bằng hình thức hoá sẹo là do hoạt động quá mức của các:
A/ Nguyên bào sợi B/ Nguyên bào cơ C/ Nguyên bào sợi – cơ
D/ Tế bào cơ vân E/ Tế bào cơ trơn

BỆNH LÝ U

Mục tiêu:

1. Nêu rõ và phân tích định nghĩa của u.
2. Nêu cơ sở phân loại u và cách đặt tên u.
3. Phân tích và so sánh hình thái tổn thương của u lành và ác.
4. Phân tích 4 giai đoạn trong quá trình phát triển tự nhiên của một u ác.
5. Phân tích một số đặc điểm dịch tễ học của ung thư.
6. Liệt kê và phân tích 3 nhóm nguyên nhân gây ung thư.
7. Phân tích vai trò của 4 loại gen trong quá trình sinh ung.

Ở các nước phát triển, u ác là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai, chỉ sau các bệnh tim mạch. Ở nước ta, tuy chưa có một con số thống kê chính xác nhưng có thể dự đoán số trường hợp tử vong do u ác sẽ ngày một tăng, nhất là khi tuổi thọ của người dân đã được gia tăng một cách đáng kể trong khoảng thời gian gần đây (tuổi thọ trung bình > 65 tuổi). Theo Bộ Y tế (2002), ước lượng mỗi năm cả nước có thêm 150.000 trường hợp ung thư mới và 100.000 trường hợp tử vong do ung thư.

I. Định nghĩa:

U là 1 khối mô tân sản (neoplasm), được hình thành do sự tăng sinh bất thường, quá mức và tự động của các tế bào cơ thể đã bị chuyển dạng (transformed cell).

Trong y khoa, ngành học chuyên nghiên cứu về các loại u được gọi là ung bướu học (oncology).

Trong giai đoạn phôi thai, quá trình tăng trưởng và biệt hoá để hình thành các loại mô và cơ quan khác nhau khiến nhiều loại tế bào bị mất đi khả năng sinh sản, khả năng này chỉ còn được duy trì ở các tế bào gốc (thí dụ: tế bào lớp đáy của biểu bì, tế bào tủy trong tủy xương, ...). Tốc độ sinh sản trong các mô được kiểm soát chặt chẽ bởi các cơ chế điều hoà tăng trưởng nhằm đảm bảo sự hiệp đồng giữa chúng, phục vụ cho sự phát triển của 1 cơ thể thống nhất (thí dụ: tế bào của lớp đáy biểu bì có tốc độ sinh sản phù hợp nhịp độ bong tróc của các tế bào lớp bề mặt ...). Tốc độ sinh sản của tế bào trong mô có thể được đẩy nhanh lên nhằm bù đắp cho các thương tổn mô gây ra bởi các tác nhân vật lý, hoá học, vi sinh vật (thí dụ: tăng sinh mô liên kết-mạch máu trong phản ứng sửa chữa); hoặc khi mô bị kích thích bởi các hormon đặc hiệu tương ứng (thí dụ: phì đại tăng sản cơ tử cung khi mang thai). Khi các tác nhân kích thích nói trên không còn nữa, tốc độ sinh sản lại trở về bình thường như trước.

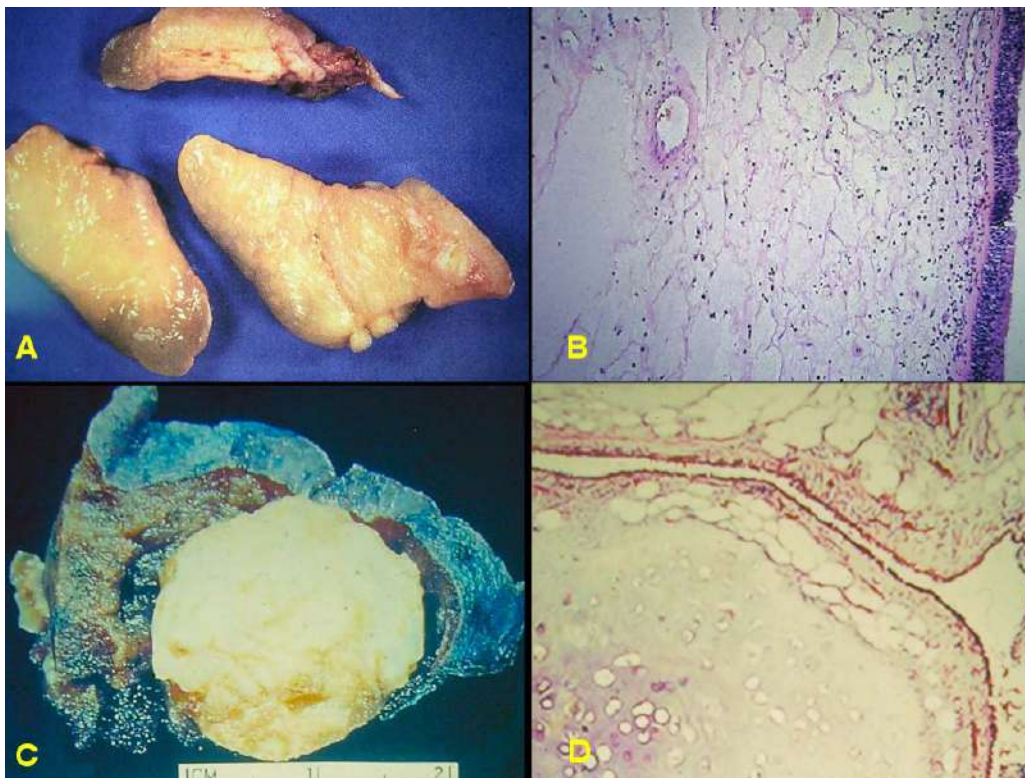
U có thể xuất phát từ các tế bào cơ thể đã bị chuyển dạng của bất kỳ mô nào trong cơ thể. Tuy vậy, u hay gặp hơn ở những mô còn duy trì hiện tượng phân bào thường xuyên như biểu mô, mô liên kết... Những tế bào và mô đã biệt hoá cao không còn hoạt động phân bào như mô cơ tim hoặc các nơron thì hiếm khi bị chuyển dạng để tạo thành u. Tốc độ sinh sản của các tế bào u có thể nhanh hoặc chậm nhưng không bao giờ ngừng lại, cho dù các tác nhân sinh u không còn nữa; nói cách khác, *sự sinh sản của các tế bào u có tính tự động, không còn bị kiểm soát bởi các cơ chế điều hoà tăng trưởng bình thường trong cơ thể*. Chính vì vậy mà u vẫn tiếp tục lớn lên trong khi bệnh nhân ngày một suy mòn, có thể gây tử vong nếu không được phẫu thuật cắt bỏ kịp thời (Hình 1)



Hình 1: U hắc tố ác (melanoma) niêm mạc miệng (A), trên vi thể các tế bào ung thư ứ đầy sắc tố melanin trong bào tương (B)

Tính sinh sản tự động của tế bào u giúp phân biệt các trường hợp sau đây không phải là u thực, còn gọi là u giả hoặc tổn thương giả u:

- U hạt viêm, polyp mũi (hình 2 A,B).
- Nang bẩm sinh (nang khe mang, nang giáp thiệt).
- Nang ứ đọng (bọc thượng bì ở da, bọc nang noãn buồng trứng).
- Các biến đổi hình thái do rối loạn nội tiết (Phình giáp, biến đổi sợi bọc tuyến vú).
- Hamartôm: là 1 dị tật bẩm sinh có dạng giống u, được hình thành do sự tăng sinh quá mức nhưng không có tính tự động của các tế bào và mô trưởng thành tại ngay chính vị trí bình thường của chúng; thí dụ các hamartôm ở phổi, hamartôm ở vú (Hình 2C,D).
- Choristôm: cũng là 1 dị tật bẩm sinh có dạng giống u, cấu tạo bởi các mô có cấu trúc bình thường nhưng không ở đúng vị trí bình thường của chúng, vì vậy còn được gọi là mô lạc chỗ (heterotopic tissue). Thí dụ 1 đám mô tuyến tụy nằm trong lớp dưới niêm mạc của thành dạ dày.



Hình 2: Các tổn thương giả u: polyp mũi (A), trên vi thể chỉ là tình trạng viêm và phù nề niêm mạc mũi (B); Hamartôm phổi (C), cấu tạo vi thể gồm biểu mô hô hấp, sụn, cơ trơn trưởng thành sắp xếp lộn xộn.

II. Danh pháp u:

Dựa vào diễn tiến của u và tác động của nó đối với bệnh nhân, u được phân biệt thành hai loại chính:

- **U lành:** thường lớn chậm, khu trú tại chỗ, không xâm nhập hoặc lan đi nơi khác (còn gọi là di căn), khỏi hẳn sau cắt bỏ và hiếm khi gây tử vong cho bệnh nhân
- **U ác:** còn gọi là ung thư, thường lớn nhanh, xâm nhập vào mô xung quanh, cho di căn xa và gây ra tử vong.

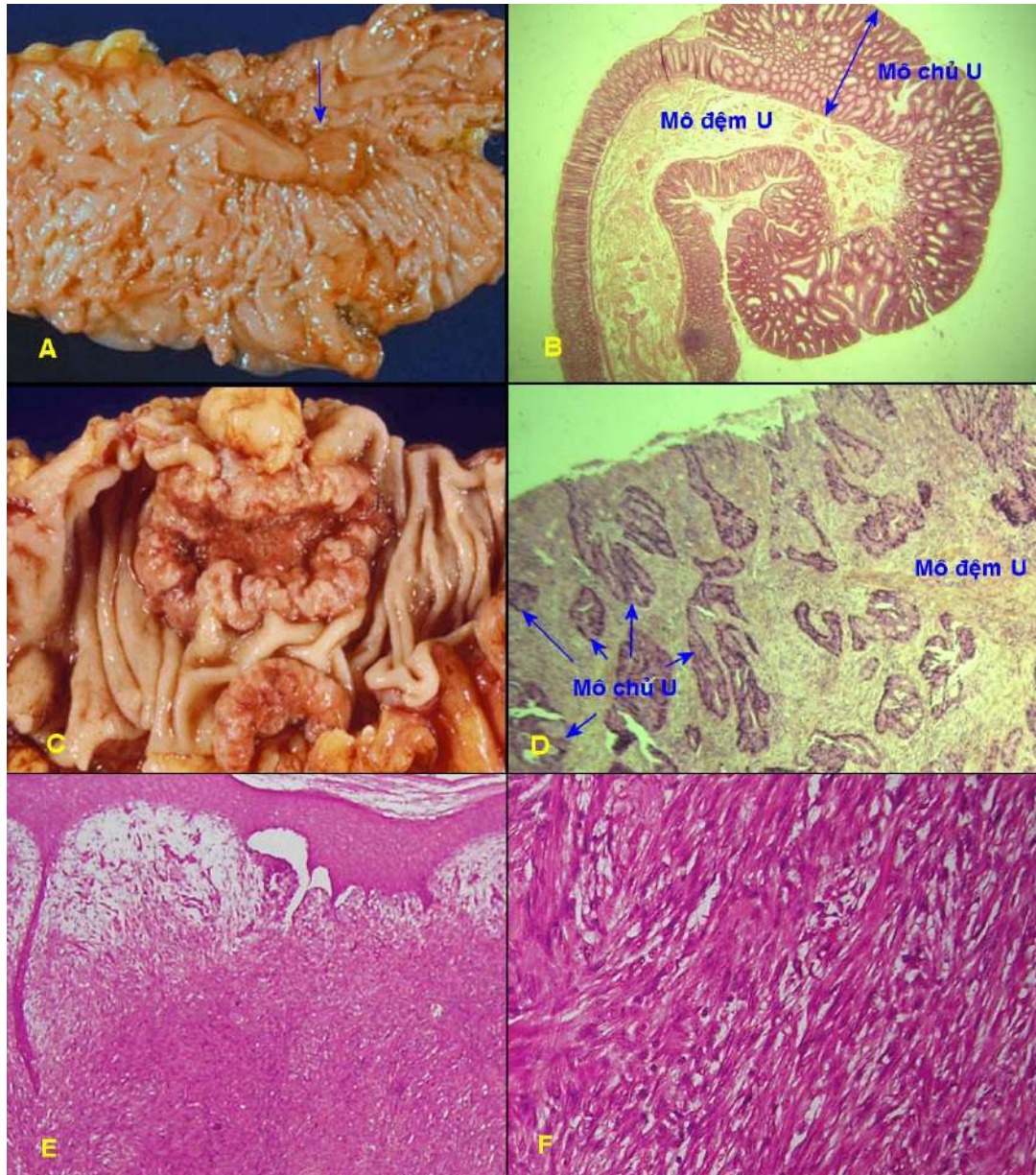
Ngoài 2 loại trên, còn gặp một số loại u có độ ác tính không rõ ràng, diễn tiến khó lường, được gọi là u có độ ác tính giáp biên hoặc **u giáp biên ác**. U giáp biên ác thường lớn chậm, xâm nhập tại chỗ, hay tái phát sau cắt bỏ nhưng hiếm khi di căn xa; thí dụ: u đại bào xương, u diệp thể vú giáp biên, u bọc buồng trứng giáp biên...

Tất cả các loại u (ngoại trừ các ung thư máu), dù lành hay ác cũng đều được tạo nên bởi 2 thành phần căn bản:

- Mô chủ (parenchyma): tạo bởi các tế bào chuyển dạng tức là các tế bào u; chính thành phần này quyết định diễn tiến cũng như tên gọi của khối u.

- Mô đệm (stroma): tạo bởi mô liên kết, các mạch máu và mạch bạch huyết; tuy không phải là các tế bào u nhưng có vai trò nâng đỡ và cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết cho sự tăng trưởng của khối u.

Sự phân biệt giữa 2 thành phần trên thì dễ dàng đối với các u xuất phát từ biểu mô nhưng rất khó khăn đối với các u xuất phát từ mô liên kết, vì cả 2 thành phần đều có chung nguồn gốc (Hình 3).



Hình 3: Phân biệt dễ dàng giữa mô chủ và mô đệm đối với u tuyến dạng polyp đại tràng lành tính (A,B) và carcinôm tuyến đại tràng (C,D); nhưng rất khó đối với u xuất phát từ trung mô như u mô bào sợi ác (E,F).

A. Danh pháp u lành:

Tên của u được tạo ra bằng cách gắn đuôi **OMA** vào tên loại tế bào mà từ đó u xuất phát. Thí dụ:

- * U lành xuất phát từ mô sợi là fibroma
- * U lành xuất phát từ mô sụn là chondroma

Đối với u lành xuất phát từ biểu mô, việc đặt tên phức tạp hơn nhiều. Một số u được đặt tên dựa theo hình ảnh đại thể, vi thể hoặc cả hai; số khác lại dựa theo tế bào nguyên ủy. Thí dụ:

- * U tuyến (**adenoma**) là u xuất phát từ biểu mô tuyến, hình ảnh vi thể cho thấy u tạo bởi các cấu trúc tuyến.
- * U tuyến bọc (**cystadenoma**) là u tạo bởi các bọc, lót bởi biểu mô tuyến
- * U nhú (**Papilloma**) u xuất phát từ các biểu mô phủ (da, ống tiêu hoá), hình ảnh đại thể và vi thể cho thấy cấu trúc giống như lá cây dương xỉ.
- * Polyp là u xuất phát từ biểu mô phủ của các niêm mạc (thí dụ polyp tuyến đại tràng)

B. Danh pháp u ác:

Các u ác xuất phát từ trung mô và mô liên kết được gọi là **SARCÔM**. Thí dụ:

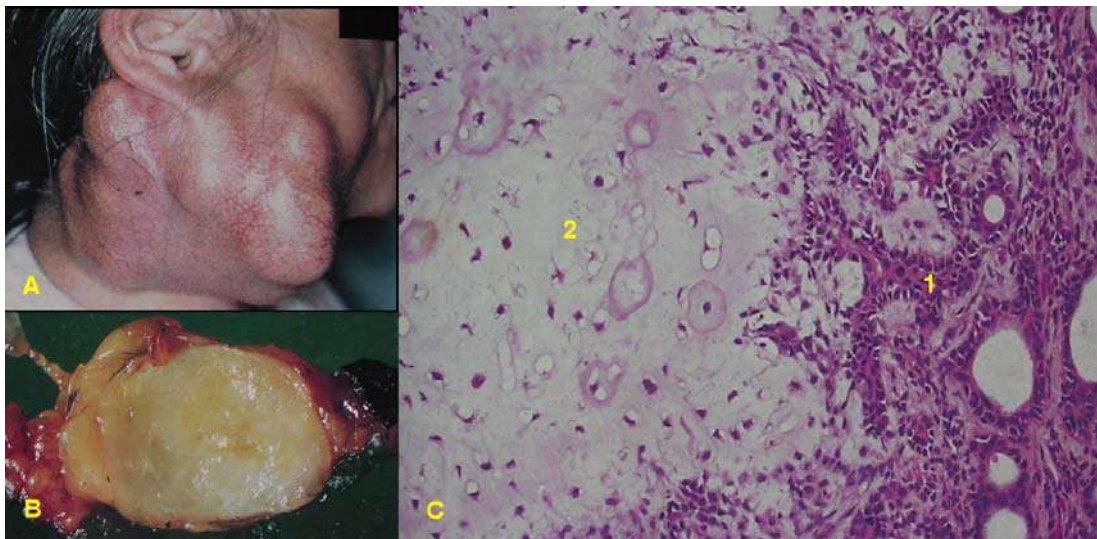
- * Sarcôm sợi (**fibrosarcoma**) là ung thư của mô sợi.
- * Sarcôm sụn (**chondrosarcoma**) là ung thư của tế bào sụn.

Các u ác xuất phát từ biểu mô được gọi là **CARCINÔM**. Thí dụ:

- * Carcinôm tế bào gai (**squamous cell carcinoma**) là ung thư xuất phát từ biểu mô lát tầng.
- * Carcinôm tuyến (**adenocarcinoma**) là ung thư xuất phát từ các biểu mô tuyến.
- * Carcinôm tế bào gan (**hepatocellular carcinoma**) là ung thư xuất phát từ tế bào gan.

C. Một số trường hợp đặc biệt:

- U hỗn hợp (mixed tumor): đại đa số các u, dù lành hoặc ác, đều có các tế bào của mô chủ u ít nhiều giống nhau; lý do là tất cả các tế bào u đều được sinh ra từ một tế bào chuyển dạng đầu tiên (tính chất đơn dòng). Tuy nhiên trong 1 số trường hợp, tế bào chuyển dạng có thể sinh sản và biệt hoá theo nhiều hướng khác nhau, tạo ra u hỗn hợp. Thí dụ u hỗn hợp tuyến nước bọt, cấu tạo gồm các đám tế bào biểu mô nằm trên 1 mô đệm sợi niêm có chứa các ổ xương hoặc sụn, tất cả các thành phần khác nhau này đều có chung 1 nguồn gốc là các tế bào cơ - biểu mô chuyển dạng của tuyến nước bọt (Hình 4)



Hình 4: U hỗn hợp tuyến mang tai (A); đại thể u giới hạn rõ (B); vi thể gồm các đám biểu mô tuyến (1) và sụn trong (2, C).

- U quái (teratoma): cấu tạo gồm các thành phần tế bào và mô rất khác nhau xuất nguồn từ cả 3 lá phôi - như biểu mô, xương, sụn, mô thần kinh - sắp xếp hỗn độn với nhau. Các thành phần trên đều được sinh ra từ một tế bào mầm chuyển dạng, là tế bào có khả năng biệt hoá thành bất kỳ loại tế bào nào trong cơ thể (xem hình trong chương bệnh lý sinh dục nữ).

- Một số u ác lại được đặt tên theo kiểu u lành với đuôi OMA. Thí dụ u ác trung biểu mô (mesothelioma), ung thư hạch nguyên phát (lymphoma), u hắc tố ác (melanoma), u tinh bào (seminoma). Các tên gọi này không hợp lý nhưng vì quá quen dùng nên vẫn được giữ nguyên.

- Một số u được đặt tên theo tên của tác giả đầu tiên tìm ra. Thí dụ sarcôm Ewing của xương; bệnh Hodgkin của hạch; limphôm Burkitt; sarcôm Kaposi.....

Trong bảng sau đây là tên gọi của một số u thường gặp:

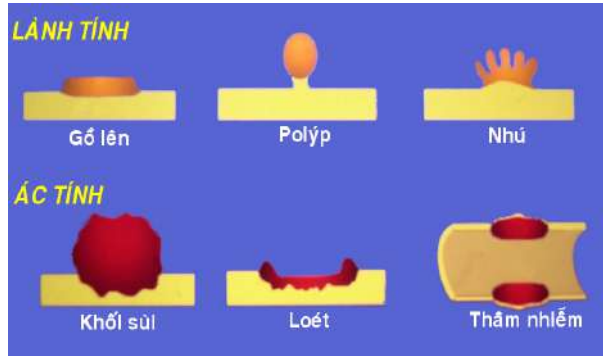
MÔ NGUYÊN ỦY	LÀNH TÍNH	ÁC TÍNH
<p>Chủ mô u gồm 1 loại tế bào:</p> <p>- U xuất phát từ trung mô:</p> <p>Mô liên kết</p> <p>Nội mô và mô liên quan:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Mạch máu * Mạch bạch huyết * Trung biểu mô * Bao khớp * Màng não <p>Mô tạo huyết</p> <p>Mô limphô</p> <p>Mô cơ</p> <ul style="list-style-type: none"> * Cơ vân * Cơ trơn <p>- U xuất phát từ biểu mô</p> <p>Biểu mô lát tầng</p> <p>Tế bào lớp đáy của da</p> <p>Biểu mô tuyến</p> <p>Ngoại bì thần kinh</p> <p>Tế bào gan</p> <p>Biểu mô niệu</p> <p>Biểu mô nhau thai</p> <p>Biểu mô sinh tinh</p>	<p>U sợi (fibroma)</p> <p>U mỡ (lipoma)</p> <p>U sụn (chondroma)</p> <p>U xương (osteoma)</p> <p>U mạch máu (hemangioma)</p> <p>U bạch mạch (lymphangioma)</p> <p>U màng não (meningioma)</p> <p>U cơ trơn (leiomyoma)</p> <p>U cơ vân (rhabdomyoma)</p> <p>u nhú (papilloma)</p> <p>U tuyến (adenoma)</p> <p>U nhú (papilloma)</p> <p>U tuyến bọc (cystadenoma)</p> <p>Nốt ruồi (nevus)</p> <p>U tuyến tế bào gan (adenoma)</p> <p>U nhú</p> <p>Thai trứng (hydatiform mole)</p>	<p>Sarcôm sợi (fibrosarcoma)</p> <p>Sarcôm mỡ (liposarcoma)</p> <p>Sarcôm sụn (chondrosarcoma)</p> <p>Sarcôm xương (osteosarcoma)</p> <p>Sarcôm mạch máu (angiosarcoma)</p> <p>Sarcôm bạch mạch (lymphangiosarcoma)</p> <p>U ác trung biểu mô (mesothelioma)</p> <p>Sarcôm hoạt mạc (synovial sarcoma)</p> <p>U màng não xâm lấn</p> <p>Bệnh bạch cầu (leukemia)</p> <p>Limphôm (lymphoma)</p> <p>Sarcôm cơ trơn (leiomyosarcoma)</p> <p>Sarcôm cơ vân (rhabdomyosarcoma)</p> <p>Carcinôm tế bào gai</p> <p>Carcinôm tế bào đáy</p> <p>Carcinôm tuyến (adenocarcinoma)</p> <p>Carcinôm dạng nhú (papillary carci.)</p> <p>Carcinôm tuyến bọc (cystadenocarci.)</p> <p>melanôm ác (malignant melanoma)</p> <p>Carcinôm tế bào gan (hepatic cell carcinoma)</p> <p>Carcinôm tế bào chuyển tiếp</p> <p>Carcinôm đệm nuôi (choriocarci.)</p> <p>U tinh bào (seminoma)</p>
<p>Chủ mô > 1 loại tế bào nhưng thuộc cùng 1 lá phôi:</p> <p>Tuyến nước bọt</p>	<p>U hỗn hợp tuyến nước bọt</p>	<p>U hỗn hợp ác tuyến nước bọt</p>
<p>Chủ mô > 1 loại tế bào, thuộc nhiều lá phôi:</p> <p>Buồng trứng hoặc tinh hoàn</p>	<p>U quái lành tính (mature teratoma)</p>	<p>U quái chưa trưởng thành (immature teratoma)</p> <p>U quái ác tính (teratocarcinoma)</p>

III. Hình thái tổn thương:

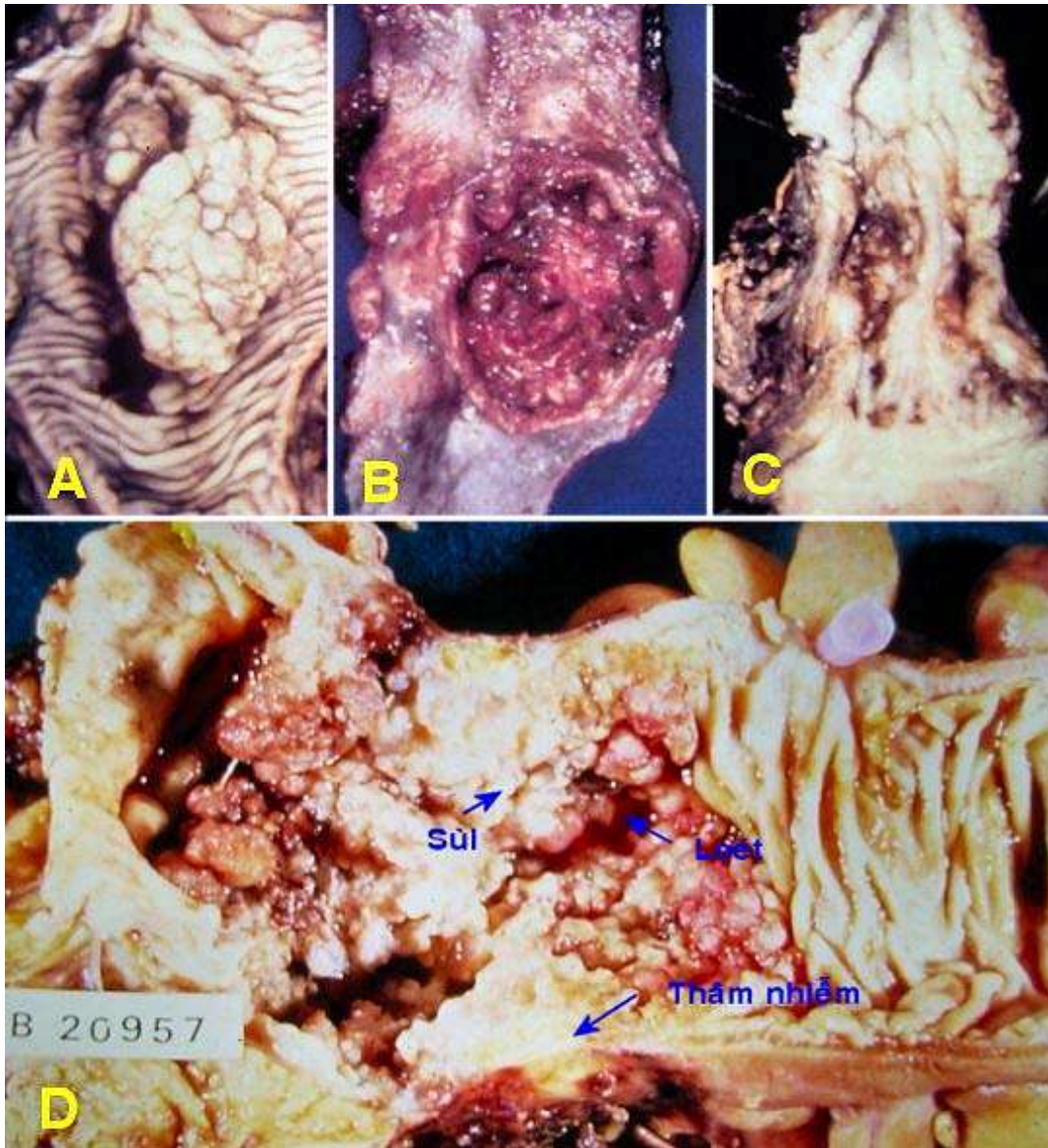
A/ Đại thể:

1. Hình dạng:

Thay đổi tùy theo loại u và vị trí xuất hiện u. U lành xuất phát từ biểu mô phủ thì thường có dạng một vùng gồ lên trên bề mặt, polyp hoặc nhú; trái lại u ác thường có dạng khối sần sùi, loét, thâm nhiễm hoặc phối hợp giữa 3 dạng này với nhau (Hình 6, 7). Các u xuất phát từ biểu mô nhưng nằm sâu trong các tạng (gan, phổi, thận) hoặc từ trung mô thì thường có dạng khối cục mà tính chất lành ác chỉ có thể xác định được qua khảo sát vi thể.



Hình 6: Dạng đại thể của u xuất phát từ biểu mô phủ



Hình 7: Ung thư thực quản: dạng khối sùi (A), loét (B), thâm nhiễm (C); Ung thư đại tràng có đại thể phối hợp cả 3 dạng (D)

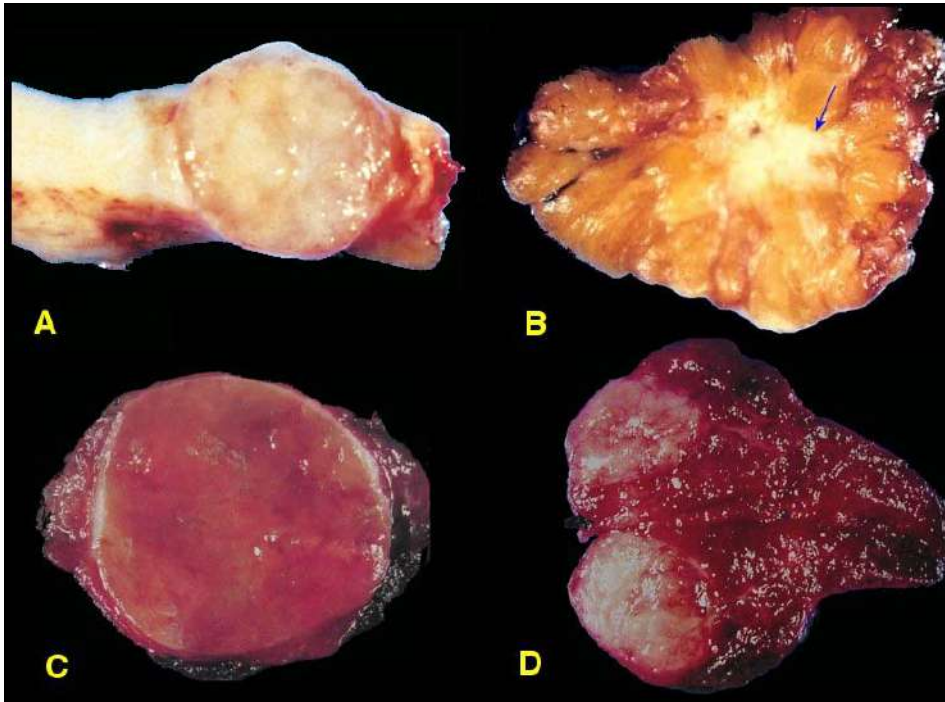
2. Kích thước:

Tùy theo thời điểm phát hiện, u có đường kính thay đổi từ 1-2 cm đến 15-20 cm. Tương quan giữa kích thước với tính chất lành ác không quan trọng cho bằng tốc độ phát triển của khối u; một u lớn nhanh thường là u ác.

3. Giới hạn- vỏ bao:

U lành thường có giới hạn rõ, có vỏ bao sợi ngăn cách với mô lành lân cận; vì vậy u có tính chất di động, dễ dàng bóc tách cắt bỏ toàn bộ khối u (Hình 8A,C). Tuy nhiên cũng có những u lành có giới hạn rõ nhưng không có vỏ bao (thí dụ u cơ trơn thân tử cung) và những u lành có giới hạn không rõ cũng như không có vỏ bao (thí dụ u lành mạch máu).

U ác thường không có vỏ bao, giới hạn không rõ rệt do sự xâm nhập của tế bào ung thư vào mô lành lân cận; vì vậy u di động kém, khó bóc tách cắt bỏ trọn vẹn khối u (Hình 8B,D).



Hình 8: U sợi tuyến vú lành tính có vỏ bao, giới hạn rõ (A); carcinôm tuyến vú không có vỏ bao, giới hạn không rõ (mũi tên, B). U tuyến giáp dạng nang lành tính, có vỏ bao, mặt cắt đơn dạng (C); carcinôm tuyến giáp không có vỏ bao, giới hạn không rõ, mặt cắt không đồng nhất (D).

4. Mật độ:

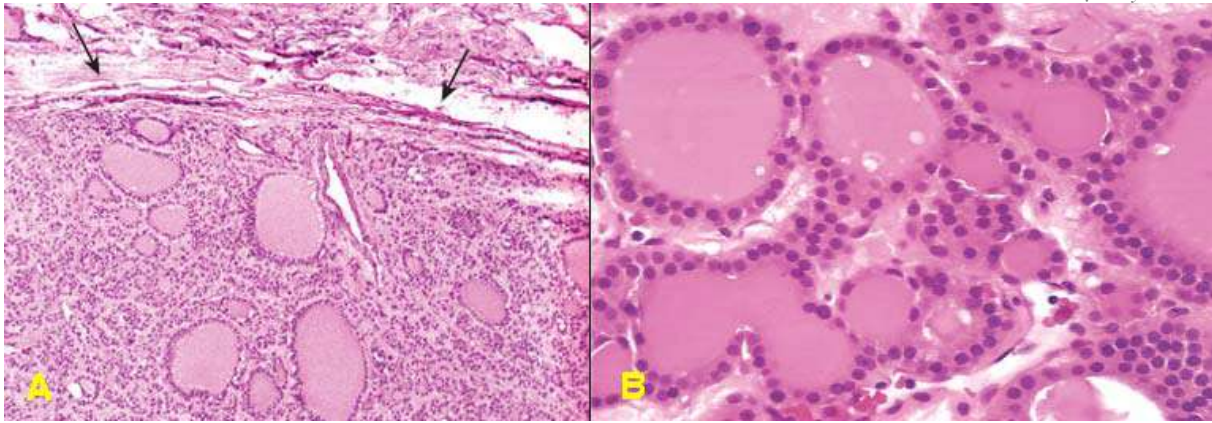
Thay đổi tùy theo loại u. U lành thường có mật độ chắc hơn mô xung quanh. Mật độ của u ác thường mềm bở (thí dụ ung thư tuyến vú dạng tủy, sarcom mỡ) nhưng cũng có khi rất cứng do hoạt động tạo sợi trong mô đệm u (thí dụ carcinôm ống tuyến vú thể xơ chai).

5. Mặt cắt:

Mặt cắt của u lành thường đồng nhất, đơn dạng (thí dụ u mỡ có màu vàng, u sợi tuyến vú có màu hồng) (Hình 8C); trái lại mặt cắt của u ác thường không đồng nhất, nhiều màu sắc do các hiện tượng hoại tử, xuất huyết trong khối u (tuy nhiên cũng có những u ác có mặt cắt rất đồng nhất như limphôm, seminôm) (Hình 8D).

B/ Vi thể:

1. **Cấu tạo vi thể của u lành** giống hệt như mô nguyên ủy bình thường; các tế bào u đạt đến độ biệt hoá hoàn toàn về cấu trúc và chức năng giống như tế bào bình thường. Thí dụ trong u tuyến giáp dạng nang lành tính (Hình 8C), tế bào u có cấu trúc giống tế bào nang giáp bình thường, hợp thành các túi tuyến có chứa chất keo giáp do tế bào u sản xuất. Do hoạt động tăng sinh trong khối u, có thể thấy một ít hình ảnh phân bào *nhưng không bao giờ có phân bào bất thường*. Tính chất lành tính của khối u còn được khẳng định bởi sự không tìm thấy hình ảnh xâm nhập vào mô xung quanh và di căn đến nơi khác của các tế bào u (Hình 9).

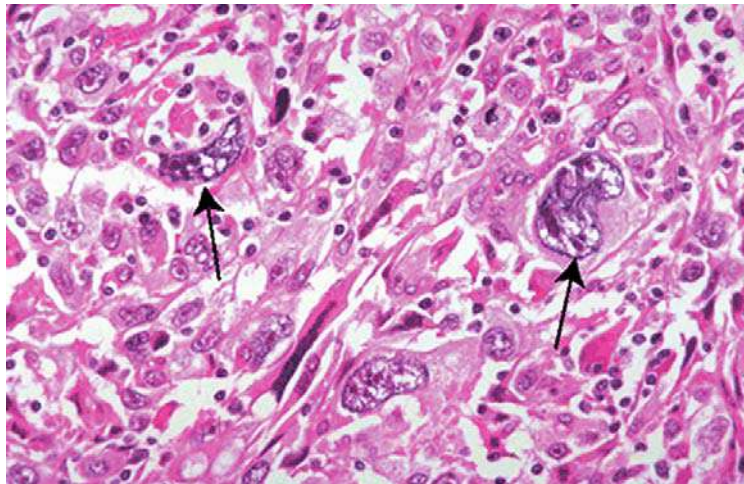


Hình 9: U tuyến tuyến giáp dạng nang lạnh tính có vỏ bao (mũi tên, A); tế bào u giống hệ tế bào nang giáp bình thường, hợp thành nang chứa chất keo (B).

2. **Cấu tạo vi thể của u ác** được đặc trưng bởi tình trạng suy giảm độ biệt hóa - từ ít đến nhiều hoặc mất biệt hoá hoàn toàn - về cấu trúc và chức năng của tế bào u, bởi sự xâm nhập của tế bào u vào mô lân cận.

a/ Đặc điểm hình thái tế bào u ác:

- Mật độ tế bào tăng, định hướng sắp xếp bị rối loạn; có sự đa dạng về kích thước của tế bào và nhân, có thể thấy những tế bào dị dạng, tế bào khổng lồ nhiều nhân (Hình 10).
- Nhân lớn, tăng sắc, chất nhiễm sắc thô, hạch nhân to, màng nhân không đồng đều; có thể xuất hiện những nhân quái và các thể vùi trong nhân.
- Tỷ lệ nhân/ bào tương tăng, có thể đạt đến 1/1 thay vì 1/4 đến 1/6 như ở tế bào bình thường (tương ứng với tình trạng đa bội thể trong nhân).



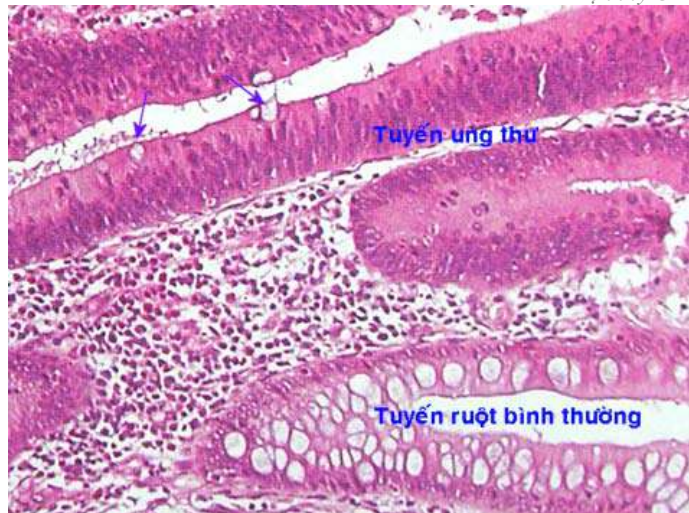
Hình 10: Trong u ác, có sự đa dạng về kích thước của tế bào và nhân; tế bào khổng lồ với nhân quái (mũi tên)

- Tỷ lệ phân bào tăng, phản ánh tốc độ tăng sinh cao của u ác; nhưng quan trọng hơn cả là có sự xuất hiện các hình ảnh phân bào bất thường như phân bào 3 cực hoặc 4 cực, phản ánh sự rối loạn về cấu trúc và số lượng của bộ nhiễm sắc thể của tế bào u. (hình 11)



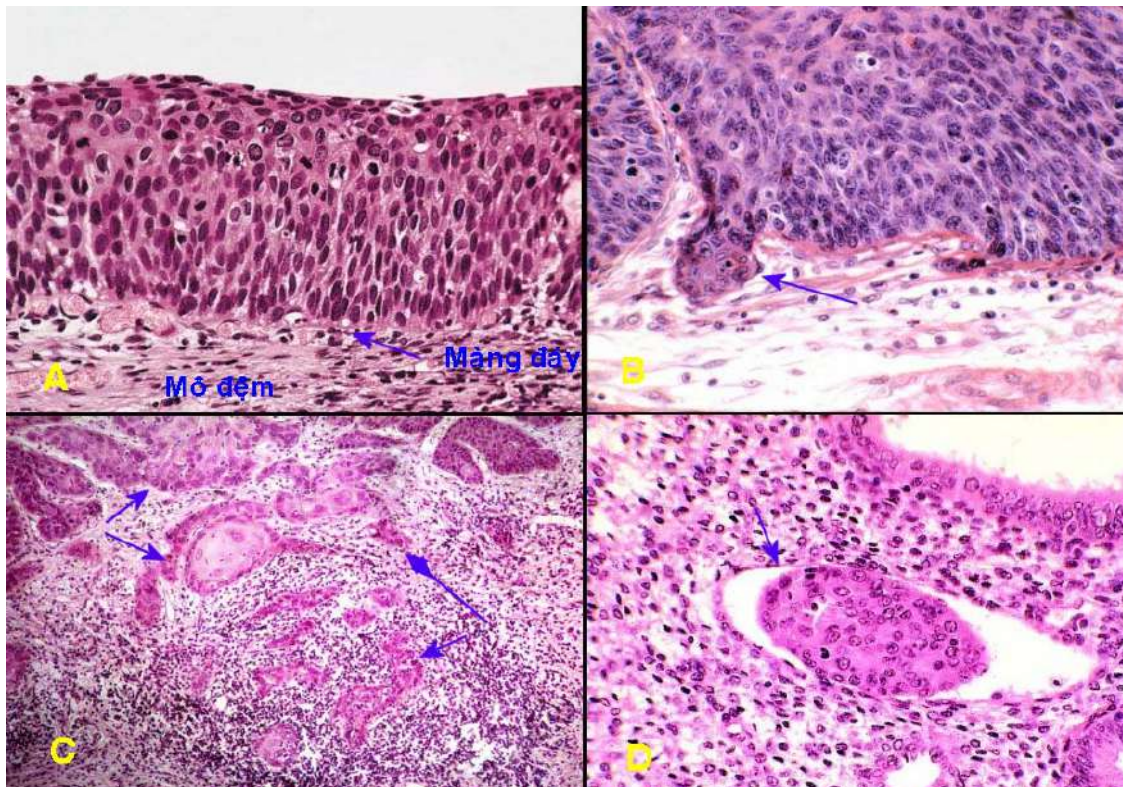
Hình 11 : Phân bào bình thường (A) và các phân bào bất thường (B,C,D,E)

- Bào tương có thể chứa các thể vùi tương ứng với các sản phẩm bình thường hoặc bất thường do tế bào u sản xuất. Thí dụ bào tương tế bào ung thư tuyến ruột già có thể chứa chất nhầy như tế bào biểu mô ruột bình thường (Hình 12); các tế bào melanôm ứ đầy sắc tố melanin trong bào tương (Hình 1B); bào tương tế bào gan ung thư có chứa protein phôi AFP (alpha feto protein) (Hình 17A).



Hình 12: Tế bào ung thư tuyến ruột già vẫn có thể chứa chất nhầy như tế bào của tuyến ruột bình thường.

b/ Sự xâm nhập vào mô lân cận: tính chất ác tính của khối u còn được biểu hiện qua sự xâm nhập của các tế bào u vào mô lân cận khiến ranh giới giữa khối u và mô lành xung quanh không còn rõ rệt. Thí dụ như sự xâm nhập của các đám tế bào ung thư vú vào trong mô mỡ và cân cơ bên dưới u. Đặc điểm này không thấy có ở những ung thư còn trong thời kỳ tiền xâm nhập, còn gọi là ung thư tại chỗ. Thí dụ trong ung thư tại chỗ ở cổ tử cung, các tế bào ung thư vẫn còn nằm trong lớp biểu mô bề mặt, chưa xâm nhập qua màng đáy (Hình 13A), sau một thời gian, tế bào ung thư sẽ phá vỡ màng đáy và xâm nhập vào mô đệm bên dưới, trong đó có các mạch máu và mạch bạch huyết (Hình 13B,C). Sự xâm nhập của tế bào ung thư vào trong các mạch máu và mạch bạch huyết trong khối u là điểm báo có thể đã có di căn xa (Hình 13D). Ngoài ra có thể thấy hiện tượng hoại tử xuất huyết trong khối u và trong mô lân cận.

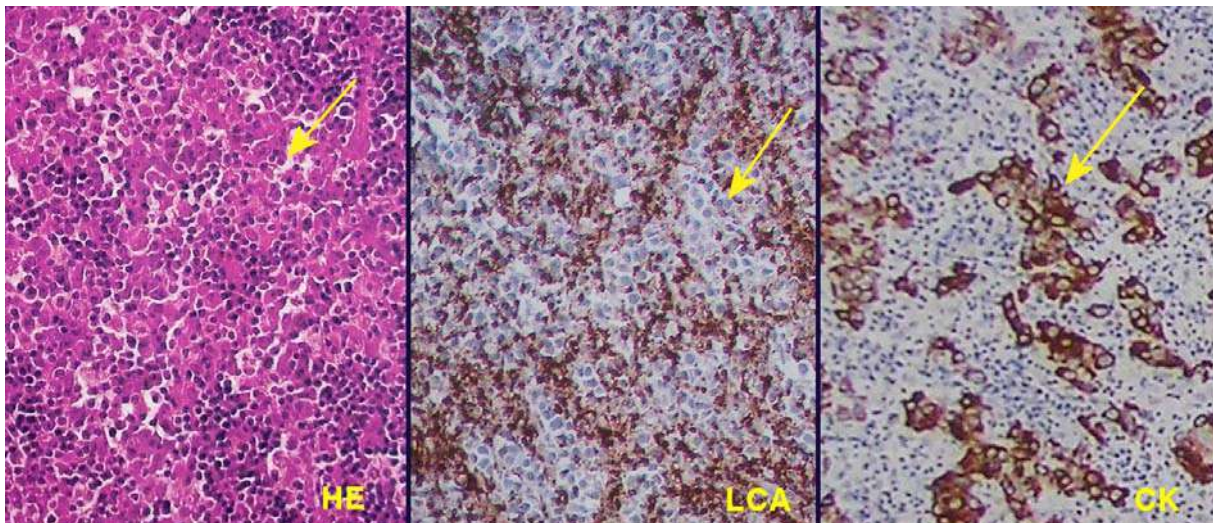


Hình 13: Carcinôm tại chỗ (A); Tế bào ung thư bắt đầu phá màng đáy chui xuống mô đệm (mũi tên B); các đám tế bào ung thư xâm nhập sâu xuống mô đệm (mũi tên, C); Một đám tế bào ung thư xâm nhập vào trong mạch bạch huyết của mô đệm (mũi tên, D)

c/ Độ biệt hoá và grad mô học:

Cấu trúc mô học của u ác bị đảo lộn không còn giống với mô nguyên ủy ở nhiều mức độ khác nhau. Tùy theo mức độ suy giảm biệt hóa, người ta phân biệt u ác thành 4 loại: Ung thư biệt hoá tốt, ung thư biệt hoá vừa, ung thư biệt hoá kém và ung thư không biệt hoá.

Trong loại ung thư biệt hoá tốt, cấu trúc của mô chủ u còn khá giống với mô nguyên ủy đến mức nhiều khi khó phân biệt với u lành; thí dụ khó phân biệt giữa ung thư tuyến giáp dạng nang với 1 u tuyến tuyến giáp dạng nang lành tính. Các tế bào ung thư biệt hoá tốt vẫn còn giữ được chức năng tương đối bình thường; thí dụ tế bào ung thư trong carcinôm tế bào gai biệt hoá tốt ở da vẫn sản xuất được keratin, tạo thành cầu sừng. Trái lại, trong các loại ung thư biệt hoá kém; cấu trúc của mô chủ có thể bị đảo lộn đến mức khó nhận ra mô nguyên ủy của ung thư. Thí dụ đôi khi khó phân biệt được 1 ung thư kém biệt hoá ở cổ tử cung là carcinôm tuyến hoặc carcinôm tế bào gai. Đối với ung thư không biệt hoá, thí dụ như carcinôm không biệt hóa vòm hầu, có khi không phân biệt nổi đó là carcinôm, sarcôm hoặc limphôm nếu không nhờ đến các kỹ thuật bổ sung như hóa mô miễn dịch hoặc kính hiển vi điện tử (Hình 14).

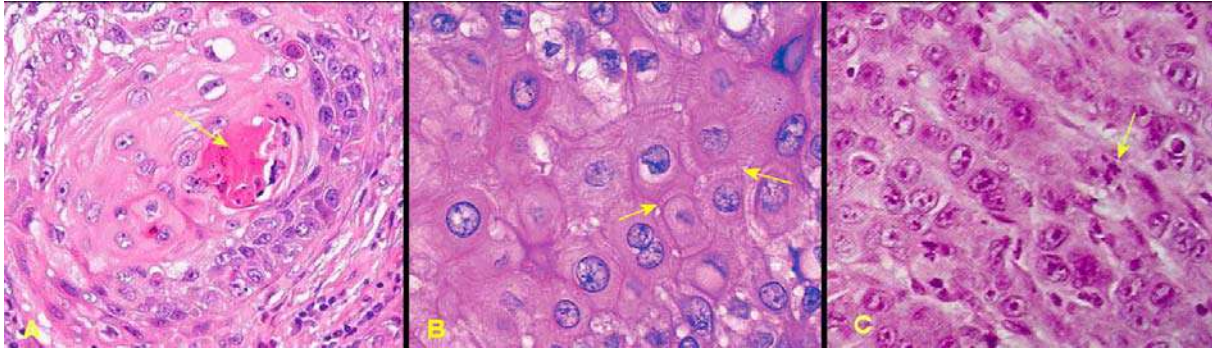


Hình 14: Carcinôm không biệt hóa vòm hầu: nhuộm HE thấy các đám tế bào nhân lớn dị dạng (mũi tên), không phân biệt chắc chắn là carcinôm hay limphôm. Nhuộm hóa mô miễn dịch thấy các đám tế bào này âm tính với LCA nhưng dương tính với cytokeratin; chứng tỏ đây là một carcinôm.

Các u ác tính được xếp loại grad mô học (Histologic grade) để đánh giá độ ác tính, u có grad mô học càng cao thì độ ác tính càng tăng. Có nhiều hệ thống grad mô học khác nhau như hệ thống 4 grad mô học (grad I, II, III, IV), hệ thống 3 grad (grad I, II, III) và hệ thống 2 grad (grad thấp và grad cao). Các tiêu chuẩn được dùng để phân grad cũng khác nhau tùy từng loại u và từng tác giả, gồm có các tiêu chuẩn về mật độ tế bào, độ biệt hóa tế bào u, mức độ đa dạng và dị dạng tế bào, chỉ số phân bào, mức độ hoại tử trong u...

Trên thực tế, hệ thống 3 grad được sử dụng nhiều nhất trong xếp loại grad mô học, dựa vào 2 tiêu chuẩn chính là độ biệt hóa của tế bào u và chỉ số phân bào trong khối u; thí dụ như cách xếp loại grad mô học của carcinôm tế bào gai theo tác giả Warren (Hình 15) :

Carcinôm tế bào gai	Grad I	Grad II	Grad III
Độ biệt hóa tế bào:	Tốt	Vừa	Kém
- Cấu sừng	+	-	-
- Cầu liên bào	+	+	-
- Bào tương ái toan	+	+	+
Chỉ số phân bào (Số phân bào/ VK 40)	1	2-4	>4



Hình 15: Carcinôm tế bào gai Grad I, có cầu sừng (mũi tên, A); Grad II không có cầu sừng nhưng có cầu liên bào (mũi tên, B); Grad III với tế bào u có bào tương ái toan, nhiều phân bào (mũi tên, C), nhưng không có cầu sừng và cầu liên bào..

Nói chung, việc xếp loại grad mô học ít nhiều mang tính chủ quan của người thầy thuốc giải phẫu bệnh, do đó vai trò của nó trong việc đánh giá tiên lượng bệnh thì không quan trọng bằng việc xếp giai đoạn ung thư .

Bảng sau đây tóm tắt các điểm khác biệt chính giữa u lành và u ác:

	U LÀNH TÍNH	U ÁC TÍNH
Tốc độ tăng trưởng u	chậm	nhanh
Biệt hoá tế bào u		
+ Cấu trúc	giống bình thường	thường ít giống
+ Chức năng	giống bình thường	mất hoặc thay đổi
Đại thể		
+ Giới hạn	rõ	không rõ
+ Vỏ bọc	có	không
+ Di động	tốt	kém / không
+ Mật độ	chắc	cứng / mềm bở
+ Mặt cắt	thường đồng nhất	không đồng nhất
Vi thể		
+ Cấu trúc mô chủ	Giống mô lành	Đảo lộn
+ Tế bào	bình thường	Đa dạng, dị dạng, tế bào khổng lồ
+ Nhân	bình thường	Đa dạng, to, tăng sắc, nhân quái, hạch nhân to
+ Tỷ lệ N/BT	bình thường	Cao
+ Tỷ lệ phân bào	thấp, phân bào bình thường	Cao, phân bào bất thường
Xâm nhập	Không	Có
Di căn	Không	Có
Đáp ứng với điều trị	không tái phát sau cắt bỏ	dễ tái phát, gây tử vong

IV. Quá trình phát triển tự nhiên của ung thư (natural history):

Trong hơn 200 loại ung thư đã được mô tả, có thể nói mỗi loại đều có 1 quá trình phát triển tự nhiên riêng biệt. Nhưng nhìn chung, quá trình nào cũng gồm có 4 bước nối tiếp nhau là: Sự chuyển dạng ác tính của một tế bào cơ thể, sự tăng trưởng của khối u, sự xâm nhập tại chỗ và sự di căn.

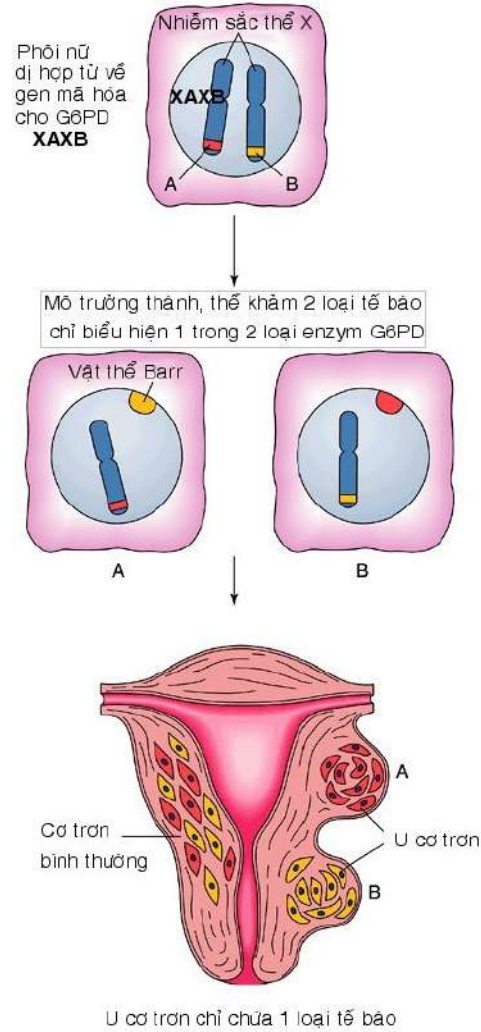
A/ Sự chuyển dạng ác tính:

Ung thư được khởi phát từ một tế bào cơ thể (còn gọi là tế bào soma) bị đột biến gen không gây chết do tác động của các yếu tố môi trường bên ngoài (hoá chất, bức xạ, virút) hoặc do tự phát, một số ít trường hợp do yếu tố di truyền. Kết quả tế bào soma này bị chuyển dạng, trở nên có khả năng tăng sinh quá mức và tự động, tạo thành 1 dòng tế bào u giống hệt nhau.

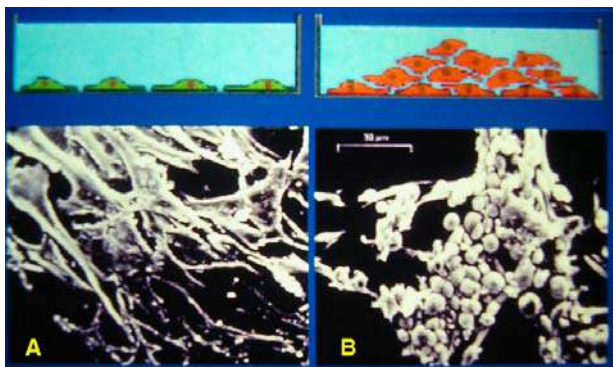
Tính chất đơn dòng của khối u đã được chứng minh qua nghiên cứu u xảy ra ở các phụ nữ dị hợp tử về gen mã hoá cho glucose-6-phosphat dehydrogenase (G6PD), là gen nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể X. Các phụ nữ này có kiểu gen là $X_A X_B$, mỗi nhiễm sắc thể X chứa gen mã hoá cho 1 isoenzym, A hoặc B, của G6PD. Ngay từ rất sớm trong thời kỳ phát triển phôi (giai đoạn phôi nang), ở mỗi tế bào phôi sẽ có hiện tượng bất hoạt ngẫu nhiên một trong 2 nhiễm sắc thể X (tạo thành vật thể giới tính Barr), cho nên cơ thể người phụ nữ nói trên thực chất là một thể khảm gồm 2 loại tế bào soma với tỉ lệ bằng nhau, mỗi loại chỉ biểu hiện 1 loại isoenzym của G6PD. Khi phụ nữ này bị u cơ trơn thân tử cung, người ta thấy các tế bào u chỉ có biểu hiện của 1 trong 2 loại isoenzym của G6PD, chứng tỏ tất cả tế bào của u này đều đã được tạo ra từ cùng 1 tế bào soma bị chuyển dạng ban đầu (Hình 16).

Tế bào cơ thể khi đã chuyển dạng ác tính thành tế bào ung thư sẽ có khả năng tăng sinh tự động, không còn phụ thuộc vào các yếu tố tăng trưởng (YTTT) như các tế bào bình thường nữa. Một trong các lý do là các thụ thể đối với YTTT trên bề mặt tế bào u đã bị thay đổi khiến nó có thể tự kích thích mà không cần đến YTTT hoặc bản thân tế bào u có thể tự sản xuất ra các YTTT cần thiết cho sự tăng sinh của chính mình (kích thích tự tiết - autocrine stimulation).

Trong môi trường nuôi cấy, tế bào bình thường chỉ có thể phân chia 1 số lần nhất định rồi trở nên già cỗi và chết, gọi là đã đạt đến giới hạn Hayflick; trái lại, tế bào u sẽ phân chia mãi mãi khi có đầy đủ chất dinh dưỡng, coi như đã trở nên bất tử. Ngày nay, ta biết giới hạn Hayflick tương ứng với sự thoái hoá phần đầu mút của nhiễm sắc thể (telomere) khi tế bào đã lão hoá sau một số lần phân chia nhất định; tế bào u bất tử vì có khả năng sản xuất ra enzym telomerase ức chế sự thoái hoá này.



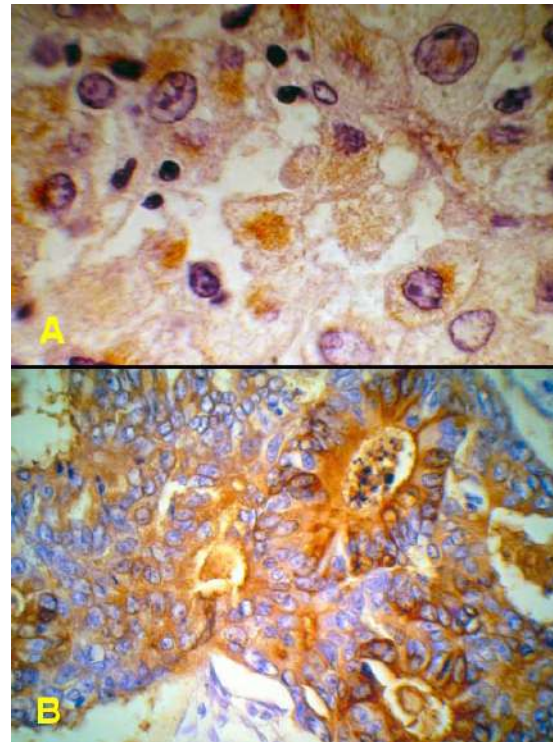
Hình 16: Tính chất đơn dòng của u



Hình 17: Tế bào bình thường (A) và tế bào ung thư (B), trong môi trường nuôi cấy

Cũng trong môi trường nuôi cấy, các tế bào bình thường chỉ có thể phân chia sau khi đã bám chắc được lên bề mặt của một giá đỡ và khi đã sinh sản thành một lớp thì ngừng lại, do có sự kiểm soát của cơ chế ức chế tiếp cận và cơ chế ức chế mật độ tế bào (Hình 17A). Sự tăng sinh của tế bào u thì không còn chịu sự kiểm soát này, vì vậy chúng có thể sinh sản chồng chất hỗn độn lên nhau mà chẳng cần bám lên 1 giá đỡ; hơn thế nữa, chúng còn có thể tách rời nhau một cách dễ dàng do có những thay đổi cấu trúc màng tế bào làm giảm độ kết dính. (Hình 17B)

Tế bào u có thể sản xuất ra các chất giống như ở tế bào nguyên ủy; thí dụ tế bào ung thư của carcinôm tế bào gai ở da có thể sản xuất ra chất keratin. Một số loại tế bào u lại có thể sản xuất ra những chất không thấy có ở tế bào nguyên ủy hoặc chỉ có ở tế bào nguyên ủy trong thời kỳ phôi thai; thí dụ tế bào u của ung thư phổi loại tế bào nhỏ có thể sản xuất ra ACTH, ADH, serotonin; tế bào ung thư gan sản xuất ra alpha fetoprotein AFP; tế bào ung thư ruột sản xuất ra kháng nguyên carcinôm phôi CEA (carcinoembryonic antigen). Sự sản xuất nghịch thường này được giải thích là do hiện tượng giải ức chế các gen (gene derepression) mã hoá cho các protein nói trên, vốn đã bị đóng lại trong quá trình tăng trưởng và biệt hóa của tế bào (Hình 18).



Hình 18: Tế bào ung thư gan sản xuất AFP, tế bào ung thư ruột sản xuất CEA (nhuộm mầu nâu bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch)

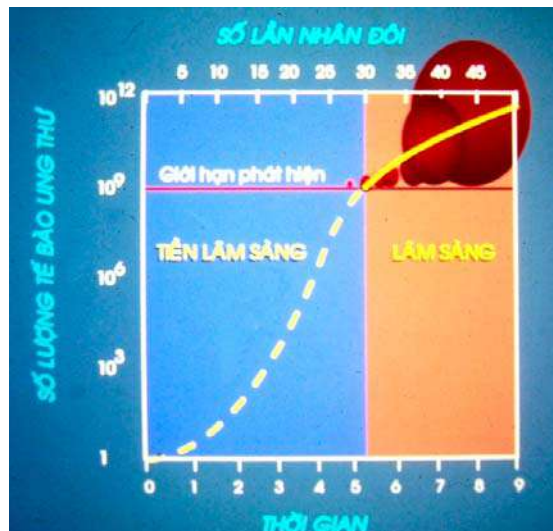
Tóm lại, tế bào cơ thể một khi đã chuyển dạng ác tính sẽ có khả năng tăng sinh quá mức và tự động, thoát khỏi sự kiểm soát của mọi cơ chế điều hòa tăng trưởng trong cơ thể.

B/ Sự tăng trưởng của khối u:

1. Tốc độ tăng trưởng:

Tốc độ tăng trưởng của khối u được biểu thị bằng thời gian nhân đôi (TGND), là thời gian cần thiết để số lượng tế bào u tăng gấp đôi.

Vì tất cả tế bào trong u đều là con cháu của một tế bào cơ thể chuyển dạng ban đầu (đường kính khoảng 10 μ m, nên cần phải qua 30 lần nhân đôi để từ tế bào ban đầu này tạo thành 1 tỷ tế bào, tương ứng với 1 u có đường kính 1cm, nặng 1 gram; là giới hạn nhỏ nhất có thể phát hiện được qua thăm khám lâm sàng. Từ khối u nhỏ này, chỉ cần thêm 10 lần nhân đôi nữa là có thể đạt đến trọng lượng 1kg, chứa 1000 tỷ tế bào; là giới hạn lớn nhất mà cơ thể chấp nhận được. (Hình 19)



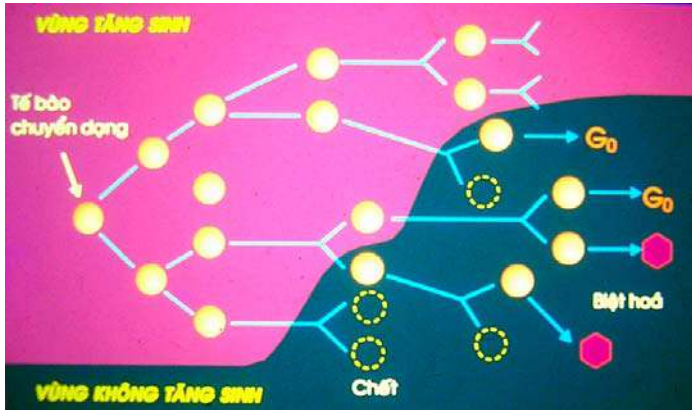
Hình 19: Tốc độ tăng trưởng của khối u

Thời gian tăng sinh từ tế bào chuyển dạng đầu tiên đến 1 khối u phát hiện được trên lâm sàng được gọi là **thời kỳ tiền lâm sàng**; nếu mỗi TGND là 3 ngày (bằng với chu kỳ tế bào bình thường) thì thời kỳ này chỉ kéo dài có 3 tháng. Tất nhiên tính toán trên chỉ đúng khi tất cả các tế bào u đều cùng hoạt động tăng sinh và không có tế bào nào thất thoát khỏi khối u;

nhưng 1 điều chắc chắn đúng và đáng buồn là khi phát hiện được u trên lâm sàng thì nó đã tiến được khá xa trên con đường phát triển tự nhiên của mình.

Trên thực tế, thời kỳ tiền lâm sàng thay đổi rất khác nhau tùy loại ung thư, khoảng 3 tháng đối với ung thư có độ ác tính cao như limphôm Burkitt (TGND= 3 ngày), 17 tháng đối với sarcom Ewing (TGND= 17 ngày) hoặc hàng chục năm đối với carcinôm tuyến đại tràng (TGND= 600 ngày). Nói chung, thời kỳ tiền lâm sàng trung bình của đa số các loại ung thư của người được ước lượng vào khoảng 2 năm.

Sự khác nhau về tốc độ tăng trưởng (tức TGND) giữa các loại u là do khác biệt về **phân số tăng trưởng** và **mối cân bằng** giữa số lượng tế bào u mới được sản sinh so với số lượng tế bào bị chết hoặc thất thoát khỏi khối u.



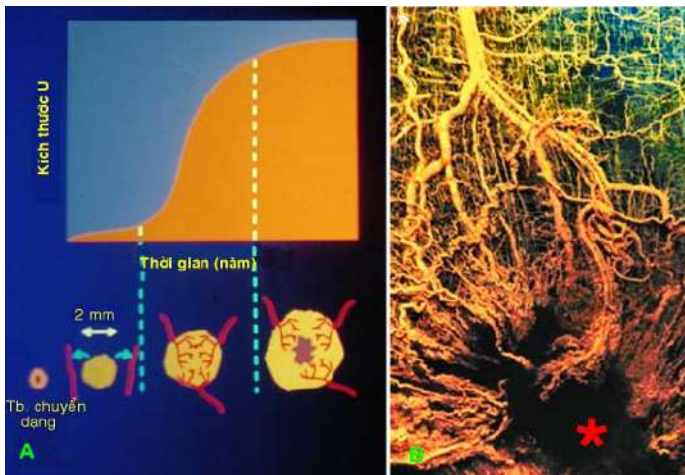
Hình 20: Phân số tăng trưởng

Phân số tăng trưởng là tỷ lệ tế bào đang hoạt động tăng sinh trong khối u. Nghiên cứu cho thấy phân số này chỉ cao trong giai đoạn đầu của quá trình tăng trưởng u, nghĩa là hầu hết các tế bào u đều hoạt động tăng sinh; nhưng sau đó phân số tăng trưởng sẽ giảm dần vì càng lúc càng có nhiều tế bào u được biệt hoá không còn khả năng phân chia hoặc tế bào dừng lại nghỉ ngơi ở giai đoạn G0 hoặc G1. Vì vậy, vào thời điểm được phát hiện trên lâm sàng; phân số tăng trưởng của đa số ung thư thường không vượt quá 20%. (Hình 20).

Mặt khác, có những tế bào u bị thất thoát hoặc chết do thiếu nguồn dinh dưỡng, có thể làm thay đổi mối cân bằng giữa số lượng tế bào mới sinh ra trên số lượng tế bào mất đi. Các loại ung thư như limphôm, ung thư phổi loại tế bào nhỏ có phân số tăng trưởng cao (khoảng 30%), số lượng tế bào mới sinh vượt trội số tế bào chết nên sẽ có tốc độ phát triển nhanh. Trái lại, các ung thư vú, ung thư ruột già có phân số tăng trưởng thấp (khoảng 2-8%), số lượng tế bào mới sinh chỉ hơi trội hơn số tế bào chết nên tốc độ phát triển sẽ chậm hơn.

2. Sự tăng sinh mạch máu trong khối u:

Sự tăng trưởng khối u phụ thuộc rất nhiều vào nguồn dinh dưỡng do mạch máu đưa tới; không có phân bố mạch máu, khối u không thể có đường kính vượt quá 1-2 mm (tương ứng với giới hạn khuếch tán của oxy và chất dinh dưỡng từ mạch máu ra xung quanh).



Hình 21: Sự tăng sinh mạch máu trong khối u (A);
Nhiều mạch máu tăng sinh đi vào khối u (*) (B)

Chính vì vậy, bản thân tế bào u thường có khả năng tiết ra nhiều yếu tố tạo mạch khác nhau như yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi FGF (Fibroblast growth factor), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu VEGF (vascular endothelial growth factor); để kích thích sự tăng sinh mạch máu trong khối u (Hình 21).

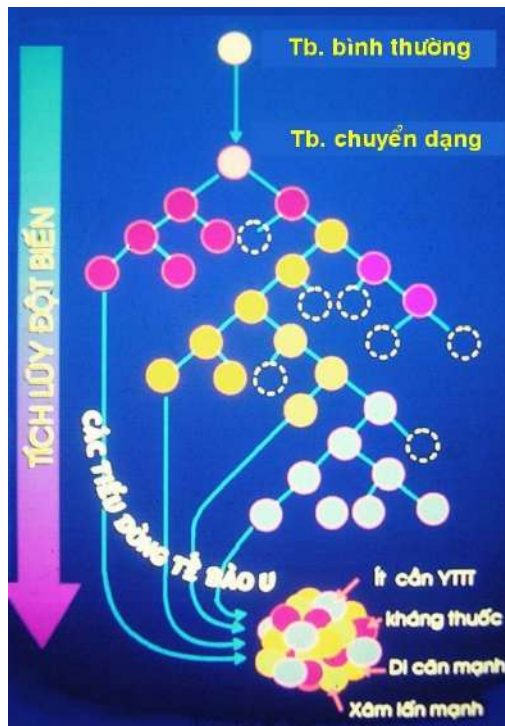
Sự tăng sinh mạch máu có 1 tác động kép đối với sự tăng trưởng khối u:

- Mạch máu tăng sinh cung cấp oxy và chất dinh dưỡng cần thiết cho hoạt động tăng sinh của u.
- Tế bào nội mô của mạch

máu mới thành lập, lại tiếp tục tiết ra các yếu tố tăng trưởng kích thích sự tăng trưởng khối u.

Mặt khác, sự tăng sinh mạch máu trong khối u càng làm tăng khả năng di căn xa đối với 1 số loại ung thư như melanôm ác, ung thư vú, ung thư phổi.

3. Sự đa dạng hoá tế bào u:



Hình 22: Sự đa dạng hóa tế bào u.

Thực tế cho thấy có nhiều ung thư trở nên ác tính hơn sau một thời gian tiến triển. Hiện tượng này được giải thích là do tính không ổn định về mặt di truyền của các tế bào u khiến chúng dễ bị thêm nhiều đột biến mới một cách tự phát trong quá trình tăng sinh. Các đột biến mới này có loại gây chết tế bào u nhưng cũng có loại làm tế bào u có khả năng sống sót cao hơn hoặc trở nên ác tính hơn. Như vậy quá trình tăng trưởng u cũng là quá trình tích lũy và chọn lọc đột biến; làm xuất hiện thêm nhiều tiểu dòng tế bào u khác nhau với những thuộc tính sinh học mới như khả năng kháng thuốc cao, ít cần yếu tố tăng trưởng hơn, khả năng xâm lấn và di căn mạnh hơn (Hình 22).

Tóm lại, u khởi đầu có tính đơn dòng nhưng khi được phát hiện trên lâm sàng thì có thể nói nó đã được cấu tạo bởi những thành phần tế bào rất đa dạng về mặt sinh học.

C/ Sự xâm nhập tại chỗ (local invasion)

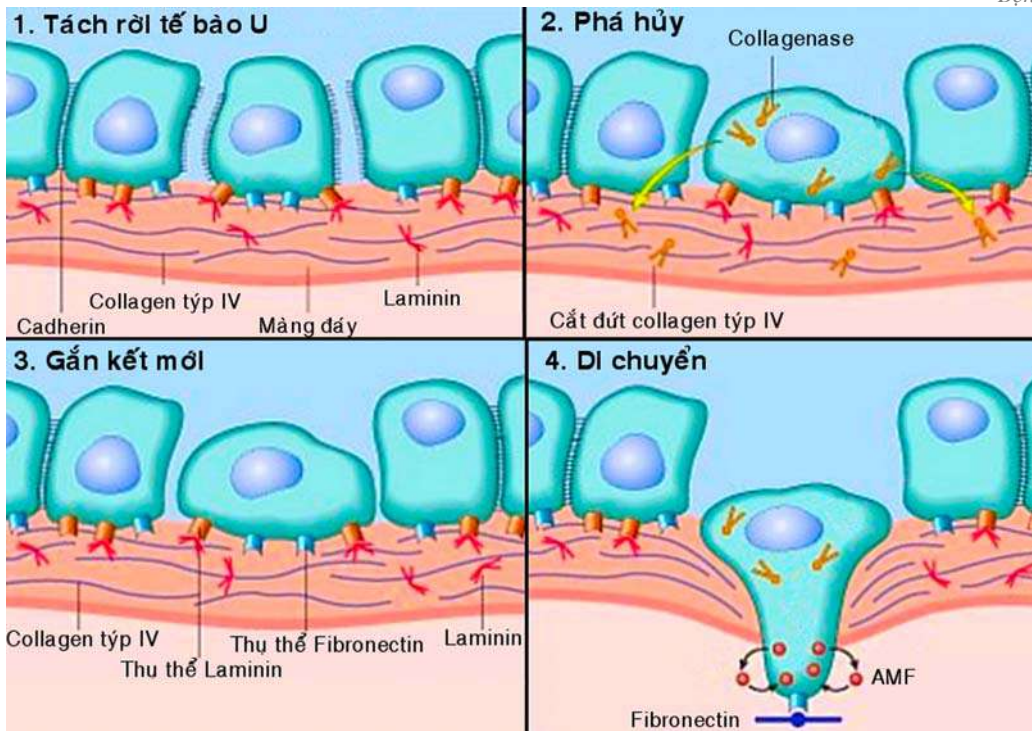
Khả năng xâm nhập tại chỗ và di căn xa là 2 đặc trưng riêng biệt của ung thư, không bao giờ thấy ở u lành.

Ung thư thường phát triển tại chỗ trong 1 thời gian khá lâu nhưng khó phát hiện vì u còn quá nhỏ, chưa xâm lấn phá hủy mô lân cận; nói cách khác, ung thư còn trong thời kỳ tiền lâm sàng. Thí dụ trong carcinôm tế bào gai cổ tử cung, các tế bào ung thư có thể còn giới hạn trong lớp biểu mô chưa xâm nhập qua màng đáy trong hàng chục năm mà không gây ra triệu chứng gì đáng kể; giai đoạn này được gọi là carcinôm tại chỗ. Khi có biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng thì ung thư thường đã tiến triển qua giai đoạn xâm nhập và di căn (Hình 13). Hiện nay người ta nhấn mạnh nhiều đến các chương trình tầm soát nhằm phát hiện sớm ung thư ngay trong thời kỳ tiền lâm sàng, để tăng khả năng chữa khỏi và giảm thiểu tỉ lệ tử vong do ung thư đã bước vào giai đoạn xâm nhập và di căn.

Ung thư được xác định đã tiến triển qua giai đoạn xâm nhập khi nó không còn giới hạn trong mô nguyên ủy và bắt đầu xâm nhập vào mô lành lân cận. Hậu quả của sự xâm nhập rất khác nhau tùy theo loại mô học và vị trí của ung thư, có khi rất nặng nề đe dọa đến tính mạng bệnh nhân. Thí dụ:

- Ung thư cổ tử cung xâm nhập vào âm đạo và chu cung, gây tắc nghẽn niệu quản.
- Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập gây lở loét da vú, tụt núm vú.
- Carcinôm tuyến tụy xâm nhập vào đám rối thần kinh giao cảm thân tạng (celiac plexus) gây đau bụng dữ dội.

Giải thích về cơ chế của hiện tượng xâm nhập đối với các loại carcinôm; chúng ta biết trong cơ thể bình thường, các cấu trúc mô được phân cách nhau bằng chất nền ngoại bào gồm có 2 thành phần là màng đáy và mô liên kết kẽ. Vì vậy để tiến triển từ giai đoạn ung thư tại chỗ sang giai đoạn xâm nhập, các tế bào u phải thực hiện 4 bước sau (Hình 23):



Hình 23: Cơ chế của hiện tượng xâm nhập

1. **Sự tách rời các tế bào u:** các tế bào biểu mô bình thường được liên kết với nhau chặt chẽ nhờ vào các thể liên kết tế bào (desmosome) và các phân tử kết dính có trên bề mặt (thí dụ như E-cadherin). Ở các tế bào ung thư, có sự thay đổi cấu trúc màng làm mất đi các phân tử kết dính khiến chúng dễ bong rời nhau hơn.

2. **Phá hủy chất nền ngoại bào:** tế bào ung thư chế tiết ra các enzym metalloproteinase (gelatinase, collagenase, stromelysin) cắt đứt các sợi collagen tít IV và laminin, làm phân hủy màng đáy, tạo ra các “lỗ thủng”.

3. **Gắn kết mới:** các sợi collagen tít IV và laminin bị cắt đứt ở bước 2 sẽ để lộ ra các vị trí gắn kết mới tương ứng với các thụ thể có trên bề mặt tế bào ung thư. Các mối gắn kết mới này sẽ thúc đẩy tế bào ung thư di chuyển.

4. **Di chuyển trong chất nền ngoại bào:** tế bào ung thư chui qua “lỗ thủng” trên màng đáy đi vào mô liên kết kẽ. Tại đây, tế bào ung thư lại tiếp tục hoạt động gắn kết (thí dụ với fibronectin), phân hủy các thành phần của chất nền ngoại bào và di chuyển. Sự di chuyển của các tế bào ung thư có thể được kích thích bởi chính các chất do chúng tiết ra, thí dụ như các yếu tố di chuyển tự tiết AMF (autocrine motility factor) mà tế bào ung thư có thụ thể tương ứng.

D/ Sự di căn

Di căn là thuật ngữ dùng để mô tả sự hình thành những ổ ung thư thứ phát nằm cách xa khối ung thư nguyên phát, do sự phát tán các tế bào u từ khối ung thư nguyên phát. Cấu tạo vi thể của u thứ phát phần lớn đều giống với u nguyên phát. Khoảng 30 - 50% bệnh nhân ung thư khi được phát hiện thì đã có biểu hiện di căn rõ rệt.

Mọi loại ung thư đều có thể cho di căn nhưng khả năng di căn của chúng không đồng đều nhau. Thí dụ carcinôm tế bào đáy của da hiếm khi cho di căn xa trong khi sarcôm xương thì lại cho di căn xa rất sớm.

Các ung thư có thể cho di căn theo 3 đường sau:

1. Đường mạch bạch huyết :

Tế bào ung thư xâm nhập vào mạch bạch huyết đi đến các hạch. Đây là đường di căn trước tiên thường thấy đối với các carcinôm; trong khi đó sarcôm lại rất hiếm khi cho di căn theo đường bạch huyết. Kiểu phân bố các hạch di căn của mỗi loại ung thư thay đổi tùy theo vị trí của khối u nguyên phát và hệ thống dẫn lưu mạch bạch huyết tự nhiên tại đó. Thí dụ: Carcinôm

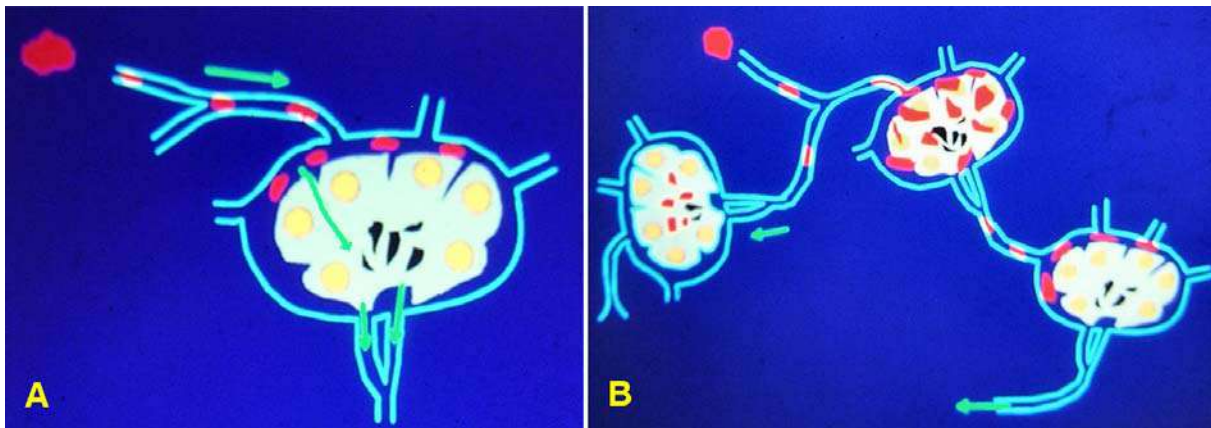
ống tuyến vú ở vị trí 1/4 trên ngoài vú thường cho di căn trước tiên đến hạch nách cùng bên (Hình 24A). Ung thư cổ tử cung cho di căn đến hạch chậu. Ung thư dương vật cho di căn đến hạch bẹn. Ung thư phổi cho di căn đến các hạch cạnh phế quản, rồi đến hạch rốn phổi và hạch trung thất.

Sự hình thành các ổ ung thư thứ phát trong hạch làm các hạch sưng to, cứng, dính nhau thành khối. Về mặt vi thể, các ổ ung thư thứ phát có cấu tạo tương tự u nguyên phát, được hình thành trước tiên trong xoang dưới vỏ, sau đó sẽ xâm lấn sâu vào trong và cuối cùng có thể phá hủy toàn bộ nhu mô hạch (Hình 24B).



Hình 24: Carcinôm ống tuyến vú di căn hạch nách cùng bên (A); các ổ ung thư thứ phát được thấy trước tiên ở xoang dưới vỏ của hạch (B).

Có những trường hợp đặc biệt gọi là **di căn cách quãng** (skip metastases), các tế bào ung thư không tạo ra ổ thứ phát trong hạch đầu tiên mà chúng đến, nhưng tiếp tục di chuyển theo dòng bạch huyết để tạo ổ thứ phát trong những hạch tiếp sau đó. Cũng có những trường hợp gọi là **di căn ngược**, tế bào ung thư từ ổ thứ phát trong 1 hạch đã bị di căn sẽ di chuyển ngược dòng bạch huyết để tạo ra 1 ổ thứ phát khác trong hạch ở phía trước (Hình 25). Sau cùng, tế bào ung thư có thể vượt qua tất cả hệ thống bạch huyết, theo ống ngực đổ vào hệ tuần hoàn để tạo ra ổ ung thư thứ phát theo đường máu.

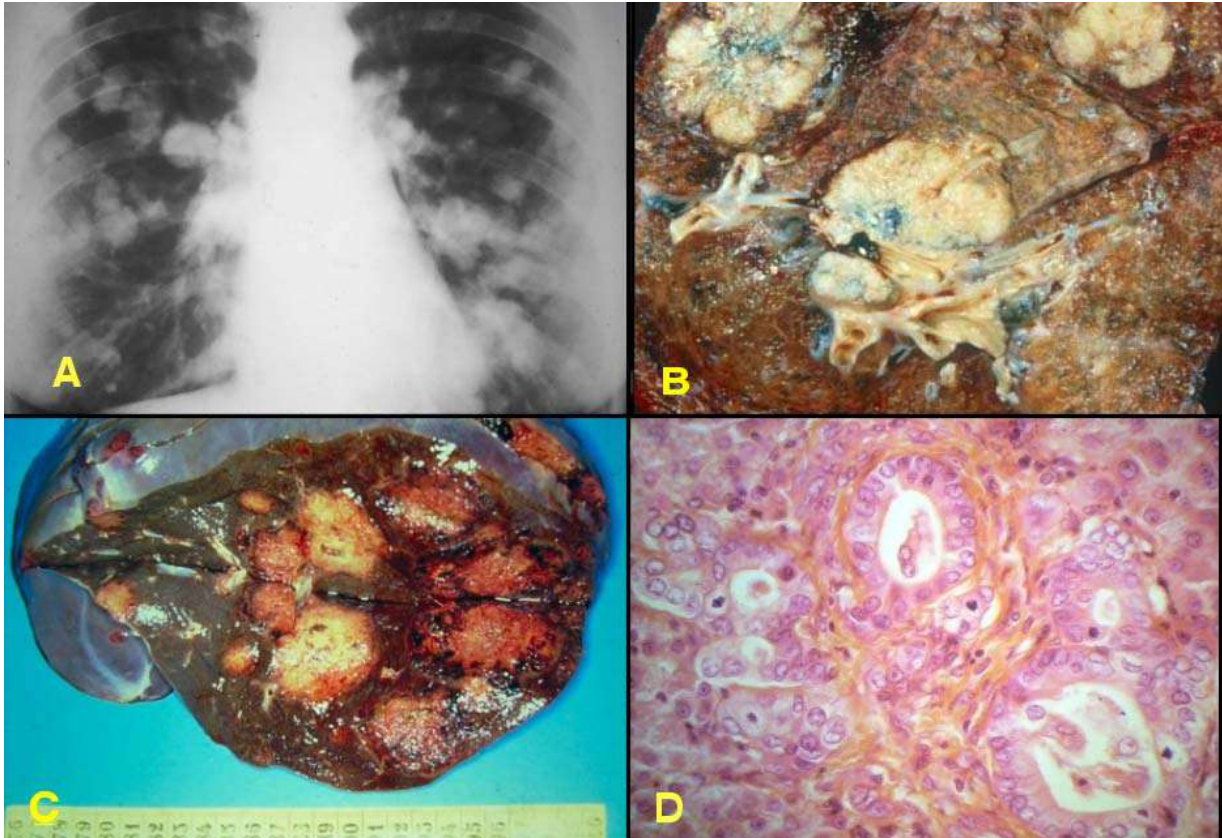


Hình 25: Tế bào ung thư di căn đến hạch theo đường bạch huyết (A); đôi khi di căn ngược dòng (B).

2. Đường máu:

Là đường di căn trước tiên thường gặp ở các sarcôm; tuy nhiên các carcinôm rất cuộc cũng cho di căn theo đường máu nhờ vào những thông nối tự nhiên giữa hệ thống mạch bạch huyết và hệ thống mạch máu, hoặc do bản thân tế bào ung thư trực tiếp xâm nhập vào mạch máu (trong một vài trường hợp, di căn theo đường máu của carcinôm có khi còn được thấy trước cả di căn hạch). Tế bào ung thư xâm nhập phá hủy thành các tĩnh mạch (động mạch ít bị hơn do có thành dày), chui vào dòng máu phát tán đi khắp nơi trong cơ thể. Các ổ ung thư thứ phát do di căn theo đường máu thường thấy nhất ở gan và phổi; bởi vì gan là nơi tiếp nhận máu của toàn bộ hệ tĩnh mạch của còn phổi là nơi tiếp nhận máu của hệ tĩnh mạch chủ (Hình 26). Các ổ

ung thư nguyên phát nằm gần cột sống (ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến tiền liệt) thường cho di căn theo mạng tĩnh mạch cạnh sống, tạo ra các ổ thứ phát tại các xương đốt sống. Như vậy ít nhiều cũng có thể dự đoán được kiểu phân bố giải phẫu học của các ung thư thứ phát trong cơ thể, dựa vào vị trí của ung thư nguyên phát và sự dẫn lưu tĩnh mạch tại đó. Tuy nhiên nếu chỉ đơn giản như thế thì khó mà giải thích được kiểu di căn xa của nhiều loại ung thư; thí dụ như ung thư phổi thường cho di căn đến tuyến thượng thận và não; ung thư vú hay cho di căn đến xương, ung thư tuyến giáp lại hay cho di căn đến da và mô mềm. Ngược lại cũng có những mô-cơ quan hầu như không bao giờ bị di căn như cơ vân, cơ tim, lách. Có thể đã có một cơ chế **chọn lọc - hướng cơ quan** khác nhau tùy từng loại ung thư trong việc hình thành các ổ ung thư thứ phát do di căn theo đường máu.



Hình 26: Hình ảnh “ Thả bong bóng” trong di căn phổi (A); đại thể mô phổi chứa nhiều ổ ung thư di căn (B); di căn gan đa ổ (C); vi thể cho thấy các đám tuyến ung thư di căn vào mô gan (D).

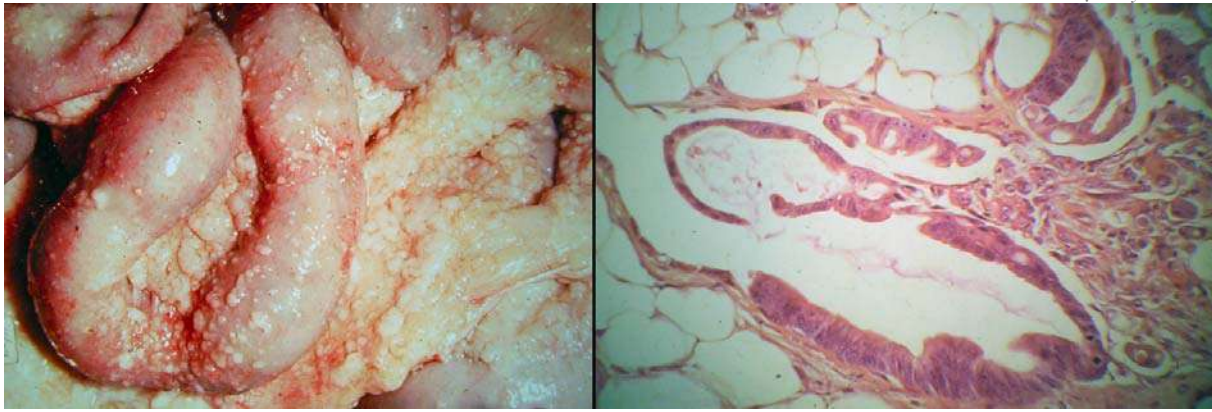
Cũng cần nhấn mạnh là không phải mọi tế bào ung thư sau khi lọt vào dòng máu đều tạo ra được các ổ ung thư thứ phát. Nghiên cứu trên chuột cho thấy mặc dù mỗi ngày có hàng triệu tế bào từ khối ung thư nguyên phát lọt vào dòng máu nhưng chỉ có vài ổ ung thư thứ phát được hình thành. Người ta ước lượng có không quá 1/1000 số tế bào ung thư lọt vào dòng máu là có khả năng tạo ra được ổ ung thư thứ phát.

3. Đường ống tự nhiên:

Các ung thư có thể mượn đường ống tự nhiên như khoang màng bụng, khoang màng phổi; để di căn đến các nơi khác trong cơ thể. Thí dụ:

- Carcinôm tuyến đại tràng có thể xâm nhập qua thành ruột, tạo ra các ổ thứ phát trong khoang màng bụng cách xa vị trí nguyên phát.
- Ung thư phổi xâm nhập qua màng phổi, tạo ra các ổ thứ phát trong khoang màng phổi.
- Ung thư buồng trứng gieo rắc vào trong khoang màng bụng, tạo các ổ thứ phát tại mạc nối, mạc treo ruột (Hình 27).
- Ung thư não mượn đường não thất đến màng não.

Ngoài ra, người ta còn đề cập đến 1 con đường di căn nhân tạo, xảy ra do sự gieo rắc các tế bào ung thư dính vào dao mổ, găng tay trong khi mổ.



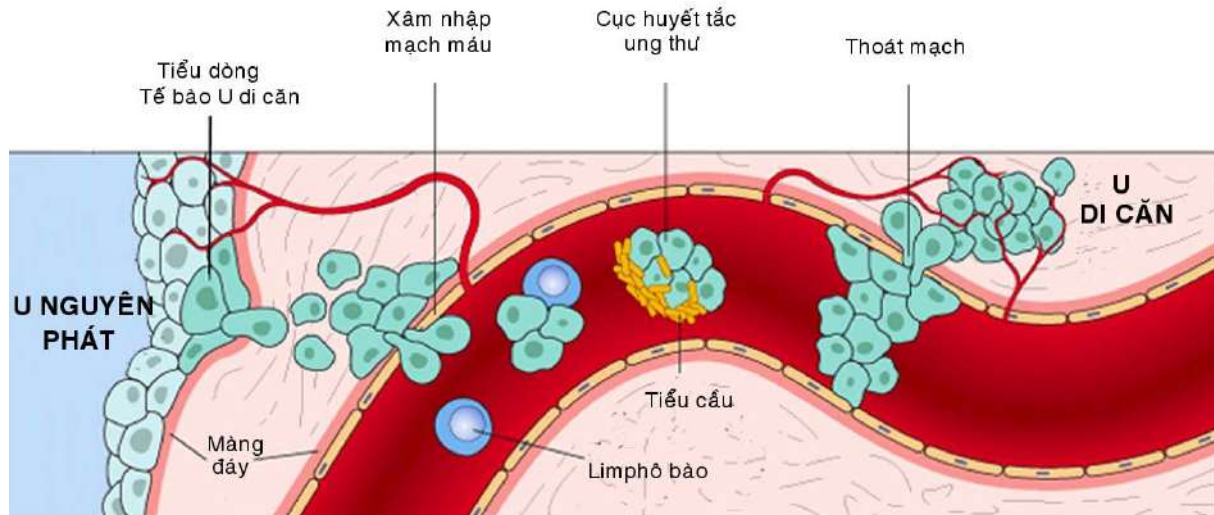
Hình 27: Đại thể và vi thể của ung thư buồng trứng di căn mạc nối theo đường khoang màng bụng

4. Ung thư di căn không rõ ổ nguyên phát:

Khoảng 4% bệnh nhân ung thư chỉ có biểu hiện di căn mà ổ nguyên phát thì không thấy rõ. Tiên lượng các trường hợp chỉ cho di căn hạch thì tốt hơn so với trường hợp có di căn nơi khác, nhưng cũng chỉ 1/4 trong số này là có đáp ứng với điều trị. Những trường hợp di căn không rõ ổ nguyên phát gây khó khăn cho cả thầy thuốc lẫn bệnh nhân vì phải làm nhiều xét nghiệm để tìm ổ nguyên phát. Bảng dưới đây gợi ý vị trí ung thư nguyên phát cần tìm tương ứng với các biểu hiện di căn khác nhau:

Biểu hiện di căn	Vị trí ung thư nguyên phát có thể gặp
Hạch bạch huyết: <i>Cổ trên và giữa</i> <i>Cổ dưới và trên đòn</i> <i>Bên phải</i> <i>Bên trái</i> <i>Nách</i> <i>Bẹn</i>	Vùng đầu cổ Phổi, vú Đường tiêu hoá, phổi, vú Vú, chi trên, dạ dày Chi dưới, âm hộ, hậu môn-trực tràng, bàng quang, tuyến tiền liệt
Da <i>Chi trên</i> <i>Bụng, chi dưới</i> <i>Rốn</i>	Phổi, vú, thận, buồng trứng, mêlanôm Thận Đại tràng, bàng quang Dạ dày, tuyến tụy, đại tràng
Não	Phổi, vú, mêlanôm
Phổi	Phổi, vú, tiêu hoá, sinh dục
Màng phổi	Phổi, vú, dạ dày, tuyến tụy, gan
Màng tim	Phổi, vú, limphôm, mêlanôm
Gan	Tuyến tụy, dạ dày, đại tràng, phổi, vú
Cổ tử cung	Buồng trứng, tuyến tụy, dạ dày, đại tràng
Tủy xương	Vú, phổi, tuyến tiền liệt, tuyến giáp
Xương Tổn thương tiêu xương Tổn thương tạo xương Hỗn hợp	Đa u tủy, vú, phổi, tuyến giáp Tuyến tiền liệt, sarcôm, carcinoid, bệnh Hodgkin, phổi Vú
Chèn ép tủy sống <i>Vùng ngực</i> <i>Vùng bụng</i>	Phổi, vú, tuyến tiền liệt, thận, tiêu hoá, sarcôm, limphôm, đa u tủy Vú, phổi Limphôm, tuyến tiền liệt
Viêm tắc tĩnh mạch di chuyển	Tuyến tụy, phổi, tiêu hoá

Cơ chế của hiện tượng di căn theo đường bạch huyết hoặc đường máu thì cũng tương tự như hiện tượng xâm nhập. Các tế bào ung thư di chuyển trong chất nền ngoại bào phải đến gắn kết vào màng đáy bao quanh các tĩnh mạch và mạch bạch huyết rồi phá hủy nó để chui vào lòng mạch. Trong lòng mạch, đại đa số các tế bào ung thư di chuyển riêng rẽ nhưng cũng có thể kết dính với các tiểu cầu và bạch cầu tạo thành một cục huyết tắc ung thư. Khi di chuyển đến vùng thích hợp, tế bào ung thư kết dính lên tế bào nội mô, phá hủy màng đáy, chui ra khỏi lòng mạch và tăng sinh thành một khối u thứ phát (Hình 28).



Hình 28: Cơ chế của hiện tượng di căn

V. Dịch tễ học ung thư (cancer epidemiology):

Là môn học nghiên cứu về sự phân bố ung thư trong 1 quần thể dân cư và những yếu tố có liên quan như tuổi tác, nghề nghiệp, chủng tộc, văn hoá, tập quán...

Nghiên cứu dịch tễ ung thư cung cấp những thông tin rất giá trị, góp phần làm sáng tỏ nguyên nhân sinh ung, thí dụ như qua điều tra dịch tễ học có thể chứng minh mối liên hệ nhân quả giữa thói quen hút thuốc lá và ung thư phổi, xuất độ ung thư phổi gia tăng tỉ lệ thuận với số điếu thuốc hút mỗi ngày.

Sau đây là 1 số yếu tố thường được khảo sát trong các nghiên cứu dịch tễ học ung thư.

1. Xuất độ ung thư:

Là số trường hợp ung thư mới xuất hiện trong quần thể dân cư hàng năm, tính trên 100.000 dân.

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), năm 2002 ước tính trên toàn thế giới có khoảng 11 triệu trường hợp ung thư mới và gần 7 triệu trường hợp tử vong do ung thư; dự đoán đến 2020 mỗi năm sẽ có 16 triệu trường hợp ung thư mới và 10 triệu trường hợp tử vong.

Ở Mỹ, xuất độ ung thư là vào khoảng 389 trường hợp/ 100.000 dân/ năm; ước lượng trong năm 2008 có 1.437.800 triệu trường hợp ung thư mới và 565.650 trường hợp tử vong do ung thư. Phí tổn dành cho ung thư tại Mỹ vào năm 2007 đã lên đến 219 tỷ đô la.

Ở nước ta, theo số liệu của Bộ Y tế (2002) thì xuất độ ung thư được ước tính vào khoảng 180 - 190 trường hợp/100.000 dân/ năm; mỗi năm có khoảng 150.000 trường hợp ung thư mới và khoảng 100.000 trường hợp tử vong.

So sánh giữa các nước công nghiệp phát triển và các nước đang phát triển về xuất độ của 16 loại ung thư thường gặp nhất (Parkin và cộng sự - 1993), ta thấy có sự liên quan giữa một số loại ung thư với trình độ phát triển của các quốc gia. Thí dụ ung thư đại - trực tràng đứng hàng thứ 2 ở các nước phát triển nhưng chỉ đứng hàng thứ 8 ở các nước đang phát triển; trái lại,

ung thư cổ tử cung đứng hàng thứ 3 ở những nước nghèo trên thế giới nhưng chỉ đứng hàng thứ 10 ở các nước giàu.

Loại ung thư	Nước phát triển		Nước đang phát triển	
	Số t.h/100.000	Xếp hạng	Số t.h/100.000	Xếp hạng
Phổi	542	1	353	2
Dạ dày	327	4	428	1
Vú	422	3	298	5
Đại-trực tràng	465	2	212	8
Cổ tử cung	94	10	344	3
Hốc miệng - hầu	112	8	301	4
Limphôm	149	6	167	9
Gan	73	14	242	7
Thực quản	61	15	243	6
Tuyến tiền liệt	218	5	73	15
Bàng quang	145	7	98	11
Bệnh bạch cầu	93	11	122	10
Tụy	104	9	81	14
Buồng trứng	81	13	81	13
Thanh quản	59	16	82	12
Thân tử cung	92	12	48	16

Trong cùng một quốc gia như nước ta chẳng hạn; cũng thấy có sự khác biệt về xuất độ của 10 loại ung thư thường gặp giữa Hà nội và thành phố Hồ chí Minh, nhất là về xuất độ của ung thư cổ tử cung. Tìm hiểu nguyên nhân gây ra những khác biệt này có thể giúp đề ra những biện pháp phòng chống ung thư tốt hơn cho mỗi cộng đồng dân cư.

Nam				Nữ			
Loại Ung thư	Hà nội (2001 -04)	Loại Ung thư	HCM (2003)	Loại Ung thư	Hà nội (2001 - 04)	Loại Ung thư	HCM (2003)
Phổi	39.8	Phổi	29.5	Vú	29.7	Vú	19.4
Dạ dày	30.3	Gan	25.4	Dạ dày	15	Cổ tử cung	16.5
Gan	19.9	Dạ dày	15.3	Phổi	10.5	Phổi	12.4
Đại-T.Tràng	13.9	Đại-trực tràng	16.2	Đại-T.Tràng	10.1	Gan	6
Thực quản	9.8	Thanh quản	4.8	Cổ tử cung	9.5	Đại-trực tràng	9
Vòm hầu	7.8	Limphôm KH	4.6	Tuyến giáp	5.6	Dạ dày	5.5
Limphôm KH	7.2	Vòm hầu	4.2	Buồng trứng	4.7	Buồng trứng	3.8
Máu	4.7	Thực quản	4	Gan	4.5	Tuyến giáp	3.8
Bàng quang	3.5	Da	3	Limphôm KH	4	Limphôm KH	3.2
Hạ hầu	3.2	T.Tiền liệt	2.8	Máu	3.4	Da	2.6

2. Yếu tố địa dư:

Có sự khác biệt về xuất độ của nhiều loại ung thư giữa những vùng địa dư khác nhau. Để lý giải sự khác biệt này là do ảnh hưởng của yếu tố chủng tộc hoặc do yếu tố môi trường, người ta thường tiến hành nghiên cứu trên những nhóm người di dân nhập cư. Thí dụ:

- Ở Nhật, ung thư dạ dày có xuất độ cao nhất, nhiều hơn ở Mỹ gấp 10 lần. Nhưng trong các gia đình người Nhật nhập cư vào Mỹ, các thế hệ con cháu lại có xuất độ ung thư dạ dày thấp như dân bản xứ. Như vậy xuất độ ung thư dạ dày cao tại Nhật có lẽ là do các yếu tố môi trường (chế độ ăn nhiều gia vị ?) hơn là do yếu tố chủng tộc.

- Phụ nữ các nước Bắc Mỹ có xuất độ ung thư vú cao nhất, nhiều hơn phụ nữ Châu Á từ 5 - 6 lần, có lẽ do chế độ ăn nhiều mỡ, sinh con ít và muộn.

- Ung thư gan tương đối hiếm gặp ở Mỹ nhưng khá phổ biến ở các nước Đông Nam Á, có lẽ liên quan với tình trạng viêm gan siêu vi B và thực phẩm bị nhiễm Aflatoxin thường thấy tại vùng này.

3. Tuổi:

Khoảng 77% các trường hợp ung thư xảy ra sau 55 tuổi. Sự gia tăng xuất độ ung thư theo tuổi tác được xem là hậu quả của sự tích lũy theo thời gian các đột biến tế bào soma dưới tác động của các yếu tố sinh ung trong môi trường. Bảng sau đây cho thấy nguy cơ bị ung thư tăng dần theo tuổi tác.

	Nguy cơ bị ung thư	
	Nam giới	Nữ giới
Mới sinh - 39	1/58	1/52
40 - 59	1/13	1/11
60 - 79	1/3	1/4

Tuy nhiên cũng có những loại ung thư hay xảy ra ở trẻ em như bệnh bạch cầu, limphôm, sarcôm xương, u nguyên bào võng mạc, u Wilm.

4. Nghề nghiệp:

Percival Pott là người đầu tiên vào năm 1775, ghi nhận sự gia tăng xuất độ ung thư da bìu ở những người thợ cạo ống khói, từ đó đưa ra giả thiết bồ hóng là thủ phạm gây ung thư này. Ngày nay đã xác định tác nhân sinh u trong bồ hóng chính là các hydrocarbon thơm đa vòng.

Ung thư cổ tử cung có xuất độ cao ở những công nhân tình dục nhưng lại rất hiếm gặp ở nữ tu sĩ, chứng tỏ nguyên nhân gây ung thư có thể là 1 yếu tố được lây truyền qua đường sinh hoạt tình dục mà ngày nay đã xác định được là các virút HPV (human papillomavirus).

5. Di truyền:

Trong hơn 200 loại ung thư đã được biết, đại đa số là do các đột biến gen xảy ra hoặc tự phát hoặc do tác động của các yếu tố môi trường; chỉ một số rất ít trường hợp là có tính chất di truyền với những mức độ khác nhau như sau:

a/ Ung thư di truyền: cho đến nay chỉ một ít loại ung thư được xác định là bệnh ung thư di truyền theo *kiểu gen trội-nhiễm sắc thể thường*. Thí dụ:

* U nguyên bào võng mạc: trẻ mang gen bệnh có nguy cơ bị u ở cả 2 mắt nhiều hơn trẻ bình thường 10.000 lần.

* Bệnh polyp tuyến đại tràng: người mang gen bệnh sẽ có hàng trăm polyp tuyến ở đại - trực tràng vào độ tuổi 30; đến tuổi 50, một số polyp này sẽ tiến triển thành carcinôm tuyến.

b/ Cơ địa di truyền dễ bị ung thư: có một số bệnh di truyền theo *kiểu gen lặn- nhiễm sắc thể thường* tuy không phải là bệnh ung thư nhưng người mang gen bệnh này ở trạng thái đồng hợp tử sẽ có cơ địa dễ bị ung thư hơn người bình thường. Thí dụ:

* Bệnh khô bì sắc tố (xeroderma pigmentosum): cá thể đồng hợp tử về gen này dễ bị melanôm ác và các loại ung thư da khác do tác động của bức xạ cực tím trong ánh sáng mặt trời.

c/ Ung thư có tính chất gia đình: trong một số gia đình, đôi khi có sự xuất hiện trùng hợp 2 - 3 thành viên bị cùng một loại ung thư như ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp... Nguyên nhân của những trường hợp ung thư có tính chất gia đình này có thể là do sự lưu truyền một đột biến gen làm tăng tính dễ mắc ung thư.

6. Các tổn thương tiền ung:

Là những tổn thương có nguy cơ cao chuyển thành ung thư nhưng không tất yếu xảy ra như vậy. Thí dụ:

* Tổn thương sửa chữa tái tạo kéo dài: các vết loét da không lành, lở dờ da mãn tính có thể chuyển thành carcinôm tế bào gai; viêm gan mãn có thể chuyển thành ung thư gan.

* Tăng sản không điển hình và nghịch sản: Tăng sản không điển hình nội mạc tử cung có thể chuyển thành ung thư nội mạc tử cung; tăng sản không điển hình biểu mô ống tuyến vú có thể chuyển thành carcinôm ống tuyến vú; nghịch sản biểu mô cổ tử cung có thể chuyển thành ung thư cổ tử cung; nghịch sản biểu mô hô hấp do hút thuốc lá có thể chuyển thành ung thư phế quản; nghịch sản biểu mô tiêu hoá trong viêm loét đại tràng mãn tính có thể chuyển thành carcinôm đại- trực tràng.

* Tổn thương bạch sản ở niêm mạc miệng, dương vật và âm hộ có thể chuyển thành carcinôm tế bào gai.

VI. Nguyên nhân gây ung thư:

Các tác nhân sinh ung được xếp vào 3 nhóm chính: các hoá chất, bức xạ và virút. Chúng có thể tác động riêng rẽ hoặc hiệp đồng với nhau.

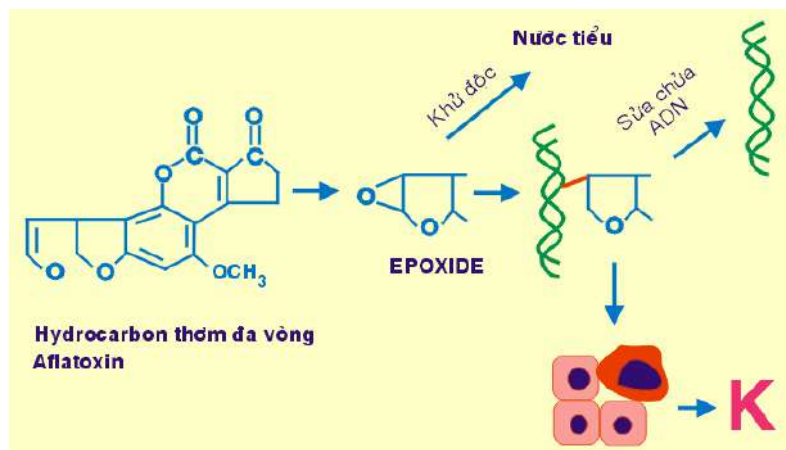
A. Các hoá chất sinh ung (chemical carcinogen):

Các hoá chất sinh ung có cấu tạo rất đa dạng, có nguồn gốc tự nhiên hoặc nhân tạo. Đặc điểm chung của các hoá chất sinh ung là chúng có ái lực điện tử rất cao, dễ dàng tương tác với các phân tử protein, ARN và ADN. Vì vậy, hầu hết các hoá chất sinh ung cũng là những tác nhân gây đột biến (mutagen), có thể gây tổn thương cho phân tử ADN. Phân biệt 2 loại hoá chất sinh ung:

- **Hoá chất sinh ung trực tiếp:** có khả năng trực tiếp gây tổn thương phân tử ADN, tạo ra ung thư. Thí dụ các chất alkyl hoá. Đáng chú ý là một số chất alkyl hoá như cyclophosphamide, chlorambucil đã được sử dụng thành công trong điều trị một số loại ung thư (ung thư buồng trứng, limphôm) thì lại có khả năng gây ra một ung thư mới về sau (thường là bệnh bạch cầu).

- **Hoá chất sinh ung gián tiếp:** đa số các hoá chất sinh ung thuộc về loại này, bản thân chúng chưa phải là các tác nhân sinh ung, cần phải được chuyển hoá trong cơ thể để trở thành một tác nhân sinh ung thực sự. Thí dụ:

* Các hydrocarbon thơm đa vòng có trong dầu mỡ (benzantracene), trong khói thuốc (benzopyrene); khi vào cơ thể được chuyển hoá thành epoxide, có khả năng tạo liên kết hoá trị với ADN, làm đột biến gen , gây ra ung thư da và ung thư phổi (Hình 29).



Hình 29 : Cơ chế sinh ung của hydrocarbon thơm và aflatoxin

* Các amin thơm và phẩm nhuộm nhóm azo: thí dụ chất bêta naphthylamine, một amin thơm được sử dụng nhiều trong các xí nghiệp chế biến cao su; các phẩm nhuộm nhóm azo được dùng để nhuộm màu thực phẩm trông cho đẹp mắt. Các chất này khi vào cơ thể sẽ được chuyển hoá tại gan, trở thành tác nhân sinh ung thực sự, có thể gây ra ung thư gan và ung thư bàng quang.

* Nitrosamin: nitrat được sử dụng làm phân bón, chất bảo quản thực phẩm; khi vào cơ thể, chúng được chuyển hoá bởi các vi khuẩn thường trú tại ruột, kết hợp với amin thành

nitrosamin. Nitrosamin là một tác nhân sinh ung thực sự, có khả năng gây ra các ung thư đường tiêu hoá.

* Aflatoxin: là sản phẩm của *Aspergillus flavus*, một loại nấm mốc phát triển mạnh trên thực phẩm ngũ cốc bảo quản kém. Trong cơ thể, aflatoxin được chuyển hoá thành epoxide, là tác nhân sinh ung mạnh, có thể gây ra ung thư gan.

* Các hợp chất có chứa arsenic có khả năng gây ung thư da; các thuốc trừ sâu diệt cỏ có thể gây ung thư gan.

Một điểm cần nhấn mạnh là không phải mọi tổn thương ADN do tác động của các hoá chất sinh ung đều dẫn đến ung thư, bởi vì tế bào vẫn có khả năng sửa chữa một số loại tổn thương ADN; không vậy thì xuất độ ung thư do hoá chất hẳn đã tăng vọt.

B. Các bức xạ (radiation)

Năng lượng bức xạ, hoặc dưới dạng tia cực tím của ánh sáng mặt trời, hoặc dưới dạng các bức xạ ion hoá, đều có thể gây chuyển dạng tế bào nuôi cấy, làm phát sinh ung thư ở người và các động vật thí nghiệm.

1. Tia cực tím:

Tia cực tím có trong ánh sáng mặt trời được chia thành 3 loại theo độ dài sóng: UVA (320-400nm), UVB (280 – 320nm) và UVC (200 – 280nm). UVB được xem là tác nhân chính có thể gây ra nhiều loại ung thư da khác nhau như melanôm, carcinôm tế bào gai, carcinôm tế bào đáy; người da trắng có nguy cơ mắc bệnh cao hơn người da màu do thiếu tác động bảo vệ của sắc tố melanin trong lớp biểu bì (giúp hấp thu tia cực tím). UVC cũng có khả năng sinh ung nhưng rất may là nó đã được chặn gần hết bởi tầng ozon bao quanh trái đất; vì vậy sự hủy hoại tầng ozon như hiện nay do các khí thải từ mặt đất (như chất làm lạnh chlorofluorocarbon) có khả năng làm tăng số trường hợp ung thư da trong tương lai.

Cơ chế sinh ung của tia cực tím là do tác động của nó trên phân tử ADN, tạo cầu nối giữa các baz pyrimidin. Nếu những tổn thương ADN này không được sửa chữa kịp thời, đột biến gen có thể xảy ra và dẫn đến ung thư (Hình 30).

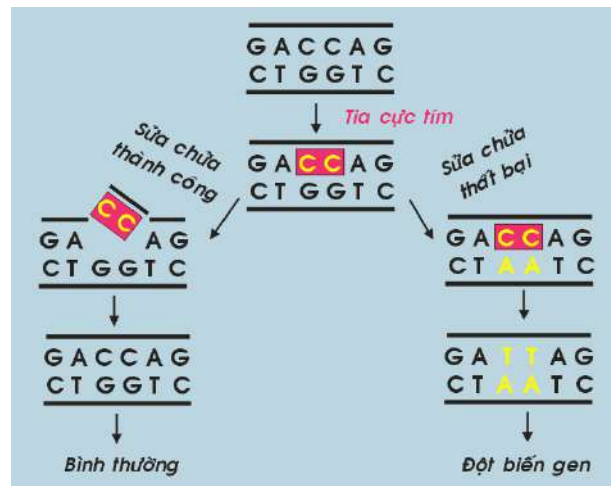
2. Bức xạ ion hoá:

Gồm có 2 dạng: các sóng điện từ (tia X, tia gamma) và các hạt mang điện tích hoặc có năng lượng cao (hạt alpha, hạt beta, proton, neutron). Tất cả đều có khả năng sinh ung như đã được thấy qua sự gia tăng xuất độ của nhiều loại ung thư ở những nạn nhân sống sót sau 2 vụ nổ bom nguyên tử tại Nhật bản năm 1945 và vụ nổ nhà máy điện hạt nhân Tchernobyl tại Liên xô năm 1986.

Công nhân khai thác mỏ uranium cũng có xuất độ ung thư phổi cao gấp 10 lần người bình thường. Ngay cả những liều phóng xạ dùng trong trị liệu cũng có thể gây ung thư nếu không được chỉ định đúng; thí dụ có 9% số trẻ em đã từng được chiếu xạ vào vùng cổ ngực khi còn bé về sau sẽ bị ung thư tuyến giáp.

Có một sự khác biệt về độ nhạy cảm giữa các mô cơ thể đối với tác động sinh ung của các bức xạ ion hoá. Các mô đặc biệt nhạy cảm gồm có mô tạo huyết, tuyến giáp, tuyến mang tai, vú, phổi; trái lại, da, xương, ống tiêu hoá thì tương đối ít nhạy cảm hơn.

Cơ chế sinh ung của các bức xạ ion hoá là do chúng có khả năng gây ra đột biến gen và các rối loạn cấu trúc nhiễm sắc thể.



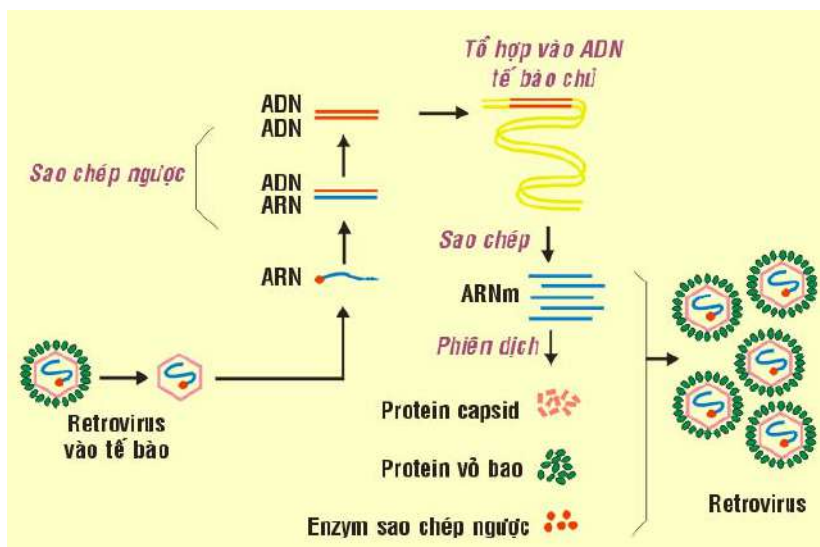
Hình 30 : Cơ chế sinh ung của tia cực tím

C. Các virút sinh u (oncogenic virus)

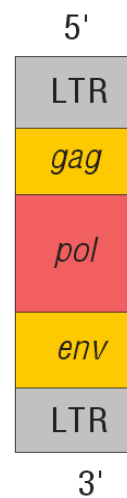
Trên động vật thí nghiệm, người ta đã chứng minh khả năng sinh u của hàng trăm loại virút ARN và ADN khác nhau, nhưng đến nay cũng chỉ mới có vài loại virút được xác nhận là có khả năng sinh u ở người. Dù sao thì sự nghiên cứu về các virút sinh u ở động vật đã giúp khám phá sự tồn tại của các gen sinh u (oncogen) và làm gia tăng mức hiểu biết về cơ chế sinh ung ở mức độ phân tử.

1. Virút ARN sinh u:

Tất cả các virút ARN sinh u đều thuộc về họ Retrovirus, nghĩa là chúng có chứa enzym sao chép ngược (reverse transcriptase), cho phép sao chép ARN của virút thành ADN (Hình 29A). Cấu tạo di truyền của Retrovirus là một mạch đơn ARN, có chứa các gen *pol* mã hóa cho enzym sao chép ngược, gen *gag* mã hóa cho protein capsid và gen *env* mã hóa cho protein vỏ bao; ngoài ra ở về phía hai đầu 3' và 5' còn có 2 đoạn LTR (Long terminal repeats) dài khoảng 250-1200 nucleotid, chứa các yếu tố điều hòa cần thiết cho hoạt động của retrovirus như tổ hợp gen vào bộ gen tế bào chủ, tổng hợp protein...(Hình 31, 32)



Hình 31: Vòng đời của các Retrovirus

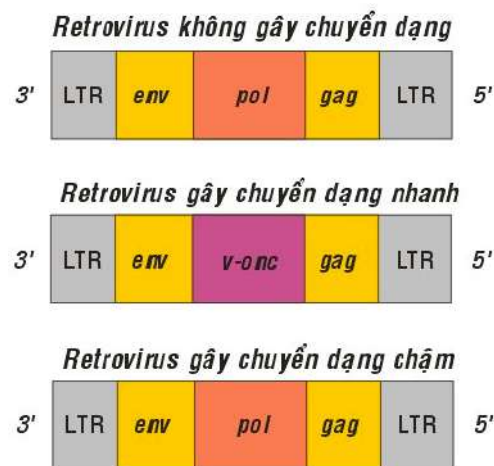


Hình 32: Bộ gen của Retrovirus (B)

Tùy theo khả năng gây chuyển dạng các tế bào động vật nuôi cấy nhanh hay chậm (sau vài tuần hoặc vài tháng), virút ARN sinh u được phân thành 2 loại: (Hình 33)

a. Virút ARN sinh u gây chuyển dạng nhanh (Acute transforming oncogenic RNA virus):

Khả năng gây chuyển dạng nhanh của các virút này là do bộ gen của chúng có chứa các gen gây chuyển dạng, gọi là gen virút sinh u, hoặc **oncogen-virút** (viral oncogene), viết tắt là **v-*onc*** (Hình 31). Thí dụ: **v-*sis*** là oncogen của retrovirus gây sarcôm ở khỉ (*simian sarcoma virus*), **v-*fes*** là oncogen của retrovirus gây sarcôm ở loài mèo (*feline sarcoma virus*). Cấu tạo của bộ gen các retrovirus này đều gồm có các gen *env*, *v-*onc**, *gag* và 2 đoạn LTR ở 2 đầu. Những loại retrovirus không gây chuyển dạng thì không chứa các oncogen trong bộ gen của chúng.



Hình 33: Bộ gen của Retrovirus sinh u

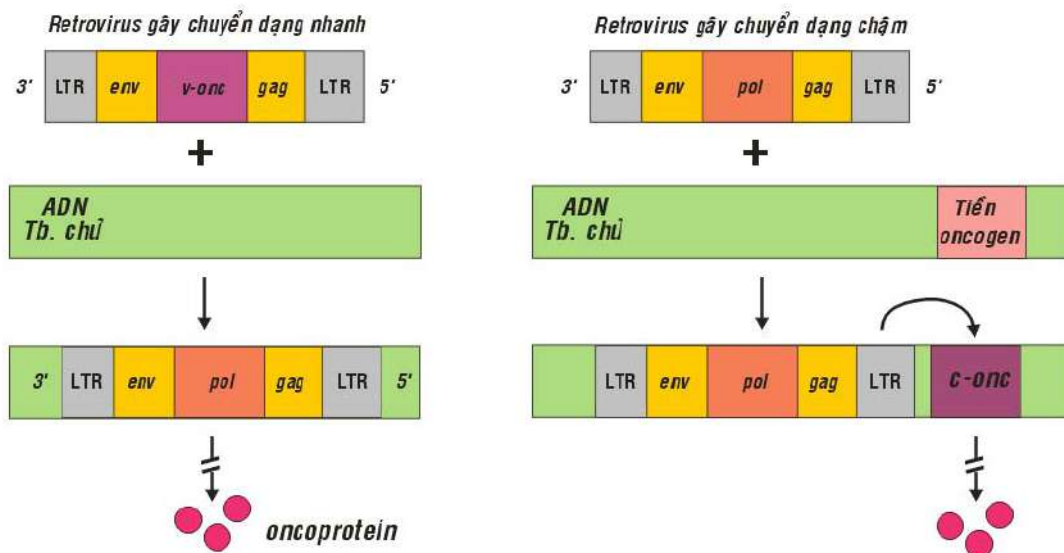
Các phân tử protein mã hóa bởi oncogen được tổng hợp, gọi là *oncoprotein*, có khả năng chuyển dạng tế bào nuôi cấy thành tế bào ung thư; vì vậy còn được gọi là *yếu tố chuyển dạng* (transforming factor) (Hình 34).

Bằng kỹ thuật lai ghép phân tử (molecular hybridization), người ta rất ngạc nhiên khi phát hiện trong ADN của tế bào người bình thường cũng có chứa các gen tương tự với oncogen virút; các gen này được gọi là **tiền-oncogen** (protooncogene); thí dụ tiền-oncogen tương tự *v-sis* được gọi là *sis*, được tìm thấy trên nhiễm sắc thể 22, tiền-oncogen tương tự *v-fes* là *fes* nằm trên nhiễm sắc thể 15. Các tiền-oncogen cũng được tìm thấy ở hầu hết các loài sinh vật, từ sinh vật đơn bào cho đến loài người. Sự bảo tồn các gen này trong suốt quá trình tiến hoá chứng tỏ các tiền-oncogen rất cần thiết cho sự tăng trưởng và biệt hoá của tế bào bình thường. Khi cấu trúc tiền-oncogen bị thay đổi hoặc khi sự biểu hiện của nó lệch lạc, tiền-oncogen được hoạt hoá thành **oncogen-tế bào**, viết tắt là **c-*onc*** (cellular oncogen), có thể gây rối loạn tăng sinh tế bào, dẫn đến sự hình thành u.

Dựa vào phát hiện trên, người ta cho rằng các retrovirus sinh u gây chuyển dạng nhanh khởi đầu có cấu tạo bộ gen giống các retrovirus không gây chuyển dạng khác, nghĩa là không có chứa các *v-*onc**. Các *v-*onc** này là kết quả của sự tái tổ hợp ngẫu nhiên giữa bộ gen của virút và ADN của tế bào chủ bình thường, nhờ đó các tiền-oncogen trong bộ gen của tế bào chủ được chuyển sang bộ gen của virút và biến thành các *v-*onc**.

b. Virút ARN sinh u gây chuyển dạng chậm (Slow transforming oncogenic RNA virus):

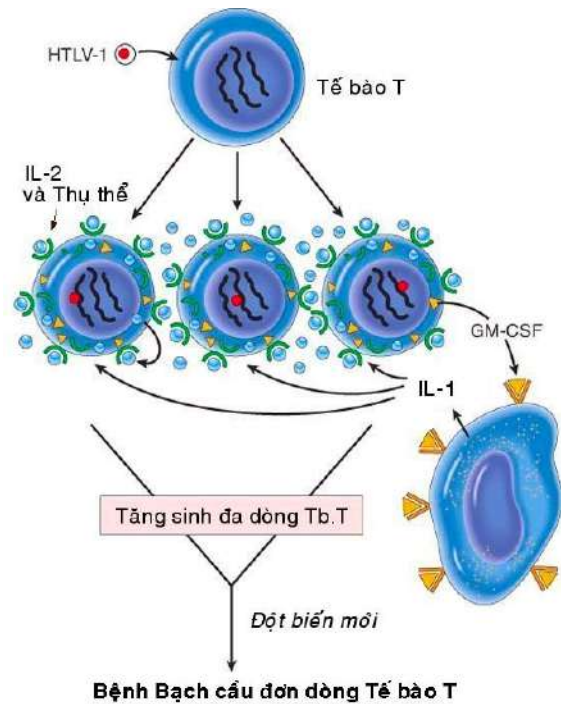
Loại virút này không chứa các *v-*onc**; sau khi xâm nhập vào tế bào nuôi cấy, toàn bộ bộ gen của virút được sao chép ngược thành ADN gọi là tiền virút (provirus) và được tổ hợp ngẫu nhiên vào bộ gen của tế bào chủ. Nếu tiền virút ngẫu nhiên được gắn kết gần với một tiền-oncogen thì dưới tác dụng của yếu tố điều hòa nằm trong chuỗi LTR của tiền virút, tiền-oncogen của tế bào chủ có thể bị hoạt hoá thành oncogen-tế bào, đưa đến sự chuyển dạng tế bào. Do tính chất ngẫu nhiên này mà phải mất vài tháng mới có tác động gây chuyển dạng.



Hình 34: Cơ chế sinh u của 2 loại Retrovirus gây chuyển dạng

Mặc dù trên động vật thực nghiệm, đã phát hiện được nhiều loại retrovirus có khả năng sinh u; nhưng đối với người thì chỉ mới xác định được 1 loại retrovirus có khả năng gây ung thư là virút HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1), gây ra bệnh bạch cầu tế bào T t₁. Đây là bệnh thường gặp ở một số vùng của Nhật bản và vịnh Caribê. Virút HTLV-1 sau khi xâm nhập vào người sẽ tấn công và gây chuyển dạng các limphô bào T CD4+; 1% số người nhiễm virút sẽ phát bệnh bạch cầu đơn dòng tế bào T sau thời gian tiềm ẩn từ 20 - 30 năm.

Cấu trúc bộ gen của HTLV-1 cũng có chứa các gen gag, pol, env và LTR như các retrovirus khác, ngoài ra còn có thêm 1 gen tax ở đầu 3'. Cơ chế gây ung thư của HTLV-1 không giống với 2 loại virút ARN sinh u đã nói trên; bởi vì nó không chứa các *v-onc* và cũng không được tổ hợp ngẫu nhiên vào cạnh một tiền-oncogen nào của tế bào chủ. Khả năng gây ung thư của HTLV-1 là do hoạt động của gen tax: protein tax có khả năng hoạt hoá một số gen của tế bào chủ, thí dụ như gen mã hoá cho IL-2 và thụ thể tương ứng, gen mã hoá cho GM-CSF. Khi vào được cơ thể, virút HTLV-1 xâm nhập và kích thích sự tăng sinh nhiều dòng tế bào T theo kiểu tự tiết (qua sự sản xuất IL-2 và thụ thể tương ứng) hoặc cận tiết (qua sự sản xuất GM-CSF kích thích đại thực bào sản xuất IL-1). Sự tăng sinh đa dòng tế bào T tạo thuận lợi cho việc xảy ra các đột biến mới, làm xuất hiện 1 dòng tế bào T tăng sinh trội hơn, dẫn đến ung thư (Hình 35).



Hình 35: Cơ chế gây ung thư của HTLV-1

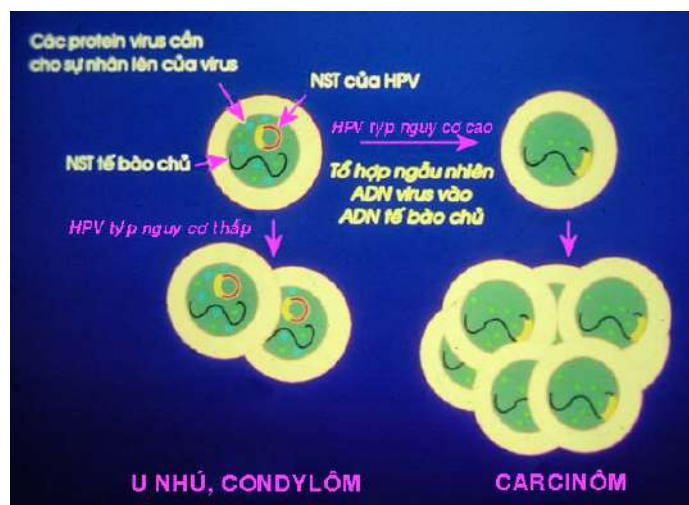
2. Virút ADN sinh u:

Đến nay, chỉ có 3 loại virút ADN được xác định là có khả năng gây ung thư ở người. Khi xâm nhập vào tế bào, ADN của virút thường được tổ hợp bền vững với ADN của tế bào chủ; nhờ đó ta có thể phát hiện ra sự hiện diện của chúng bằng kỹ thuật lai ghép phân tử.

a. Các papillomavirus ở người (HPV):

Phân tích di truyền cho thấy có khoảng hơn 100 týp HPV khác nhau. HPV týp 1, 2, 4, 7 có khả năng gây u nhú da lành tính; các HPV týp 6, 11, 42, 44, 53, 54, 62, 66 (gọi chung là HPV týp nguy cơ thấp) gây ra một loại u lành ở cổ tử cung gọi là condylôm; trái lại, HPV týp 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (gọi chung là HPV týp nguy cơ cao) có thể gây ra ung thư cổ tử cung; người ta đã tìm thấy ADN của HPV týp nguy cơ cao trong 75 - 95% trường hợp ung thư cổ tử cung.

Sự khác biệt về khả năng sinh u giữa các HPV týp nguy cơ thấp và HPV týp nguy cơ cao là do phương cách hoạt động của virút trong tế bào chủ: ADN của týp nguy cơ thấp tồn tại dưới dạng ADN vòng (episome) và không được tổ hợp vào ADN tế bào chủ; trái lại, ADN của týp nguy cơ cao được tổ hợp ngẫu nhiên vào ADN tế bào chủ, dẫn đến sự tăng biểu hiện 2 gen E6 và E7 của virút. Protein E7 gây bất hoạt protein p53 và Rb của tế bào chủ, protein E6 thúc đẩy sự giáng hoá p53 và protein bax đồng thời tái hoạt hoá telomerase; kết quả là tế bào chủ bị thúc đẩy tăng sinh và bất tử hoá (Hình 36).



Hình 36: Cơ chế sinh u của HPV

Tuy nhiên sự nhiễm HPV đơn thuần chưa đủ để gây ra ung thư mà phải cần thêm một số đột biến gen khác (chẳng hạn như đột biến tiền-oncogen *ras*), nay đã dễ xảy ra hơn do bộ gen tế bào chủ không còn ổn định như lúc chưa bị nhiễm virút.

b. Virút Epstein-Barr (EBV):

Là virút thuộc họ Herpes, được xem là nguyên nhân gây ra 2 loại ung thư là limphôm Burkitt và carcinôm không biệt hoá của vòm hầu.

Lymphôm Burkitt hay gặp ở 1 số vùng của Phi châu, người ta đã tìm thấy ADN của EBV trong tế bào ung thư của tất cả các bệnh nhân này. EBV có ái tính mạnh với các tế bào B, sau khi xâm nhập sẽ kích thích tế bào B tăng sinh. Trong cơ thể bình thường, sự tăng sinh tế bào B được kiểm soát nhưng ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch (do mắc bệnh sốt rét hoặc nhiễm trùng), cơ chế kiểm soát không còn hiệu quả; các tế bào B tiếp tục tăng sinh, tạo thuận lợi cho sự xảy ra các đột biến mới, làm xuất hiện 1 dòng tế bào B tăng sinh trội hơn, dẫn đến limphôm Burkitt.

Carcinôm không biệt hoá của vòm hầu là ung thư thường gặp ở vùng Đông nam Á và Trung quốc, người ta đã tìm thấy ADN của EBV trong tế bào ung thư của tất cả các bệnh nhân mắc loại ung thư này. Tương tự như trong limphôm Burkitt, EBV có thể đã tương tác với 1 số yếu tố khác để gây ra carcinôm không biệt hoá của vòm hầu.

c. Virút viêm gan B (HBV):

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy có mối liên hệ chặt chẽ giữa tình trạng nhiễm HBV mãn tính với ung thư gan. Cơ chế gây ung thư của HBV vẫn chưa được biết rõ mặc dù có sự tổ hợp giữa ADN của virút và ADN tế bào chủ. Cơ chế sinh u của HBV có lẽ thông qua khả năng gây tổn thương làm chết tế bào gan khiến các tế bào gan còn lại phải tăng sinh liên tục, tạo thuận lợi cho sự xuất hiện các đột biến mới dẫn đến ung thư.

Ngoài các virút trên, gần đây đã xác định được vai trò của vi khuẩn *Helicobacter pylori* (Hp) trong 2 loại ung thư dạ dày là carcinôm tuyến và limphôm tế bào B. Cơ chế gây ung thư của Hp có lẽ thông qua khả năng gây viêm dạ dày mãn tính; dẫn đến chuyển sản ruột, nghịch sản và cuối cùng là carcinôm tuyến. Sự tăng sinh đa dòng tế bào limphô B trong viêm dạ dày mãn tính tạo thuận lợi cho việc xảy ra các đột biến mới, làm xuất hiện 1 dòng tế bào B tăng sinh trội hơn, dẫn đến limphôm dạ dày.

Tóm lại, nghiên cứu về các virút sinh u đã giúp chúng ta phát hiện ra sự tồn tại của các tiền-oncogen ở người, mà đến nay đã biết hơn 100 loại khác nhau. Mặc dù đa số các loại ung thư ở người không phải do virút trực tiếp gây ra, nhưng chính sự hoạt hoá các tiền-oncogen cùng với sự bất hoạt nhiều loại gen khác nữa, đã gây ra chuyển dạng tế bào soma, dẫn đến sự hình thành các khối u như được thấy trong phần tiếp sau đây.

VII. Cơ sở phân tử của quá trình sinh ung (carcinogenesis):

Mấu chốt của quá trình sinh ung là các *đột biến gen không gây chết* xảy ra trên 4 loại gen sau:

- Tiền-oncogen (protooncogene)
- Gen ức chế u (tumor suppressor gene)
- Gen điều hoà sự tự hủy tế bào (apoptosis)
- Gen sửa chữa ADN

Các đột biến gen không gây chết này xảy ra là do tác động của các yếu tố môi trường (virút, hoá học, bức xạ), do bố mẹ truyền cho (thí dụ gen gây u nguyên bào võng mạc) hoặc có tính tự phát.

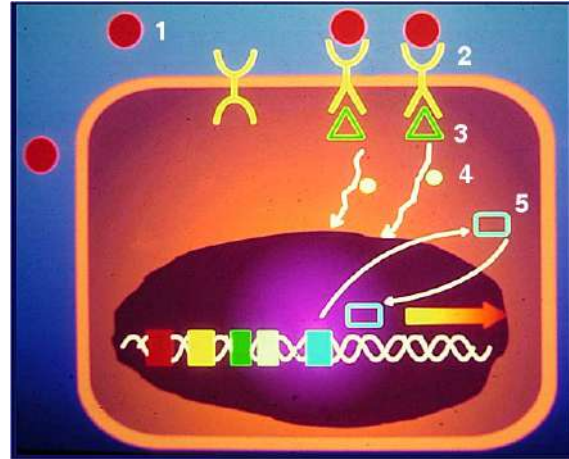
A. Tiền-oncogen:

Trong điều kiện sinh lý bình thường, sự tăng sinh tế bào được kiểm soát rất chặt chẽ, một tế bào muốn hoạt động tăng sinh thì phải qua các bước sau (Hình 37):

- Có yếu tố tăng trưởng đặc hiệu.
- Gắn kết yếu tố tăng trưởng lên thụ thể tương ứng có trên bề mặt tế bào; sự gắn kết này phát ra tín hiệu tăng sinh cho tế bào.
- Tín hiệu được chuyển từ màng tế bào vào trong nhân nhờ vào hoạt động của các protein truyền tín hiệu có trên màng tế bào và trong bào tương.

- Gen mã hoá cho protein điều hoà sao chép được hoạt hoá, protein điều hoà sao chép được tổng hợp, đi vào trong nhân kích thích sự tổng hợp ADN làm tế bào phân chia.

Các tiền-oncogen giữ vai trò quan trọng đối với sự tăng sinh tế bào; bởi vì chúng mã hoá các protein cần thiết cho tất cả các bước trên như các yếu tố tăng trưởng, protein truyền tín hiệu, protein điều hoà sao chép trong nhân.



Hình 37: Các bước kiểm soát sự tăng sinh tế bào: Yếu tố tăng trưởng (1), thụ thể (2), protein truyền tín hiệu ở mặt trong màng tế bào (3) và tự do trong bào tương (4), protein điều hoà sao chép (5)

Chính vì vậy, khi cấu trúc của tiền-oncogen bị thay đổi do các đột biến hoặc khi sự biểu hiện của nó bị rối loạn, tiền-oncogen được hoạt hoá thành oncogen-tế bào (*c-onc*), có khả năng kích thích tế bào chuyển dạng tăng sinh một cách quá mức và tự động, thoát khỏi mọi cơ chế kiểm soát bình thường trong cơ thể.

Bảng sau đây giới thiệu 1 số trong hơn 100 tiền-oncogen đã được biết cho đến nay và các loại u có thể xuất hiện khi các tiền-oncogen này được hoạt hóa thành oncogen- tế bào:

Tiền-oncogen	NST	Protein được mã hoá	Loại U
<i>sis</i>	22q	YT tăng trưởng PDGF	U thần kinh đệm, sarcôm
<i>int2</i>	11q	YT tăng trưởng FGF	Carcinôm vú
<i>erb B-1</i>	7q	Thụ thể EGF	Carcinôm TB gai
<i>erb B-2</i>	17q	Thụ thể EGF týp 2	Carcinôm tuyến vú
<i>kit</i>	4q	Thụ thể với Tyrosine kinase týp 3	Sarcôm mô đệm đường tiêu hoá
<i>fes</i>	15q	Tyrosine kinase bào tương	Sarcôm
<i>h-ras</i>	11p	GTPase màng	Ung thư tuyến tụy, đại tràng, phổi
<i>k-ras</i>	12p	GTPase màng	Ung thư tuyến giáp
<i>n-ras</i>	1p	GTPase màng	Carcinôm, melanôm
<i>myc</i>	8q	Protein điều hoà sao chép	Carcinôm
<i>n-myc</i>	2p	Protein điều hoà sao chép	U nguyên bào Thần kinh
<i>l-myc</i>	1p	Protein điều hoà sao chép	Carcinôm phổi
<i>fos</i>	14q	Protein điều hoà sao chép	Sarcôm xương

Các oncogen được xem là những **gen ung thư trội** (*dominant cancer gene*) bởi vì chỉ cần một trong 2 tiền-oncogen alen với nhau bị hoạt hoá thành oncogen là đủ để có tác động sinh u. Thí dụ:

- Khi 1 trong 2 tiền-oncogen ***sis*** (*simian sarcoma*) bị hoạt hoá thành oncogen *c-sis*, sản phẩm bình thường của nó là yếu tố tăng trưởng PDGF sẽ được sản xuất quá mức, có khả năng kích thích tế bào tăng sinh tạo thành u; thí dụ như u sao bào, sarcôm xương.

- Tiền-oncogen ***erb B-1*** (*avian erythroblastosis*) mã hoá cho protein thụ thể đối với yếu tố tăng trưởng biểu bì EGF (epidermal growth factor), khi bị hoạt hoá thành oncogen *c-erb-1* sẽ khiến protein thụ thể này được sản xuất quá mức, kết quả tế bào tăng sinh mạnh dù chỉ có ít yếu tố tăng trưởng tác động. Ghi nhận có sự hoạt động của oncogen này trong 80% các trường

hợp carcinôm tế bào gai ở phổi. Tương tự như vậy, khoảng 30% các trường hợp carcinôm tuyến vú di căn, có sự hoạt hoá tiền oncogen **erb B-2** thành oncogen **c-erb-2** (còn gọi là *oncogen Her-2/neu*).

- Tiền-oncogen **ras** (*rat sarcoma*) mã hoá cho 1 protein truyền tín hiệu tăng sinh nằm ở mặt trong màng tế bào. Các đột biến điểm xảy ra trên tiền-oncogen **ras** sẽ biến nó thành oncogen **c-ras** có khả năng kích thích tế bào tăng sinh tạo thành u, dù không có yếu tố tăng trưởng tác động. Ghi nhận có sự hoạt động của oncogen này trong khoảng 30% các ung thư ở người.

- Tiền-oncogen **myc** (*Myelocytomatosis*), mã hoá cho 1 protein điều hoà sao chép trong nhân. Các chuyển đoạn nhiễm sắc thể, khuếch đại gen có thể biến tiền-oncogen **myc** thành oncogen **c-myc**; kết quả protein điều hoà trên được sản xuất quá mức, kích thích tế bào tăng sinh tạo thành các ung thư như limphôm Burkitt, ung thư phổi loại tế bào nhỏ.

B. Gen ức chế u (tumor suppressor gene):

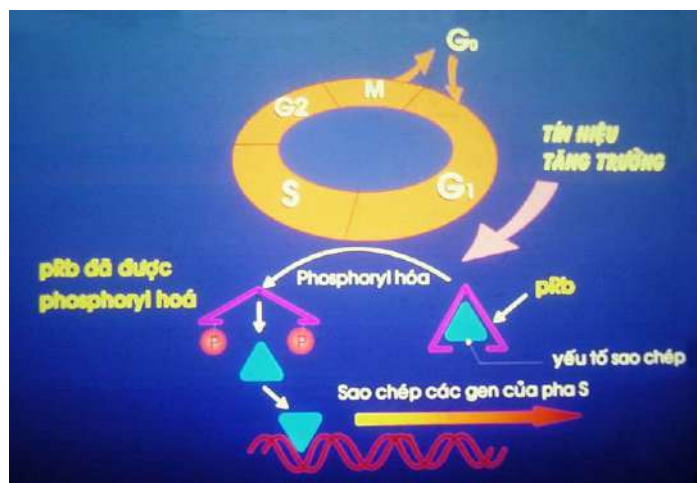
Các gen ức chế u giữ vai trò kìm hãm sự tăng sinh tế bào; chúng mã hoá cho các yếu tố ức chế tăng trưởng, các phân tử điều hoà sự kết dính giữa các tế bào, phân tử truyền tín hiệu ức chế và các phân tử điều hoà sao chép trong nhân. Các đột biến gây thiếu hụt hoặc bất hoạt các gen này có thể dẫn đến sự hình thành u do sự tăng sinh tế bào không còn bị kìm hãm nữa. Vì cả 2 gen ức chế u alen với nhau phải cùng bị thiếu hụt hoặc bất hoạt thì mới có tác động sinh u nên chúng còn được gọi là các **gen ung thư lặn (recessive cancer gene)**.

Bảng sau đây giới thiệu 1 số trong hơn 30 gen ức chế u đã được biết cho đến nay:

Gen ức chế u	NST	Protein được mã hoá	Loại U
CDH1	16q	E-cadherin	Ung thư dạ dày
DCC	18q	Thụ thể netrin 1	Ung thư đại-trực tràng, U tế bào mầm sinh dục nam...
APC	5q	Protein bào tương ức chế sự truyền tín hiệu	Ung thư đại-trực tràng
RB	13q	YT điều hoà sao chép	U nguyên bào võng mạc; ung thư phổi, tuyến tiền liệt, bàng quang,...
p53	17p	YT điều hoà sao chép	Hầu hết các loại ung thư

1. **Gen RB:** là gen ức chế u đầu tiên được phát hiện, nằm trên nhiễm sắc thể 13. Khi cả 2 gen Rb bị bất hoạt sẽ dẫn đến sự hình thành u nguyên bào võng mạc, một loại ung thư trẻ em hiếm gặp. Trong nhiều loại ung thư của người lớn như ung thư phổi, ung thư vú và ung thư ruột già, cũng thấy có sự bất hoạt cả 2 gen Rb.

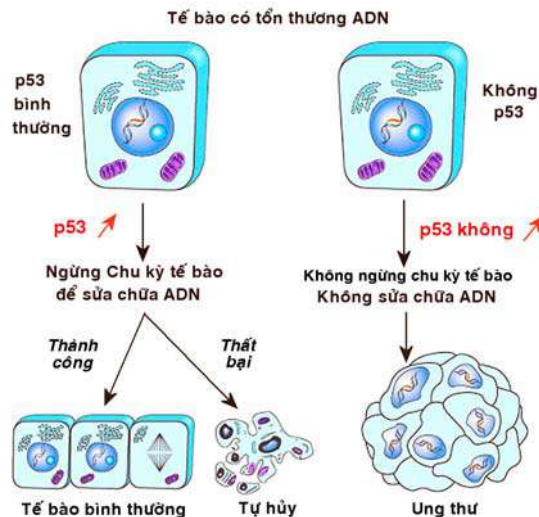
Gen Rb mã hoá cho protein Rb (pRb). Bình thường khi tế bào nghỉ ngơi ở giai đoạn G₀ hoặc G₁, pRb ở dạng không bị phosphoryl hoá, có khả năng ức chế các protein điều hoà sao chép làm cho sự tăng sinh của tế bào bị kìm hãm. Trái lại, khi tế bào nhận được tín hiệu tăng sinh, pRb được phosphoryl hoá sẽ không còn ức chế các protein điều hoà sao chép, các tế bào đi vào phân chia. Như vậy, khi cả 2 gen Rb bị thiếu hụt hoặc khi pRb bị bất hoạt, protein điều hoà sao chép không bị ức chế sẽ khiến tế bào tăng sinh tự do, dẫn đến sự hình thành u (Hình 38).



Hình 38: Cơ chế tác động của gen Rb

2. **Gen p53:** là một gen ức chế u khác nằm trên nhiễm sắc thể 17. Người ta ghi nhận có sự thiếu hụt của cả 2 gen p53 trong hầu hết các loại ung thư ở người.

Khác với gen Rb, hoạt động kìm hãm của gen p53 chỉ xảy ra khi ADN của tế bào bị tổn thương (một cách tự phát hoặc do tác động của các yếu tố môi trường). Khi đó, hàm lượng protein p53 trong nhân tăng lên nhanh chóng, giúp tế bào ngừng lại ở giai đoạn G₁ để có thời gian sửa chữa các tổn thương trên ADN. Nếu sửa chữa thành công, tế bào tiếp tục đi vào giai đoạn S và hoạt động tăng sinh bình thường; trường hợp ngược lại, tế bào bị thúc đẩy đi vào quá trình tự hủy. Như vậy, khi cả 2 gen p53 đều bị thiếu hụt hoặc bất hoạt (do nhiễm HPV, EBV, HBV), các tế bào dù đang bị tổn thương ADN vẫn tiếp tục tăng sinh và có thể dẫn đến ung thư (Hình 39)



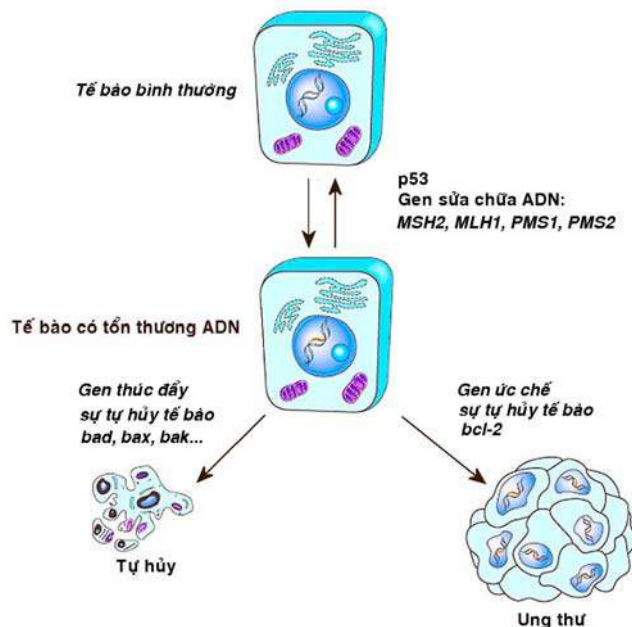
Hình 39: Cơ chế tác động của gen p53

C. Các gen điều hoà sự tự hủy tế bào (apoptosis):

Gồm 2 nhóm gen có tác động trái ngược nhau:

- Gen thúc đẩy sự tự hủy tế bào, thí dụ như các gen bad, bax, bak, bim, bid, bik, bok.
- Gen ức chế sự tự hủy tế bào, thí dụ gen bcl-2.

Các đột biến gây thiếu hụt nhóm gen thứ nhất hoặc làm tăng biểu hiện của nhóm gen thứ hai sẽ khiến các tế bào dù có tổn thương ADN vẫn không tự hủy, tiếp tục sống sót và tăng sinh, dẫn đến sự hình thành ung thư (Hình 40).



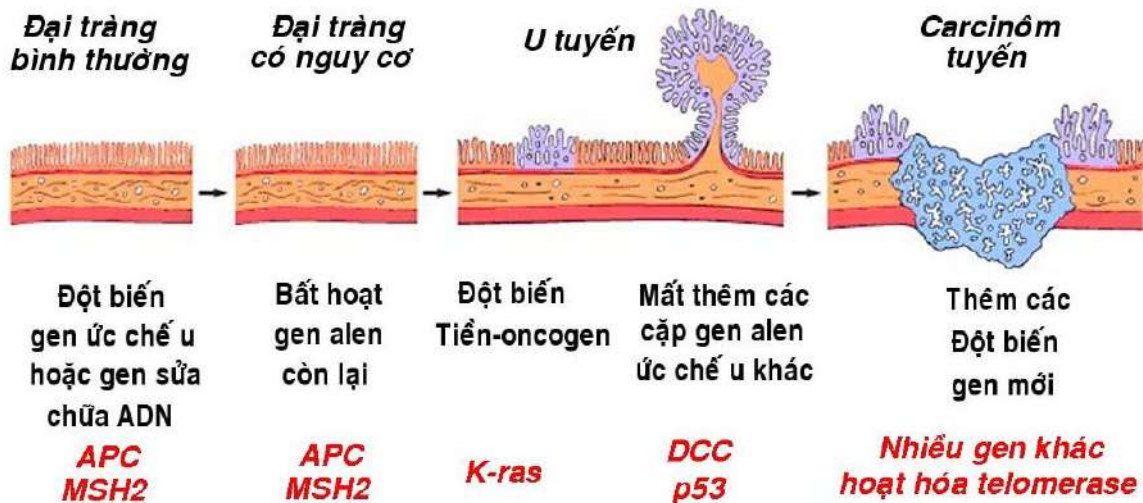
Hình 40: Hoạt động của các gen sửa chữa ADN và các gen điều hoà sự tự hủy tế bào

D. Gen sửa chữa ADN:

Các tổn thương ADN vẫn thường xuyên xảy ra trong quá trình hoạt động của tế bào, một cách tự phát hoặc do tác động của các yếu tố môi trường. Tuy nhiên phần lớn các tổn thương này đều được sửa chữa kịp thời nhờ vào hoạt động của các gen sửa chữa ADN sẵn có như gen MSH2, MLH1, PMS1, PMS2,... Do đó khi các gen này bị thiếu hụt hay bất hoạt thì sẽ làm tăng nguy cơ xuất hiện ung thư (Hình 40).

Thí dụ: Trong bệnh khô bì sắc tố, có sự khiếm khuyết về các gen sửa chữa ADN vì vậy các tổn thương ADN do bức xạ cực tím gây ra không được sửa chữa kịp thời, bệnh nhân dễ bị ung thư da hơn người bình thường.

Tóm lại, quá trình phát triển tự nhiên của ung thư gồm 4 bước nối tiếp nhau là chuyển dạng ác tính, tăng trưởng u, xâm nhập và di căn. Xét về mặt phân tử, diễn tiến tuần tự từng bước này tương ứng với sự tích lũy các đột biến (xuất hiện tự phát hoặc do tác động của môi trường) làm hoạt hoá các tiền-oncogen, bất hoạt các gen ức chế u, gen điều hòa sự tự hủy tế bào và gen sửa chữa ADN. Trong sự hình thành mỗi loại ung thư ở người, ước lượng phải có từ 3 đến 7 đột biến như vậy. Thí dụ trong ung thư đại tràng; người ta cho rằng tổn thương bắt đầu bằng sự chuyển dạng và tăng sinh tế bào biểu mô tuyến tạo thành 1 u tuyến lành tính; u tuyến này lớn dần và sau cùng hoá ác, xâm nhập tại chỗ qua các lớp thành ruột và cho di căn. Diễn tiến này tương ứng với sự bất hoạt trước tiên các gen ức chế u APC và gen sửa chữa ADN MSH2, tiếp theo là sự hoạt hoá tiền-oncogen *ras*, rồi đến các đột biến làm thiếu hụt các gen ức chế u khác như DCC, p53 và thêm nhiều gen khác nữa (Hình 41).



Hình 41: Sự tích lũy đột biến trong quá trình hình thành carcinôm tuyến đại tràng.

VIII. Liên hệ lâm sàng:

A. Tác động của u trên cơ thể:

Mọi khối u đều là những vật ký sinh trên cơ thể, có thể gây ra những tác động từ nhẹ đến nặng, tùy vào vị trí xuất hiện và tính chất lành hoặc ác của chúng.

1. Tại chỗ:

Sự phát triển của khối u sẽ chèn ép và cản trở hoạt động của các mô - cơ quan lân cận, vì vậy có thể gây nguy hiểm nếu u xuất hiện ở những vị trí quan trọng, cho dù đó là 1 u lành tính.

Thí dụ:

- Một u tuyến yên lành tính có kích thước nhỏ, đường kính 1 cm, vẫn có thể chèn ép phá hủy mô tuyến bình thường xung quanh, dẫn đến tình trạng suy tuyến yên. Các u não, dù lành hoặc ác đều nguy hiểm tính mạng do khả năng làm tăng áp lực nội sọ, chèn ép lên các cấu trúc quan trọng của hệ thần kinh trung ương.

- U thành ruột, dù lành tính, vẫn có thể dẫn đến lồng ruột và tắc ruột.

- Các u lành có tính di động, như u nang buồng trứng, polyp đại tràng; có thể bị xoắn lại gây xuất huyết.

2. Toàn thân:

a/ Tác động nội tiết: xảy ra đối với những u xuất phát từ tuyến nội tiết, thí dụ:

- U vỏ thượng thận, lành hoặc ác, có thể gây ra hội chứng Cushing do tế bào u sản xuất quá nhiều corticosteroid.

- U tế bào beta tuyến tụy có thể gây hạ đường huyết do sản xuất quá nhiều insulin.

b/ Suy mòn: là tình trạng biến mất dần khối cơ - mỡ trong cơ thể, hay gặp ở các bệnh nhân ung thư. Tình trạng suy mòn được giải thích là do sự thay đổi về vị giác, mất cảm giác thèm ăn hoặc do tác động của một số cytokin lưu hành trong máu.

c/ Hội chứng cận ung thư (Paraneoplastic syndrome):

Là các phức hợp triệu chứng xảy ra ở các bệnh nhân ung thư mà không thể giải thích được bằng sự xâm nhập hoặc di căn của khối u, hoặc bằng hoạt động sản xuất các hormon vốn có ở mô nguyên ủy của khối u.

Các hội chứng cận ung thư thường gặp là hội chứng Cushing, sự tăng canxi máu, huyết khối tĩnh mạch. Các loại ung thư thường có hội chứng cận ung thư là ung thư phổi, ung thư vú và ung thư hệ tạo huyết. Thí dụ:

- Trong ung thư phổi loại tế bào nhỏ, có thể gặp hội chứng Cushing và tăng canxi máu do tế bào u có khả năng sản xuất ra ACTH và các péptid tương tự hormon tuyến cận giáp.

- Hạ đường huyết có thể gặp ở bệnh nhân bị sarcôm sợi do tế bào u sản xuất được insulin hoặc chất tương tự insulin.

- Huyết tắc tĩnh mạch có thể gặp ở ung thư phổi, ung thư tuyến tụy, do tế bào u sản xuất các chất hoạt hoá hệ thống đông máu.

B. Xếp giai đoạn ung thư (Staging of cancer):

Nhằm đánh giá mức độ lan tràn của ung thư, làm cơ sở cho việc xác định phác đồ điều trị hợp lý, đánh giá tiên lượng, so sánh hiệu quả của các phương pháp điều trị khác nhau hoặc giữa các cơ sở điều trị. Để xếp giai đoạn, người ta dựa vào kích thước của khối u nguyên phát, mức độ xâm nhập vào mô xung quanh, mức độ di căn vào các hạch bạch huyết và di căn xa.

Thí dụ : Ung thư cổ tử cung được xếp thành 5 giai đoạn như sau:

Giai đoạn	Đặc điểm
0	Ung thư tại chỗ
I	Xâm nhập tại chỗ còn sớm, không có di căn
II	Bắt đầu lan rộng và di căn đến hạch vùng
III	Lan rộng và di căn đến nhiều hạch
IV	Có di căn xa

Nếu ung thư cổ tử cung được phát hiện sớm ở giai đoạn 0 thì khả năng chữa khỏi bằng phương pháp điều trị tại chỗ đơn giản như khoét chóp là 100%; trái lại khi đã ở vào giai đoạn IV thì coi như không còn khả năng chữa khỏi, dù với bất kỳ phương pháp điều trị nào.

Để việc xếp giai đoạn ung thư mang tính khách quan, Hiệp hội quốc tế chống ung thư (UICC) đã đưa ra hệ thống xếp hạng TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) mà từ nhiều năm nay đã được áp dụng rộng rãi tại các cơ sở điều trị. Sau đây là các định nghĩa được dùng trong hệ thống này:

T	Khối u nguyên phát (Tumor)
Tx	U nguyên phát không thể đánh giá được
T0	Không tìm thấy u nguyên phát
Tis	Carcinôm tại chỗ
T1,2,3,4	Kích thước u và/ hoặc mức độ lan rộng tại chỗ tăng dần
N	Hạch bạch huyết vùng (Nodes)
Nx	Hạch vùng không đánh giá được
N0	Không thấy di căn hạch vùng
N1,2,3	Số hạch bị di căn tăng dần
M	Di căn xa (Metastasis)
Mx	Di căn xa không đánh giá được
M0	Không thấy di căn xa
M1	Có di căn xa

C. Các chất đánh dấu u (tumor marker):

Là các sản phẩm chế tiết của tế bào ung thư, được gắn trên bề mặt tế bào hoặc đưa vào trong các dịch cơ thể. Định lượng huyết thanh các chất này có thể trợ giúp công tác chẩn đoán và theo dõi điều trị một số bệnh ung thư. Thí dụ:

- **Alpha fetoprotein (AFP)** là 1 protein phôi được tìm thấy trong gan, túi noãn hoàng và ống tiêu hoá của phôi thai. AFP tăng cao trong các ung thư gan, ung thư tế bào mầm của tinh hoàn và buồng trứng

- **Kháng nguyên carcinôm phôi CEA** (carcinoembryonic antigen) là 1 glycoprotein do gan, tuyến tụy và ống tiêu hoá của phôi thai sản xuất. CEA có thể tăng cao trong ung thư vú, buồng trứng, đại tràng, ung thư phổi loại tế bào nhỏ.

- **HCG** (human chorionic gonadotropin) là 1 glycoprotein do hợp bào nuôi sản xuất, tăng cao trong các u tế bào nuôi

- **Calcitonin** là 1 hormon được sản xuất bởi tế bào C của tuyến giáp, tăng cao trong các ung thư tuyến giáp dạng tủy

- **Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt PSA** (Prostate specific antigen) là 1 protease do biểu mô tuyến tiền liệt sản xuất, tăng cao trong ung thư tuyến tiền liệt.

- **Phosphatase acid tuyến tiền liệt - PAP** (prostatic acid phosphatase) tăng cao ở những bệnh nhân bị ung thư di căn tuyến tiền liệt.

- **Lactate dehydrogenase (LDH)** tăng cao ở những bệnh nhân bệnh bạch cầu, u hắc tố, các limphôm.

- **Enolase đặc hiệu neuron NSE** (Neuron specific enolase) là 1 glycoprotein có nguồn gốc thần kinh, tăng cao trong các u thần kinh nội tiết, u nguyên bào thần kinh.

- **Kháng nguyên ung thư CA** (cancer antigen) là các glycoprotein không thấy ở tế bào bình thường nên rất có giá trị trong tầm soát ung thư. Có nhiều loại CA khác nhau: CA 15-3, tăng cao trong ung thư vú; CA 19-9, tăng cao trong ung thư tuyến tụy; CA 72-4, tăng cao trong ung thư vú và buồng trứng; CA-125, tăng cao trong ung thư buồng trứng.

D. Tầm soát ung thư:

Khả năng chữa khỏi một ung thư tùy thuộc rất lớn vào việc phát hiện sớm khi nó còn trong thời kỳ tiền lâm sàng. Sự hiểu biết rõ hơn về bản chất của mỗi loại ung thư cùng với kết quả điều tra dịch tế học cho phép xác định các nhóm nguy cơ cao để từ đó tìm ra những biện

pháp tầm soát thích hợp. Sau đây là chế độ tầm soát một số loại ung thư thường gặp do Hiệp hội ung thư Hoa kỳ ACS (American Cancer Society) đề nghị:

Mục tiêu tầm soát	Kỹ thuật tầm soát	Chỉ định	Thời biểu
UT. ruột già	Nội soi đại tràng sigma	≥ 50 tuổi	mỗi 3-5 năm
	Tim máu ẩn trong phân	≥ 50 tuổi	mỗi năm
	Thăm khám trực tràng	Đàn ông ≥ 40 tuổi	mỗi năm
UT. tuyến tiền liệt	Định lượng PSA	Đàn ông ≥ 50 tuổi	mỗi năm
UT. sinh dục nữ	Thăm khám vùng chậu và làm Phết mỏng Papanicolaou	Phụ nữ 18 - 40 tuổi Phụ nữ > 40 tuổi	mỗi 3 năm mỗi năm
	UT. vú	Tự khám vú	Phụ nữ ≥ 20 tuổi
Đi khám vú		Phụ nữ 20 - 40 tuổi	mỗi 3 năm
		Phụ nữ > 40 tuổi	mỗi năm
Chụp nhũ ảnh		Phụ nữ 40 - 49 tuổi Phụ nữ ≥ 50 tuổi	mỗi 1 - 2 năm mỗi năm
UT. da	Khám da	20 - 39 tuổi	mỗi 3 năm

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- Lipoma là tên gọi của u lành xuất phát từ:*
A/ Tế bào cơ vân B/ Tế bào cơ trơn C/ Tế bào mỡ
D/ Tế bào limphô E/ Tế bào sụn
- Đặc điểm vi thể của u lành là:*
A/ Tế bào rất đa dạng B/ Tế bào tăng sản nhưng không dị dạng
C/ Nhân to nhỏ không đều D/ Bào tương có nhiều thể vùi E/ Tế bào dị dạng
- Nghiên cứu về các retrovirus sinh u đã giúp phát hiện ra bộ gen người bình thường có chứa:*
A/ Gen sửa chữa ADN B/ Tiền oncogen C/ Gen thúc đẩy sự tự hủy tế bào
D/ Gen ức chế sự tự hủy tế bào E/ Gen ức chế u
- Trước 1 phụ nữ 35 tuổi được tầm soát ung thư cổ tử cung bằng phết mỏng Pap, phát hiện có các tế bào gai nghịch sản nặng (HSIL), cần đưa ra khuyến cáo:*
A/ Tổn thương này có thể tiến triển thành carcinôm tế bào gai xâm nhập ở cổ tử cung
B/ Phụ nữ này có thể đang có một u quái trưởng thành ở buồng trứng
C/ Tổn thương này là một carcinôm tế bào gai xâm nhập ở cổ tử cung đang thoái triển
D/ Cần sử dụng ngay vaccin ngừa HPV
E/ Các thành viên nữ khác trong gia đình của phụ nữ này có nguy cơ bị tổn thương tương tự
- Điểm khác biệt quan trọng nhất để phân biệt giữa u thực và u giả là:*
A/ Kích thước u B/ Hình dạng u C/ Tính sinh sản tự động của tế bào u
D/ Mật độ u E/ Mặt cắt u
- Dạng đại thể của u ác xuất phát từ biểu mô phủ ít khi có dạng:*
A/ Khối sần sùi B/ Loét C/ Phối hợp sùi-loét
D/ Nhiều cục nhỏ E/ Thâm nhiễm

7. Một bệnh nhân nam được phát hiện tình cờ có khối u phổi qua chụp x-quang; khảo sát vi thể cho thấy u tạo bởi các mô sụn, cơ trơn và biểu mô hô hấp trưởng thành nhưng sắp xếp lộn xộn, nhiều khả năng đây là:

- A/ Carcinôm phế quản B/ Choristôm ở phổi C/ Hamartôm ở phổi
D/ U quái di căn phổi E/ Tổn thương lao phổi cũ

8. Grad mô học của 1 u ác được xác định dựa vào:

- A/ Độ biệt hoá của tế bào u B/ Chỉ số phân bào trong khối u
C/ Cấu tạo mô học của u D/ Chỉ A, B đúng E/ Cả A, B, C đúng

9. Khi nói tế bào u không còn bị tác động bởi giới hạn Hayflick, có nghĩa là :

- A/ Tế bào u đã trở nên bất tử B/ Tế bào u có thể phân bào bất thường
C/ Tế bào u sản xuất được enzym telomerase ức chế sự thoái hoá đầu mút nhiễm sắc thể
D/ Tất cả A, B, C đúng E/ Chỉ A và C đúng

10. Nếu không có sự tăng sinh mạch máu trong khối u thì đường kính khối u không thể vượt quá:

- A/ 0, 2 mm B/ 1- 2 mm C/ 1cm D/ Trên 2 cm E/ 20 cm

11. Thời gian nhân đôi (TGND):

- A/ Là thời gian cần thiết để đường kính khối u tăng gấp đôi
B/ Biểu thị tốc độ tăng trưởng khối u
C/ TGND càng ngắn thì thời kỳ tiền lâm sàng càng dài ra
D/ TGND giống nhau cho mọi loại ung thư
E/ Tất cả A, B, C, D sai

12. Các ổ ung thư thứ phát do di căn theo đường máu thường thấy nhất ở:

- A/ Gan B/ Phổi C/ Cơ tim
D/ Chỉ A, B đúng E/ Tất cả A, B, C đúng

13. Sarcôm KHÔNG CÓ đặc điểm:

- A/ Là u ác B/ Xuất nguồn từ mô liên kết
C/ Khó phân biệt giữa mô chủ và mô đệm D/ Có thể hiện diện ở mọi vùng cơ thể
E/ Tiên lượng thường tốt

14. Phân số tăng trưởng của một khối U:

- A/ Là tỉ lệ tế bào đang hoạt động tăng sinh trong khối u
B/ Thường không quá 20% vào thời điểm U được phát hiện trên lâm sàng
C/ Tỉ lệ thuận với tốc độ tăng trưởng của khối U
D/ Cả A, B, C đúng
E/ Chỉ A, C đúng

15. Trong hiện tượng di căn của ung thư, người ta nhận thấy:

- A/ Ổ thứ phát do di căn có khi được phát hiện trước ổ nguyên phát
B/ Carcinôm thường cho di căn theo đường bạch huyết hơn
C/ Sarcôm thường cho di căn theo đường máu hơn
D/ Cả A, B, C đúng E/ Chỉ B và C đúng

16. Tế bào gan ung thư có thể sản xuất ra Alpha fetoprotein là (AFP) do:

- A/ Hiện tượng đột biến gen mã hoá cho albumin
B/ Hiện tượng giải ức chế gen mã hoá cho AFP
C/ Sự biệt hoá của tế bào ung thư
D/ Cả A, B, C đúng
E/ Cả A, B, C sai

17. Các tiền-oncogen:

- A/ Chỉ hiện diện trong nhân của tế bào ung thư
B/ Khi bị đột biến, có thể kích thích tế bào chuyển dạng thành bào u
C/ Còn gọi là gen ung thư trội
D/ Cả A, B, C đúng
E/ Chỉ B và C đúng

TỔN THƯƠNG HUYẾT QUẢN - HUYẾT

Mục tiêu:

1. Định nghĩa phù. Phân tích cơ chế bệnh sinh của các loại phù không do viêm.
2. Định nghĩa sung huyết. Phân tích cơ chế bệnh sinh của sung huyết động và sung huyết tĩnh
3. Định nghĩa và mô tả các hình thái của xuất huyết.
4. Định nghĩa huyết khối. Cơ chế bệnh sinh, tiến triển và hậu quả của huyết khối
5. Định nghĩa huyết tắc. Nêu bản chất của cục huyết tắc, phân loại và hậu quả của huyết tắc.
6. Định nghĩa nhồi máu. Mô tả, phân tích hai loại nhồi máu đỏ và nhồi máu trắng và hậu quả của nhồi máu
7. Định nghĩa và cơ chế bệnh sinh của sốc.

Rối loạn tuần hoàn và rối loạn cân bằng dịch có thể gây ra những tổn thương như: phù, sung huyết, xuất huyết, sốc và 3 tổn thương có liên hệ mật thiết với nhau là huyết khối, huyết tắc và nhồi máu. Các tổn thương này rất thường gặp và là nguyên nhân chính gây ra các tử vong, thí dụ như sốc tim, nhồi máu cơ tim, xuất huyết não, huyết tắc phổi ...

I. PHÙ (edema)

1/ Định nghĩa:

Là sự ứ đọng 1 lượng dịch bất thường trong mô kẽ gian bào hoặc trong khoang cơ thể. Phân biệt 2 loại phù :

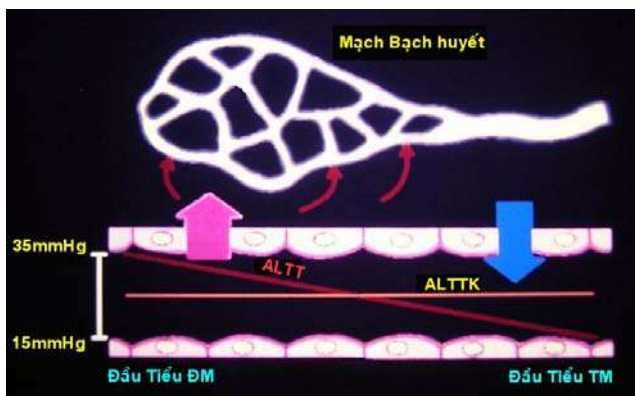
- *Phù viêm*: do tăng tính thấm thành mạch. Dịch ứ đọng ở đây gọi là dịch xuất (exudate) hay còn gọi là dịch phù viêm, có hàm lượng protein cao $\geq 3g\%$, tỉ trọng $> 1,020$.

- *Phù không do viêm*: do các thay đổi huyết động học, làm gia tăng lực đẩy dịch từ trong lòng mạch vào khoảng kẽ. Dịch ứ đọng gọi là dịch thấm (transudate), có hàm lượng protein thấp $< 3g\%$, tỉ trọng $< 1,012$. Đây là loại phù sẽ được đề cập dưới đây

Cả hai loại phù đều có thể ở dạng lan tỏa hay khu trú. Sự ứ đọng dịch khu trú trong các khoang màng phổi, bao tim và màng bụng được gọi là tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim và tràn dịch màng bụng (còn gọi là cổ trướng)

2/ Cơ chế bệnh sinh:

Theo định luật Starling, sự trao đổi dịch giữa khoang kẽ và khoang trong lòng mạch chịu sự tác động của áp lực thủy tĩnh và áp lực thẩm thấu của cả hai khoang này, trong đó áp lực thủy tĩnh (ALTT) trong lòng mạch và áp lực thẩm thấu keo (ALTTK) của huyết tương giữ vai trò chính.



Hình 1: Cơ chế trao đổi dịch giữa khoang mạch và mô kẽ

Ở đầu tiểu động mạch của hệ mao mạch, ALTT là 35 mmHg, giảm dần đến 12 - 15 mmHg tại đầu tiểu tĩnh mạch. Trái lại, ALTTK tại đầu tiểu động mạch là 20-25mmHg và chỉ tăng lên chút ít tại đầu tiểu tĩnh mạch do sự thoát dịch. Kết quả, dịch sẽ được đẩy từ lòng mạch vào mô kẽ ở phần mao mạch phía đầu động mạch sau đó phần lớn sẽ được hút trở lại ở phía đầu tĩnh mạch, một phần nhỏ sẽ được dẫn lưu vào các mạch bạch huyết (Hình 1).

Như vậy, phù không do viêm có thể xảy ra do các nguyên nhân sau:

- Tăng ALTT trong lòng mạch
- Giảm ALTTK của huyết tương
- Giảm dẫn lưu vào mạch bạch huyết

a/ Tăng ALTT (hydrostatic pressure): có thể tăng cục bộ hoặc toàn bộ

- Áp lực thủy tĩnh tăng cục bộ: tĩnh mạch chi dưới bị tắc do huyết khối làm tăng áp lực thủy tĩnh, gây ra phù chi dưới. Xơ gan làm tăng áp lực thủy tĩnh trong tĩnh mạch cửa, gây ra tràn dịch màng bụng, còn gọi là cổ trướng (Hình 2A).

- Áp lực thủy tĩnh tăng toàn bộ: suy tim ứ huyết làm tăng áp lực thủy tĩnh trong toàn bộ hệ tĩnh mạch, gây ra phù phổi và toàn thân.

b/ Giảm áp lực thẩm thấu keo của huyết tương (colloid osmotic pressure):

Áp lực thẩm thấu keo của huyết tương giảm khi nồng độ protein trong huyết tương giảm, gây ra phù toàn thân. Protein huyết tương giảm có thể do:

- Tăng thất thoát: hội chứng thận hư.
- Giảm tổng hợp: xơ gan, suy dinh dưỡng nặng thể Kwashiokor.

c/ Tắc mạch bạch huyết: làm cản trở sự dẫn lưu dịch kẽ vào trong mạch bạch huyết, kết quả gây ra phù. Thí dụ:

- Phù chân voi trong bệnh nhiễm giun chỉ (filiriasis), do giun chỉ gây tắc nghẽn mạch bạch huyết vùng bẹn (Hình 2B).
- Phù cánh tay do các hạch nách bị nạo bỏ trong phẫu thuật cắt điều trị ung thư vú.



Hình 2: Tràn dịch màng bụng và tràn dịch tĩnh mạch (A); Phù chân voi bên phải (B)

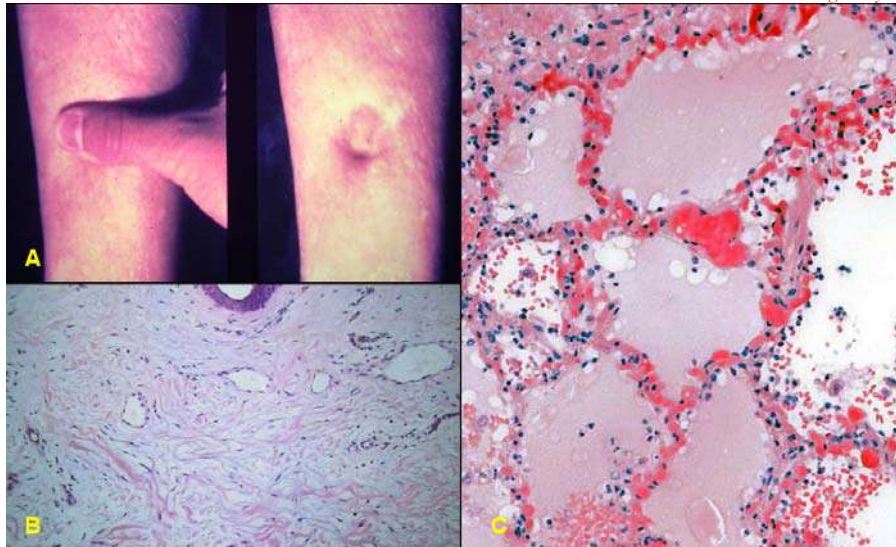
3/ Hình thái tổn thương:

a/ Đại thể:

Mọi mô và cơ quan đều có thể bị phù nhưng thường gặp nhất ở 3 nơi: mô dưới da (thường ở chi dưới), phổi, não. Các tạng bị phù thường to, mềm và nặng hơn bình thường, máu có thể nhạt hoặc đậm hơn bình thường; trên diện cắt thường có dịch phù chảy ra. Mô dưới da bị phù sẽ lõm xuống khi ấn ngón tay vào (Hình 3 A,B) .

b/ Vi thể:

Mô kẽ bị phù có hình ảnh của 1 cấu trúc lỏng lẻo do ứ đọng dịch phù. Trong phù phổi, dịch phù làm đầy vách phế nang và thoát vào trong lòng các phế nang (Hình 3C). Trong phù não, dịch phù chen giữa các sợi thần kinh và quanh các mạch máu.



Hình 3: Đại thể và vi thể của phù mô dưới da chi dưới (A,B);
Phù phổi do suy tim, lòng phế nang ứ dịch phù màu hồng (C).

II. SUNG HUYẾT

1/ Định nghĩa:

Là tình trạng gia tăng quá mức lượng máu chứa trong mô-cơ quan.

2/ Hình thái tổn thương:

Phân biệt 2 loại sung huyết

a/ Sung huyết động (active hyperemia):

Là sự gia tăng quá mức lượng máu vào hệ thống mao mạch do sự giãn nở các động mạch và tiểu động mạch. Nguyên nhân của giãn nở này có thể do tác động của các chất trung gian hóa học (như trong viêm cấp tính) hoặc do kích thích thần kinh vận mạch. Sung huyết động sẽ làm tăng chuyển hóa tế bào tại chỗ dẫn đến sự tăng nhiệt độ, sung huyết động nặng có thể gây ra phù do ứ đọng dịch xuất thành huyết. Vì vậy các mô-cơ quan bị sung huyết động sẽ có màu đỏ rực, nóng và sưng.

Thí dụ: đỏ da trong viêm da, đỏ mặt mắc cỡ.

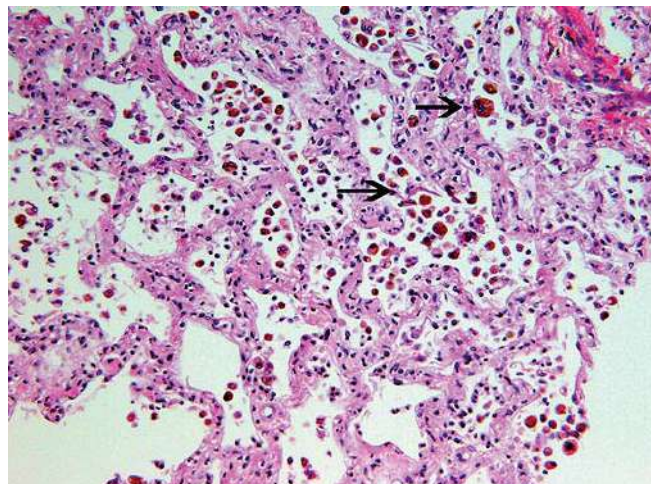
b/ Sung huyết tĩnh (passive hyperemia= congestion):

Còn gọi là ứ huyết, là tình trạng ứ máu trong hệ mao mạch và các tiểu tĩnh mạch do sự dẫn lưu máu tĩnh mạch về tim bị cản trở.

Các mô-cơ quan bị sung huyết tĩnh có màu đỏ xẫm do ứ máu nghèo oxy, sưng to do ứ đọng dịch thấm trong mô kẽ. Tình trạng thiếu oxy có thể dẫn đến hoại tử tế bào - mô.

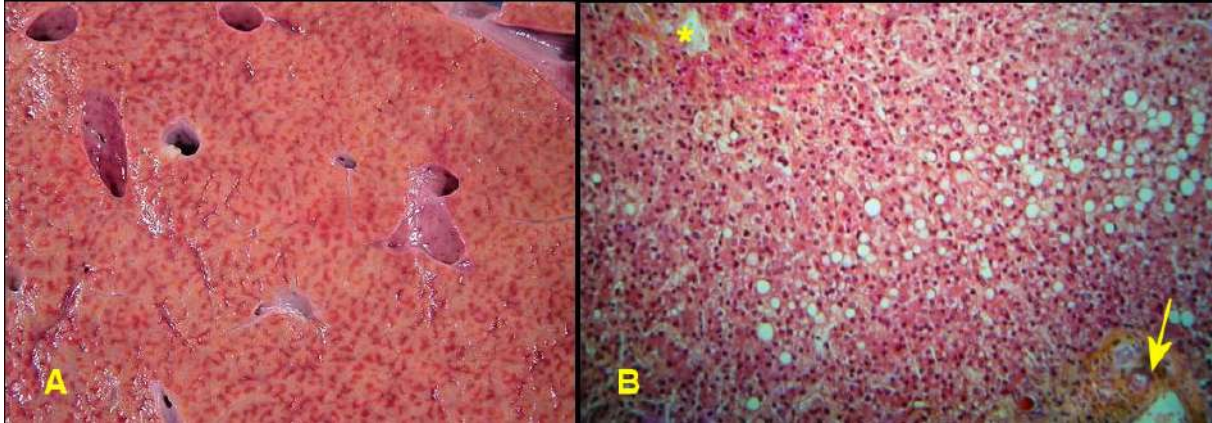
Sung huyết tĩnh thường gặp nhất và có biểu hiện rõ rệt nhất tại phổi và gan.

- Sung huyết tĩnh ở phổi: thường do suy tim trái, hẹp van 2 lá. Máu tĩnh mạch phổi về tim bị cản trở làm phổi bị sung huyết; phổi có màu nâu xẫm, rắn. Dưới KHV, các mao mạch của vách phế nang giãn rộng, thường có tổn thương nội mô làm thoát hồng cầu vào lòng phế nang. Vì vậy trong lòng phế nang có các "tế bào suy tim" (heart failure cell) tức là các đại thực bào phế nang chứa nhiều sắc tố hemosiderin trong bào tương, kết quả của hoạt động phân hủy hemoglobin của hồng cầu được thực bào (Hình 4).



Hình 4: Sung huyết tĩnh ở phổi kéo dài, lòng phế nang có các "tế bào suy tim" (mũi tên).

-Sung huyết tĩnh ở gan: thường do suy tim phải, làm cản trở sự dẫn lưu máu từ tĩnh mạch trên gan về tim. Kết quả gan sưng to, màu đỏ sẫm; khi cắt ngang có hình ảnh “gan hạt cau” (Hình 5A), gồm các đám thâm máu (tương ứng với các trung tâm tiểu thùy bị ứ huyết hoại tử) xen kẽ với các đám nhạt màu (tương ứng với các vùng tế bào gan còn bình thường hoặc thoái hóa mỡ). Dưới KHV, các xoang mao mạch gan giãn rộng do ứ huyết; do tình trạng thiếu oxy ở trung tâm tiểu thùy nặng hơn vùng quanh khoảng cửa nên các tế bào gan ở vùng trung tâm thường bị hoại tử trước trong khi các tế bào gan quanh khoảng cửa vẫn còn tương đối bình thường hoặc chỉ bị thoái hóa mỡ (Hình 5B).



Hình 5: Hình ảnh “gan hạt cau” (A); trên vi thể, hoại tử tế bào gan ở quanh tĩnh mạch trung tâm nặng hơn vùng quanh khoảng cửa (mũi tên) (B)

III. XUẤT HUYẾT (hemorrhage)

1/ Định nghĩa:

Là tình trạng máu toàn phần thoát ra ngoài lòng mạch.

2/ Nguyên nhân:

- Các chấn thương gây đứt vỡ thành mạch.
- Bệnh lý thành mạch: phình mạch, xơ vữa động mạch, viêm mạch máu.
- Bệnh lý cầm máu- đông máu: các bệnh giảm tiểu cầu máu, bệnh ưa chảy máu.

3/ Hình thái tổn thương:

Phân biệt 2 loại xuất huyết

a/ Xuất huyết ngoại: máu chảy ra ngoài cơ thể theo các đường khác nhau: chảy máu mũi, xuất huyết tiêu hóa, chảy máu đường sinh dục,...

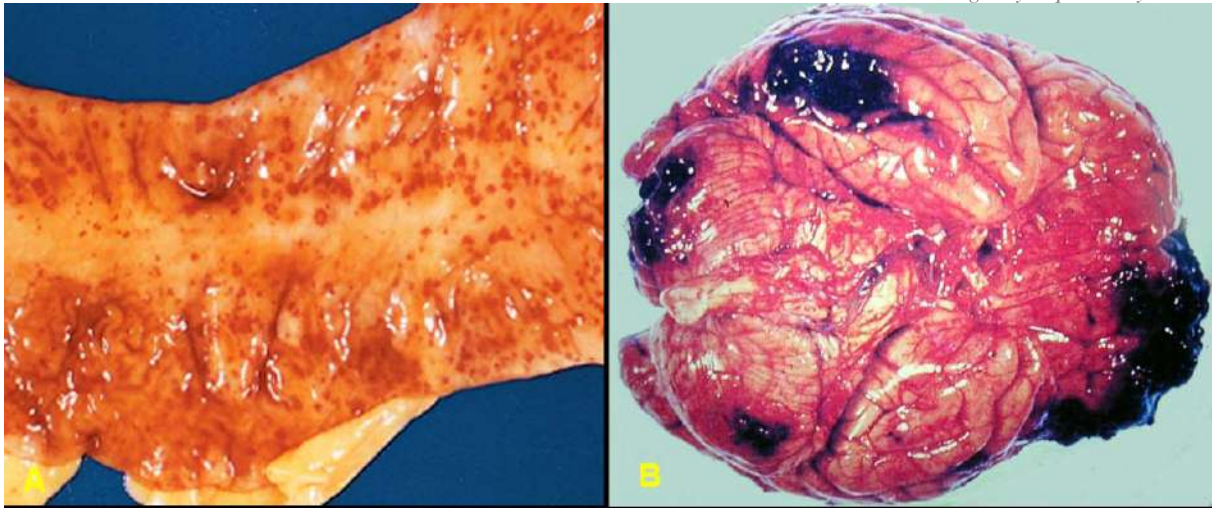
b/ Xuất huyết nội: máu thoát ra khỏi lòng mạch nhưng vẫn còn nằm trong cơ thể. Máu có thể tích tụ trong các khoang tự nhiên gây ra tràn máu màng tim, tràn máu màng phổi, tràn máu màng bụng, tràn máu bao khớp. Máu có thể xâm nhập vào các mô dưới da và niêm mạc; biểu hiện dưới nhiều dạng khác nhau như đốm xuất huyết, ban xuất huyết, bầm máu, ổ máu tụ (Hình 6).

Dưới KHV, biểu hiện của xuất huyết là sự hiện diện của hồng cầu bên ngoài mạch máu.

4/ Hậu quả của xuất huyết:

Tùy thuộc số lượng máu bị mất, tốc độ xuất huyết và vị trí xuất huyết:

Thí dụ: xuất huyết nhanh và nhiều (> 20% thể tích máu) có thể gây ra tình trạng sốc giảm thể tích và tử vong; cùng lượng máu mất nhưng xuất huyết trong não sẽ có hậu quả khác với xuất huyết dưới da.



Hình 6: Các đốm xuất huyết dưới niêm mạc ruột già do bệnh giảm tiểu cầu máu (A); xuất huyết dưới màng cứng do chấn thương sọ não (B).

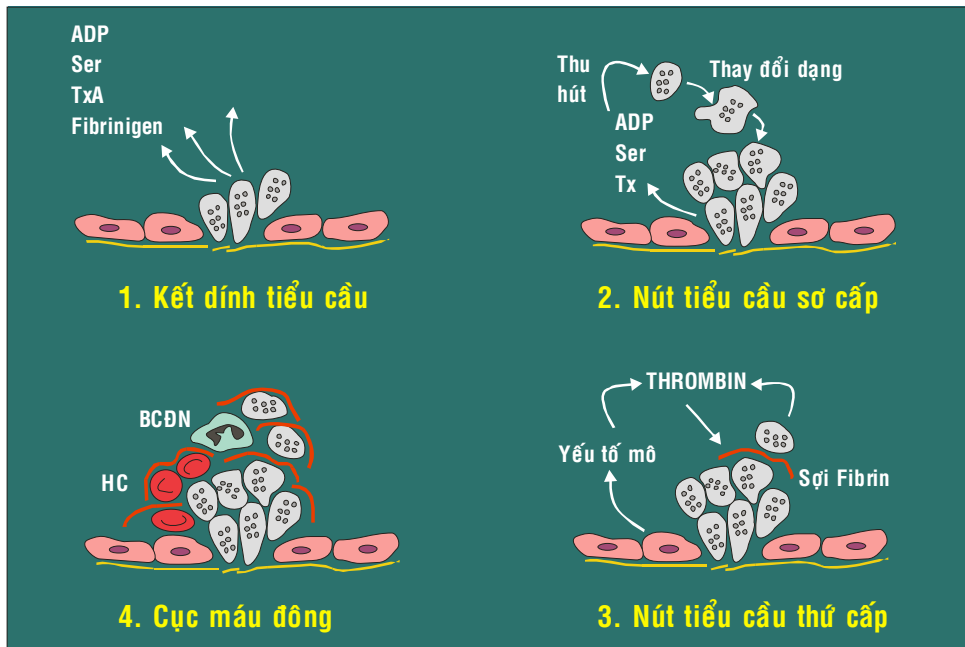
IV. HUYẾT KHỐI (thrombosis)

1/ Định nghĩa:

Là sự hình thành 1 cục máu đông bất thường trong lòng hệ tim-mạch của 1 người sống (tim, động mạch, tĩnh mạch, mao mạch); cục máu này luôn dính vào nội mô và được gọi là cục huyết khối (thrombus).

Huyết khối luôn có liên quan với 1 tổn thương nội mô vì chính tổn thương này đã khởi phát hoạt động của hệ thống cầm máu-đông máu đưa đến sự hình thành cục huyết khối.

2/ Tóm tắt về quá trình cầm máu-đông máu bình thường (hình 7):



Hình 7: Quá trình cầm máu đông máu bình thường

Tế bào nội mô (TBNM) tự nhiên có tính chống cầm máu-đông máu vì vậy ngăn cản sự hình thành cục máu đông trong lòng mạch máu bình thường.

- Khi TBNM bị tổn thương để lộ màng đáy và các sợi collagen bên dưới, các tiểu cầu (TC) lập tức nhận biết, thay đổi hình dạng, thò ra các chân giả để bám vào vị trí tổn thương.

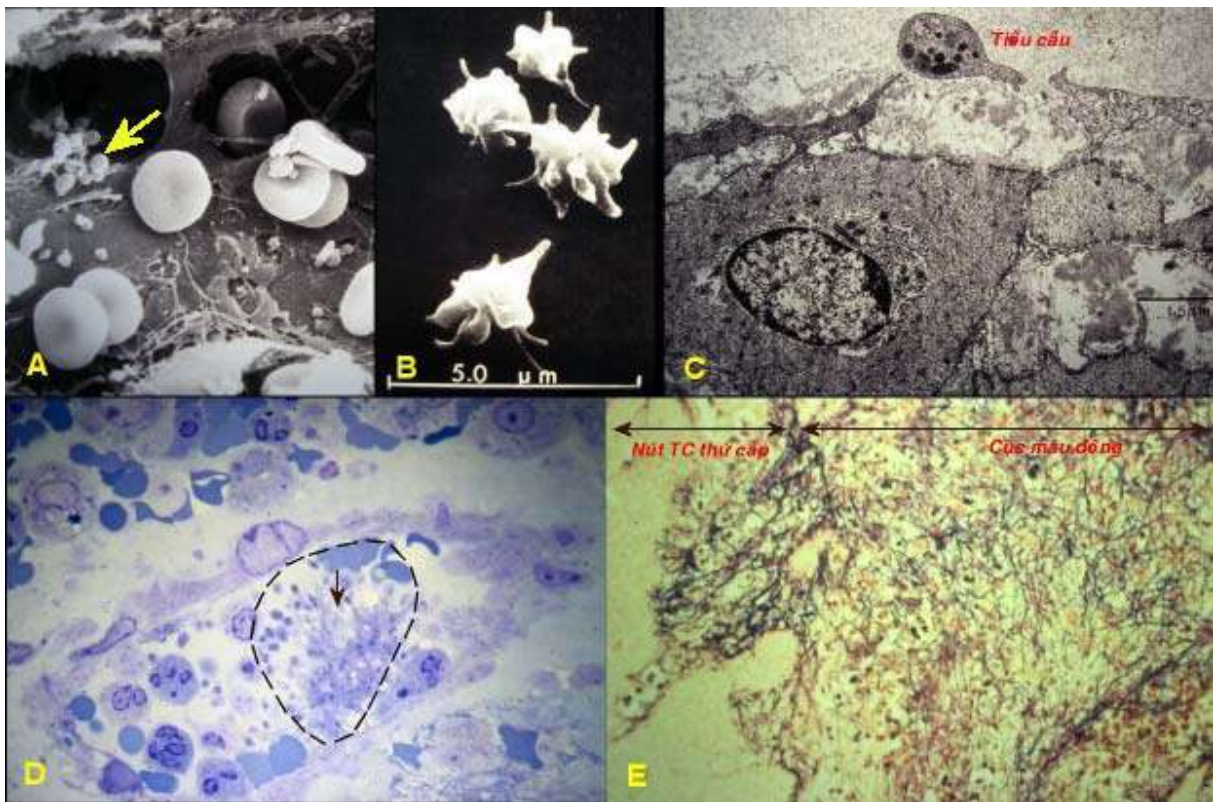
- Sự kết dính với collagen làm TC được hoạt hóa và bắt đầu phóng thích ADP, serotonin, Ca^{++} , fibrinogen từ các hạt trong bào tương đồng thời tổng hợp mới thromboxane A_2 . Phân tử

ADP, serotonin và thromboxane A₂ có tác dụng thu hút thêm các TC khác đến kết dính, kết quả hình thành 1 nút TC sơ cấp không bền bịt lên vị trí tổn thương.

- Một phức hợp phospholipid trên bề mặt TC hoạt hóa sẽ hoạt hóa con đường đông máu nội sinh, các yếu tố mô (tissue factor) sản sinh từ TBNM tổn thương sẽ hoạt hóa con đường đông máu ngoại sinh, kết quả thành lập được thrombin.

- Thrombin xúc tác phản ứng biến fibrinogen huyết tương thành fibrin. Dưới tác động của yếu tố làm bền vững fibrin (yếu tố XIII), các phân tử fibrin được trùng hợp với nhau thành sợi fibrin, đan kết thành 1 mạng lưới bao quanh nút TC, biến nút TC sơ cấp thành nút TC thứ cấp bền vững hơn, có khả năng bịt chắc chỗ thương tổn thành mạch để làm ngưng xuất huyết. Nếu tổn thương thành mạch quá lớn, quá trình đông máu sẽ được tiếp tục, tạo thành 1 mạng lưới fibrin lớn hơn kéo theo các tế bào máu vào trong các mắt lưới, kết quả hình thành 1 cục máu đông chồng lên nút TC để bịt kín tổn thương một cách chắc chắn hơn.

- Sau khi đã làm ngưng được xuất huyết, hệ thống tiêu fibrin (plasminogen-plasmin) được hoạt hóa để làm tan nút TC và cục máu đông, khôi phục lại thành mạch và tái lập sự lưu thông máu như cũ (Hình 8).



Hình 8: Tiểu cầu bình thường (mũi tên, A); Tiểu cầu thay đổi hình dạng (B); bám vào vị trí tổn thương (C); hình thành nút tiểu cầu thứ cấp (D); cục máu đông chồng lên nút tiểu cầu thứ cấp (E).

3/ Cơ chế bệnh sinh:

Có thể xem huyết khối là tình trạng bệnh lý của quá trình cầm máu-đông máu bình thường bởi vì nó dẫn đến sự thành lập 1 cục máu đông trong lòng mạch nhưng không nhằm mục đích cầm máu. Cục máu đông này được gọi là cục huyết khối, có thể được thành lập trong các trường hợp sau:

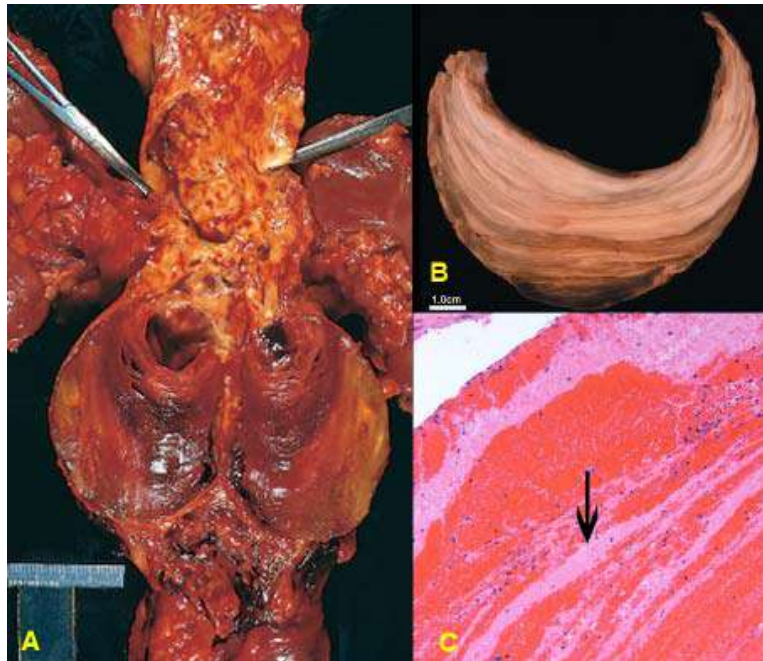
- Tổn thương nội mô của hệ tim mạch do nhồi máu cơ tim, viêm nội tâm mạc, xơ vữa động mạch, ...

- Rối loạn huyết động học: máu lưu thông theo kiểu xoáy (trong phình mạch máu) hoặc quá chậm chạp (trong rung nhĩ, sung huyết tĩnh) đều có thể làm tổn thương về cấu trúc hoặc chức năng của các TBNM, thuận lợi cho sự lắng đọng các TC và fibrin trên bề mặt TBNM.

- Tình trạng máu tăng đông: máu dễ đông hơn bình thường do mất cân bằng giữa các yếu tố đông máu và chống đông máu.

4/ Hình thái tổn thương:

Cục huyết khối có thể xuất hiện ở bất kỳ nơi nào trong hệ tim mạch: buồng tim, động mạch, tĩnh mạch, mao mạch. Trong buồng tim và các động mạch lớn có thể thấy dạng huyết khối vách mạch do cục huyết khối chỉ bám 1 bên vách. Các cục huyết khối lớn trong buồng tim hoặc động mạch chủ có dạng phân lớp do sự sắp xếp xen kẽ các lớp TC màu trắng với các lớp HC màu đỏ, tạo thành các đường song song gọi là các đường Zahn (Hình 9). Huyết khối trong các động mạch nhỏ hơn thường gây nghẽn mạch hoàn toàn hoặc không hoàn toàn. Huyết khối trong tĩnh mạch luôn luôn gây nghẽn mạch.



Hình 9: Huyết khối vách mạch trong phình động mạch chủ bụng (A); Cục huyết khối có dạng phân lớp (B); gồm các lớp tiểu cầu (mũi tên) xen kẽ lớp hồng cầu tạo thành đường Zahn (C)

Hình dạng và kích thước của cục huyết khối rất biến thiên, từ những khối tròn nhỏ đến những khối hình trụ dài và rất lớn, nhưng 1 đặc điểm không thể thiếu là cục huyết khối luôn có 1 chân gắn vào thành mạch.

Dưới KHV: cục huyết khối cấu tạo bởi nhiều đám tiểu cầu, bao quanh bởi mạng lưới fibrin trong đó có nhiều bạch cầu và hồng cầu bị mắc kẹt trong các mắt lưới.

5/ Hậu quả của huyết khối:

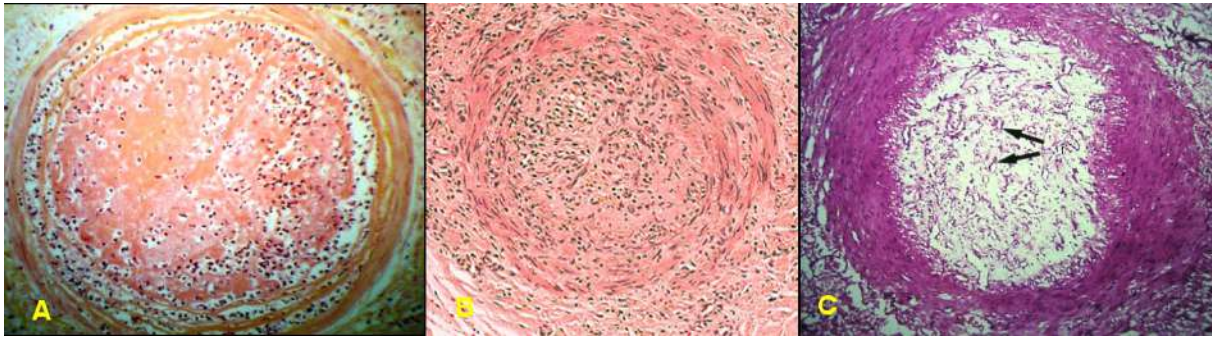
Khác nhau tùy theo vị trí và kích thước của cục huyết khối:

- Huyết khối tĩnh mạch gây ra sung huyết tĩnh, có thể đưa đến nhồi máu nếu không kịp thời có các nhánh tĩnh mạch khác dẫn lưu máu ra khỏi vùng bị sung huyết.
- Huyết khối động mạch làm hẹp lòng mạch, gây thiếu máu cục bộ vùng mô tương ứng; có thể dẫn đến nhồi máu nếu tắc nghẽn hoàn toàn (Hình 10A).
- Huyết khối trong buồng tim phải có thể bong ra gây huyết tắc phổi. Huyết khối trong buồng tim trái bong ra gây huyết tắc động mạch.

6/ Tiến triển của cục huyết khối:

- Tan hoàn toàn do hoạt động của hệ thống tiêu fibrin.
- Tiếp tục phát triển lớn thêm
- Di chuyển gây huyết tắc
- Tổ chức hóa: các tế bào cơ trơn và nguyên bào sợi thâm nhập vào huyết khối thông qua chỗ bám vào thành mạch của nó, các mao mạch mới được hình thành. Một lớp tế bào nội mô mới được thành lập phủ lên bề mặt cục huyết khối. Dần dần, cục huyết khối trở thành 1 mô liên kết dưới nội mô và được sát nhập vào thành mạch. Đối với cục huyết khối làm tắc nghẽn hoàn toàn lòng mạch, sự hình thành và thông nối giữa các mao mạch tân tạo trong cục huyết khối có thể tái lập được sự lưu thông máu (Hình 10B,C).

- Nhuyễn hóa cục huyết khối: thường xảy ra đối với cục huyết khối lớn, thay vì được tổ chức hóa, nó lại trở nên mềm nhũn do tác động của các enzym tiêu thể giải phóng từ các bạch cầu và tiểu cầu nằm kẹt trong cục huyết khối. Cục huyết khối bị nhuyễn hóa là 1 môi trường nuôi cấy vi khuẩn lý tưởng, nhanh chóng trở thành khối mũ khi máu bị nhiễm khuẩn.



Hình 10: Động mạch bị tắc hoàn toàn bởi cục huyết khối (A); Cục huyết khối được tổ chức hóa (B); xuất hiện các mao mạch tân tạo (mũi tên, C).

HUYẾT TẮC (embolism)

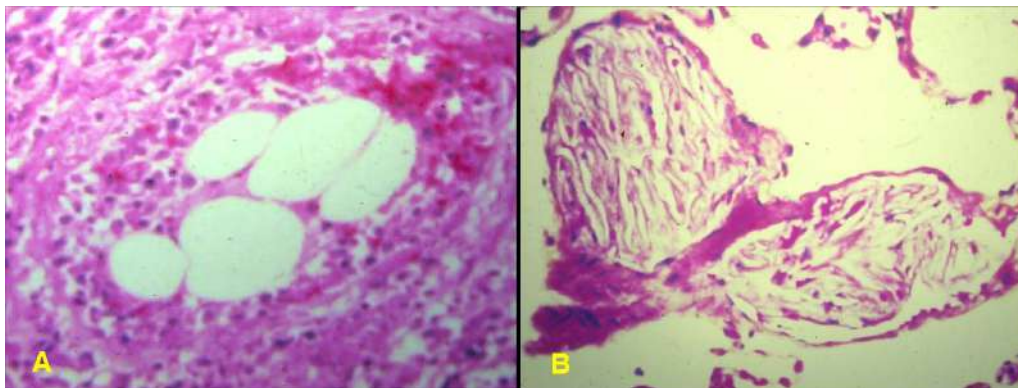
1/ Định nghĩa:

Là trường hợp có 1 vật lạ bị đẩy vào trong lòng mạch, di chuyển theo dòng máu rồi ngừng lại ở nơi mà đường kính lòng mạch không cho phép nó lọt qua nữa. Vật lạ đó được gọi là cục huyết tắc (embolus). Huyết tắc chỉ xảy ra trong hệ thống động mạch và mao mạch, không bao giờ thấy ở hệ tĩnh mạch.

2/ Bản chất của cục huyết tắc:

- 99% là các mảnh bong tróc ra từ cục huyết khối.
- 1% còn lại có thể là: mảnh xơ vữa, giọt mỡ, khí, dịch ối, đám tế bào ung thư, bông gòn.

Vì vậy, danh từ huyết tắc thường được ngầm hiểu như huyết tắc do huyết khối (thromboembolism), trừ phi có ghi chú thêm như huyết tắc khí, huyết tắc ung thư...(Hình 11)



Hình 11: Cục huyết tắc mỡ (A); cục huyết tắc dịch ối (B).

3/ Hậu quả của huyết tắc:

Tùy theo kích thước và bản chất cục huyết tắc, vị trí gây tắc nghẽn mạch, mức độ tắc nghẽn, khả năng cung cấp máu bằng các nhánh bên cho vùng mô tương ứng có mạch máu bị nghẽn; huyết tắc có thể gây ra những hậu quả rất khác nhau như:

- Không có biểu hiện triệu chứng nếu cục huyết tắc nhỏ, tan dễ dàng do hoạt động của hệ thống tiêu fibrin.
- Nhồi máu, hoại thư.
- Ổ viêm hoặc áp-xe tại nơi nghẽn tắc nếu cục huyết tắc có mang vi khuẩn.
- Ổ ung thư di căn nếu cục huyết tắc là tế bào ung thư.

4/ Phân loại huyết tắc:

Tùy theo huyết tắc gây tắc nghẽn các động mạch trong hệ tiểu tuần hoàn hay đại tuần hoàn, có thể phân biệt 2 loại chính: Huyết tắc phổi và huyết tắc động mạch.

a/ Huyết tắc phổi (pulmonary embolism):

Hơn 95% huyết tắc phổi xuất phát từ huyết khối ở tĩnh mạch sâu chi dưới như tĩnh mạch chày, đùi, hông; 5% còn lại là do mỡ, khí, nước ối, tế bào ung thư rơi vào tĩnh mạch, đi về tim

phải rời lên phổi (Hình 12). Tùy theo kích thước cục huyết tắc, vị trí động mạch phổi bị nghẽn tắc, hậu quả sẽ khác nhau:

- Không triệu chứng nếu cục huyết tắc nhỏ.
- Xuất huyết phổi.
- Nhồi máu phổi.
- Đột tử do suy tim phải cấp, trụy tim mạch (khi hơn 60% hệ tiểu tuần hoàn bị nghẽn tắc do có 1 cục huyết tắc lớn làm tắc động mạch lớn hay nhiều cục nhỏ làm tắc nhiều nhánh động mạch nhỏ).

b/ Huyết tắc động mạch (arterial embolism, systemic embolism):

Hầu hết huyết tắc động mạch xuất phát từ huyết khối vách buồng tim, van tim bên tim trái. Huyết tắc động mạch luôn đưa đến nhồi máu cơ quan tương ứng với động mạch bị tắc nghẽn. Các cơ quan thường bị huyết tắc động mạch là chi dưới, tim, não, thận, lách, ruột.



Hình 12: Cục huyết tắc nằm vắt ngang qua chỗ chia đôi của động mạch phổi

NHỒI MÁU (Infarction)

1/Định nghĩa:

Là tình trạng hoại tử 1 vùng mô - cơ quan do thiếu máu cục bộ, gây ra bởi sự tắc nghẽn động mạch nuôi hoặc tĩnh mạch dẫn lưu tương ứng.

Tuy nhiên, 99% trường hợp nhồi máu là do tắc nghẽn động mạch. Tắc nghẽn tĩnh mạch ít gây nhồi máu do các cơ quan thường có các nhánh tĩnh mạch bên giúp dẫn lưu máu đi, nhờ đó cải thiện được tình trạng tưới máu động mạch (trừ phi cơ quan chỉ có 1 nhánh tĩnh mạch dẫn lưu như tinh hoàn, buồng trứng, thận).

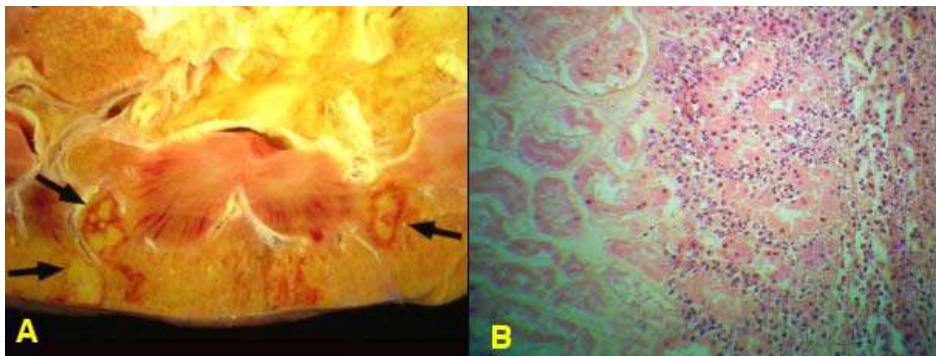
2/ Hình thái nhồi máu:

Đối với nhồi máu là do tắc nghẽn động mạch, phân biệt 2 loại tùy theo màu sắc như sau:

a/ Nhồi máu trắng:

Thường gặp ở tim, lách, thận, não do các động mạch bị nghẽn tắc ở đây thuộc hệ mạch máu tận cùng.

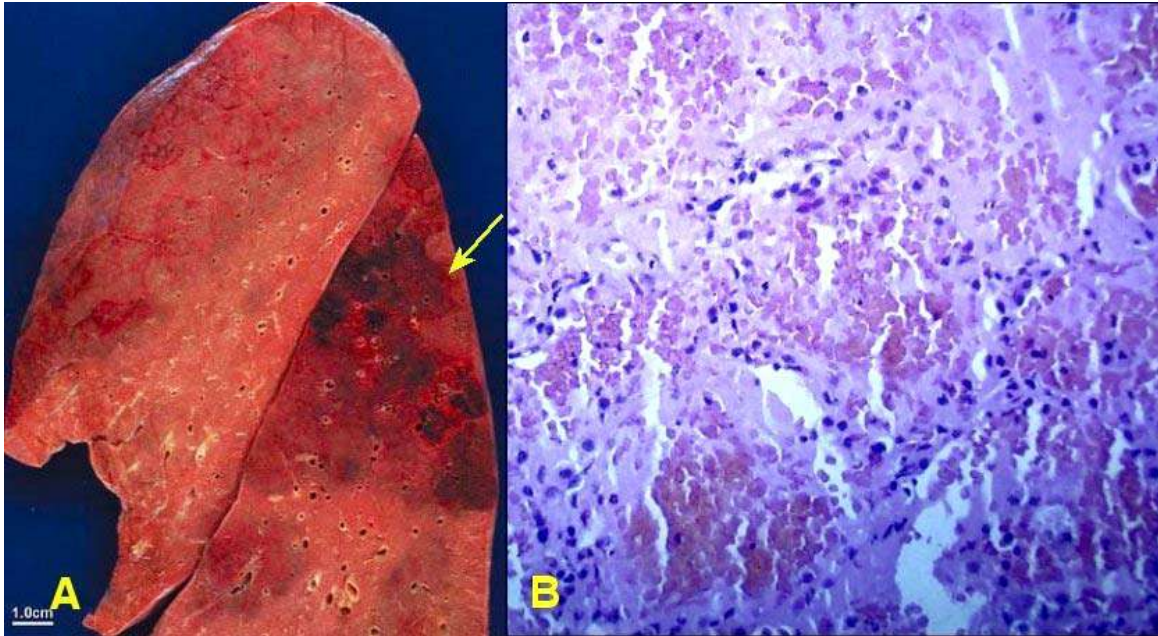
Ổ nhồi máu có màu vàng nhạt, mềm, giới hạn rõ và có mầu đỏ tươi do hiện tượng viêm và xuất huyết ở vùng mô lân cận. Dưới KHV, ổ nhồi máu là 1 vùng hoại tử đông đặc, riêng đối với nhồi máu ở não thì có dạng hoại tử hóa lỏng (Hình 13).



Hình 13: Nhồi máu trắng ở thận (mũi tên, A); vi thể là ổ hoại tử đông đặc (B)

b/ Nhồi máu đỏ:

Thường gặp ở phổi, ruột. Ổ nhồi máu có giới hạn rõ, màu đỏ hoặc tím do có xuất huyết. Sự xuất huyết xảy ra là do các cơ quan này được nuôi dưỡng bởi hệ tuần hoàn kép (thí dụ: phổi có hệ động mạch phổi và động mạch phế quản) hoặc có hệ thống mạch bên phong phú (thí dụ : ruột) do đó máu vẫn được đưa đến vùng tổn thương. Dưới KHV, ổ nhồi máu cũng là một vùng hoại tử đông nhưng có kèm xuất huyết (Hình 14). Các ổ nhồi máu ở phổi dễ bị bội nhiễm các vi khuẩn (lọt vào qua đường hô hấp) và có thể biến thành 1 ổ mủ.



Hình 14: Nhồi máu đỏ ở cực trên thùy dưới phổi (mũi tên, A); vi thể là ổ hoại tử đông kèm xuất huyết

3/ Diễn tiến của các ổ nhồi máu:

Có sự xuất hiện phản ứng viêm tại vùng hoại tử. Quá trình sửa chữa tiếp theo sẽ biến ổ hoại tử thành 1 mô sẹo. Đối với nhồi máu ở não, hoại tử hóa lỏng sẽ biến ổ nhồi máu thành 1 bọng chứa dịch lỏng.

4/ Hậu quả của nhồi máu:

Tùy thuộc vị trí và kích thước của ổ nhồi máu. Nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, nhồi máu phổi, nhồi máu ruột đều là những tổn thương có thể đưa đến tử vong.

SỐC (shock)

1/ Định nghĩa:

Sốc là 1 tình trạng rối loạn huyết động và chuyển hóa trầm trọng mà đặc trưng là sự suy yếu của hệ tuần hoàn không còn đảm bảo sự tưới máu đầy đủ cho các cơ quan. Hậu quả là các tế bào và mô sẽ bị tổn thương do thiếu oxy và chất dinh dưỡng. Các tổn thương này lúc đầu còn khả hồi nhưng nếu không được điều trị kịp thời, sẽ chuyển sang giai đoạn bất khả hồi làm chết tế bào và gây tử vong cho bệnh nhân.

2/ Cơ chế bệnh sinh

Sự giảm tưới máu trong sốc là kết quả của sự giảm cung lượng tim. Có 2 cơ chế làm giảm cung lượng tim là giảm sức co bóp của tim và giảm thể tích tuần hoàn; dựa theo đó phân biệt 2 loại sốc chính:

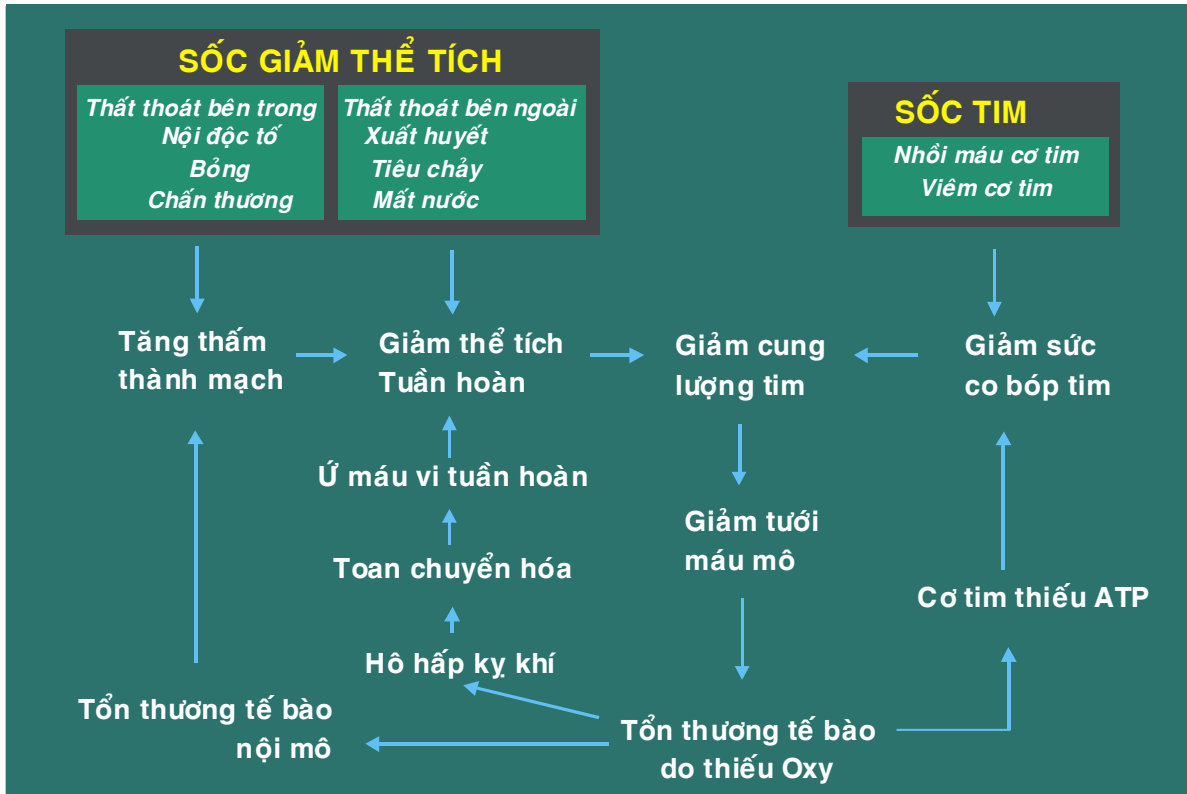
a/ Sốc do tim: cung lượng tim giảm do chức năng co bóp của tim bị suy giảm, thường gặp trong nhồi máu cơ tim, huyết tắc phổi, viêm cơ tim, chèn ép tim, loạn nhịp tim nặng.

b/ Sốc do giảm thể tích tuần hoàn: thể tích tuần hoàn giảm do thất thoát dịch từ lòng mạch ra ngoài cơ thể hoặc trong cơ thể

- Ra ngoài cơ thể: xuất huyết ngoại, tiêu chảy, mất nước do đa niệu, tiết mồ hôi.

- Trong cơ thể: nhiễm độc máu với nội độc tố vi khuẩn (sốc nội độc tố), bỏng, chấn thương, dị ứng (sốc phản vệ).

Trong cả hai loại sốc trên, sự giảm cung lượng tim sẽ làm giảm tưới máu mô, kết quả các tế bào sẽ bị tổn thương do thiếu oxy. Tổn thương tế bào nội mô làm tăng tính thấm thành mạch và tăng thất thoát dịch bên trong cơ thể; kết quả là thể tích tuần hoàn và cung lượng tim càng giảm, càng làm nặng thêm tổn thương tế bào do thiếu oxy. Mặt khác, sự thiếu oxy làm tế bào phải chuyển từ chuyển hoá ái khí sang chuyển hoá kỵ khí, dẫn đến sự ứ đọng acid lactic và tình trạng nhiễm toan chuyển hóa. Tình trạng nhiễm toan này làm giãn các tiểu động mạch, gây ứ đọng máu trong hệ vi tuần hoàn và giảm sức co bóp cơ tim, kết quả thể tích tuần hoàn và cung lượng tim lại giảm thêm nữa. Như vậy 1 vòng xoắn đã được hình thành: sự tưới máu mô càng lúc càng giảm và tổn thương tế bào - mô do thiếu oxy càng lúc càng tăng (hình 15).



Hình 15: Cơ chế bệnh sinh của sốc

3/ Hậu quả của sốc:

Các tổn thương tế bào và mô do sốc có thể thấy ở mọi cơ quan nhưng rõ rệt nhất là ở não, tim, phổi, thận, thượng thận và đường tiêu hóa dưới dạng các đốm xuất huyết, hoại tử nhu mô. Hầu hết các cơ quan này đều có thể hồi phục trở lại bình thường nếu bệnh nhân được điều trị kịp thời trong giai đoạn sốc còn khả hồi (trừ các tổn thương ở não và tim như hoại tử neuron, hoại tử tế bào cơ tim là không hồi phục được). Khi sốc đã bước sang giai đoạn bất khả hồi, tế bào và mô bị tổn thương nặng, chức năng các cơ quan sinh tử bị suy sụp dẫn đến tử vong cho bệnh nhân.

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- 1. Sự hiện diện của hồng cầu bên ngoài mạch máu được gọi là hiện tượng:*
A/ Sung huyết động B/ Sung huyết tĩnh C/ Xuất huyết
D/ Huyết tắc E/ Huyết khối
- 2. Nhồi máu trắng không gặp ở:*
A/ Tim B/ Phổi C/ Thận D/ Não E/ Lách
- 3. Đặc điểm hình thái bắt buộc phải có ở mọi cục huyết khối là:*
A/ Có tổn thương nội mô B/ Có rối loạn huyết động học
C/ Có tình trạng tăng đông máu D/ Có chân gắn vào thành mạch
E/ Cả A, B, C, D đúng
- 4. Cơ chế hình thành phù không do viêm :*
A/ Tăng áp lực thủy tĩnh B/ Giảm áp lực thẩm thấu keo của huyết tương
C/ Tăng tính thấm thành mạch D/ Chỉ A, B đúng E/ Chỉ A, B, C đúng
- 5. Một sản phụ hoàn toàn khỏe mạnh, sau khi sinh thường thì đột nhiên bị khó thở, tím tái, co giật, hôn mê và tử vong. Nhiều khả năng nhất sẽ tìm thấy trong động mạch phổi:*
A/ Mỡ B/ Mảnh xơ vữa C/ Dịch ối
D/ Nút tiểu cầu E/ Huyết tắc ung thư

BỆNH HỆ TIM MẠCH

Mục tiêu:

1. Kể tên các loại bệnh lý thường gặp trong bệnh lý tim và mạch máu.
2. Nắm vững định nghĩa, các yếu tố nguy cơ, hình thái tổn thương, cơ chế hình thành, diễn tiến và biến chứng của từng loại bệnh.

BỆNH LÝ MẠCH MÁU

NHẮC LẠI MÔ HỌC: So sánh giữa động mạch và tĩnh mạch cùng cấp, động mạch (đm) có thành dày hơn để chịu được một áp lực máu cao hơn; trái lại, tĩnh mạch (tm) có đường kính tương đối lớn hơn, lòng mạch rộng hơn và thành mỏng hơn. Cấu trúc chung của thành mạch gồm 3 lớp đồng tâm: áo trong, áo giữa và áo ngoài.

Dựa vào đường kính và 1 số đặc điểm mô học, phân biệt:

- Động mạch lớn tức các động mạch chun, thí dụ như đm chủ, đm cổ, đm dưới đòn, đm chậu và đm phổi.
- Động mạch trung bình tức các đm cơ, thí dụ như đm vành tim
- Động mạch nhỏ, đk < 2mm, là các đm nằm trong các mô -cơ quan
- Tiểu động mạch, có đk 20-100mcm
- Mao mạch có thành chỉ gồm 1 lớp tế bào nội mô tựa lên màng đáy

Ở động mạch, áo trong gồm 1 lớp tế bào nội mô, dựa trên 1 mô liên kết mỏng; áo trong được giới hạn với áo giữa bằng 1 màng chun dày gọi là màng ngăn chun trong, có các cửa sổ qua đó các tế bào cơ trơn của áo giữa có thể di chuyển từ áo giữa vào áo trong. Áo giữa gồm các lá chun đối với đm chun, hoặc các lớp cơ trơn xếp vòng đối với đm cơ. Áo ngoài là 1 lớp mô liên kết mỏng, có chứa các sợi thần kinh và các mạch nuôi mạch (vasa vasorum). 1/3 trong của thành mạch được nuôi dưỡng bởi oxygen và các chất dinh dưỡng thấm trực tiếp từ máu trong lòng mạch; 2/3 ngoài do mạch của mạch cung cấp.

I. BỆNH XƠ CỨNG ĐỘNG MẠCH (arteriosclerosis)

Là 1 nhóm bệnh có đặc điểm chung là thành mạch máu dày lên và mất tính đàn hồi.

Phân biệt 3 loại:

- Xơ vữa động mạch: là loại thường gặp nhất và quan trọng nhất.
- Hóa vôi áo giữa động mạch
- Xơ cứng tiểu động mạch

A. XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH (atherosclerosis)

1. Định nghĩa:

Bệnh xơ vữa động mạch (XVĐM) xảy ra ở các động mạch cỡ lớn và trung bình, ít thấy ở các động mạch nhỏ có đường kính < 2mm. Tổn thương cơ bản của bệnh XVĐM là các vùng dày lên của lớp áo trong, gọi là mảng xơ vữa (fibrolipid plaque). Các mảng xơ vữa lúc đầu còn nhỏ và thưa thớt, dần dần tăng kích thước gây ra hẹp lòng mạch .

2. Các yếu tố nguy cơ:

Bệnh XVĐM rất phổ biến ở các nước phát triển cao, là nguyên nhân của hơn 50% các trường hợp tử vong hàng năm ở Mỹ. Các điều tra dịch tễ học đã xác định được một số yếu tố nguy cơ làm dễ mắc bệnh XVĐM như sau:

- Các yếu tố chính: tăng cholesterol máu, cao huyết áp, hút thuốc lá, bệnh tiểu đường.
- Các yếu tố phụ: béo phì, ít hoạt động thể lực, nam giới, tuổi cao, stress, dùng thuốc ngừa thai, ăn quá nhiều đường,...

3. Hình thái tổn thương:

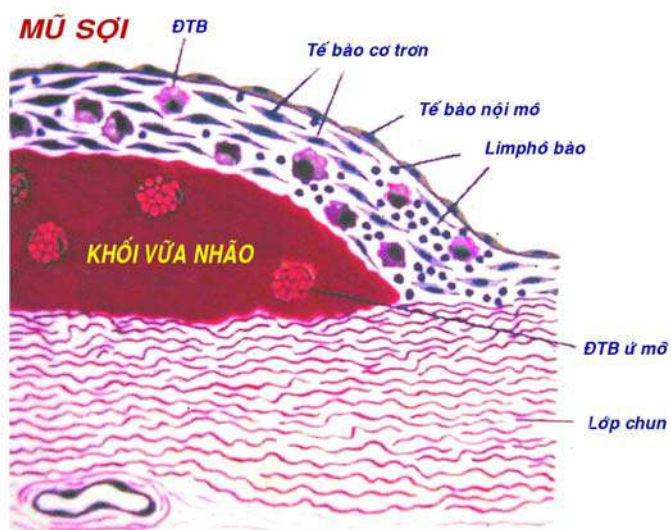
a/ Đại thể: Mảng xơ vữa có hình bầu dục, màu trắng hay vàng nhạt; kích thước từ 0,3 - 1,5 cm; nằm rải rác dọc theo chiều dài của động mạch. Mảng xơ vữa thường thấy ở động mạch chủ, động mạch não, động mạch vành tim, động mạch cổ, động mạch mạc treo, động mạch chậu, động mạch đùi (Hình 1).



Hình 1: Các mảng xơ vữa ở động mạch chủ ngực (A), động mạch chủ bụng (B)

b/ Vi thể:

Mảng xơ vữa nằm trong lớp áo trong của thành mạch, khi cắt ngang thấy có 2 thành phần: (Hình 2)

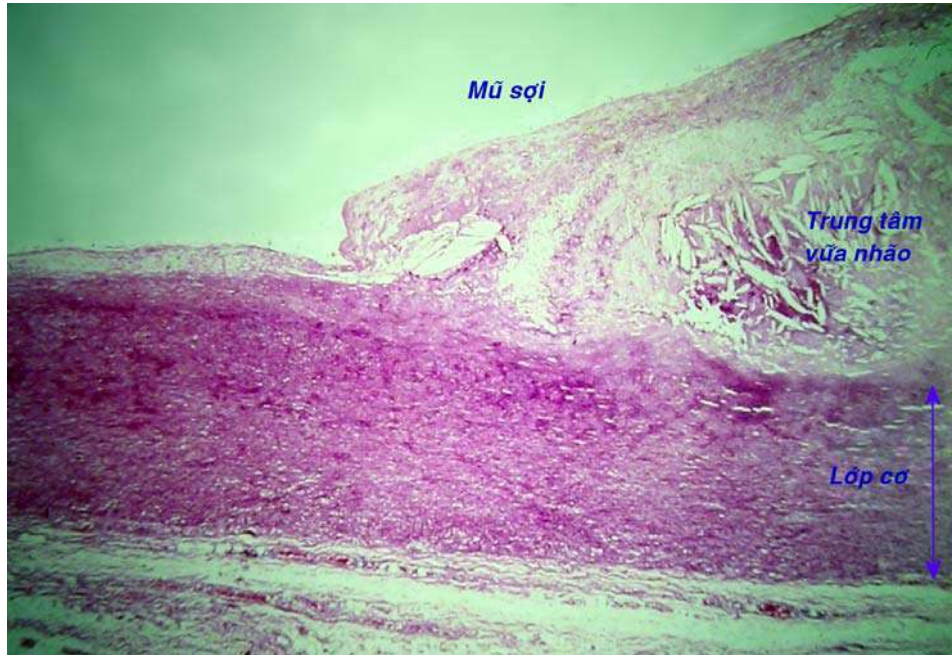


Hình 2: Cấu tạo mảng xơ vữa

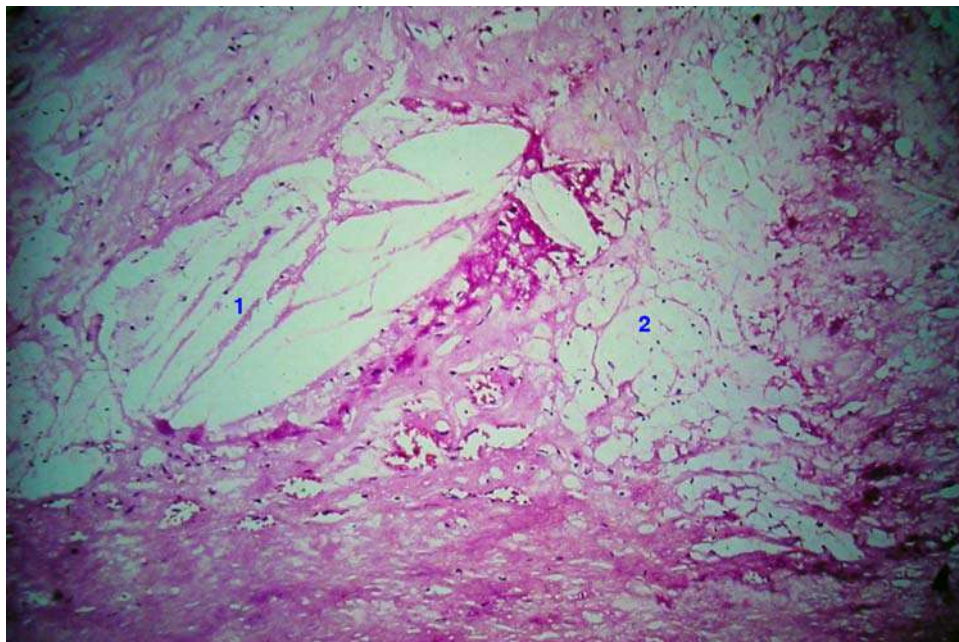
- Thành phần *mũ sợi* (fibrous cap): nằm trên bề mặt, là 1 mô liên kết đặc giàu sợi collagen, được phủ bên trên bởi lớp tế bào nội mô; giữa các sợi collagen có các tế bào cơ trơn, đại thực bào, limphô bào.

- *Trung tâm vữa nhão* (atheroma): là 1 khối lầy nhầy như cháo vữa màu vàng nằm bên dưới *mũ sợi*, cấu tạo bởi lipid và cholesterol. Các phân tử cholesterol có thể kết tụ thành những tinh thể hình kim; ngoài ra tại đây còn có các mảnh vụn tế bào hoại tử, các đại thực bào chứa đầy không bào mỡ trong bào tương (còn gọi là tế bào bọt). (Hình 3, 4)

Ở vùng ngoại vi của mảng xơ vữa có thể thấy nhiều mạch máu tân sinh.



Hình 3: Mảng xơ vữa với 2 thành phần



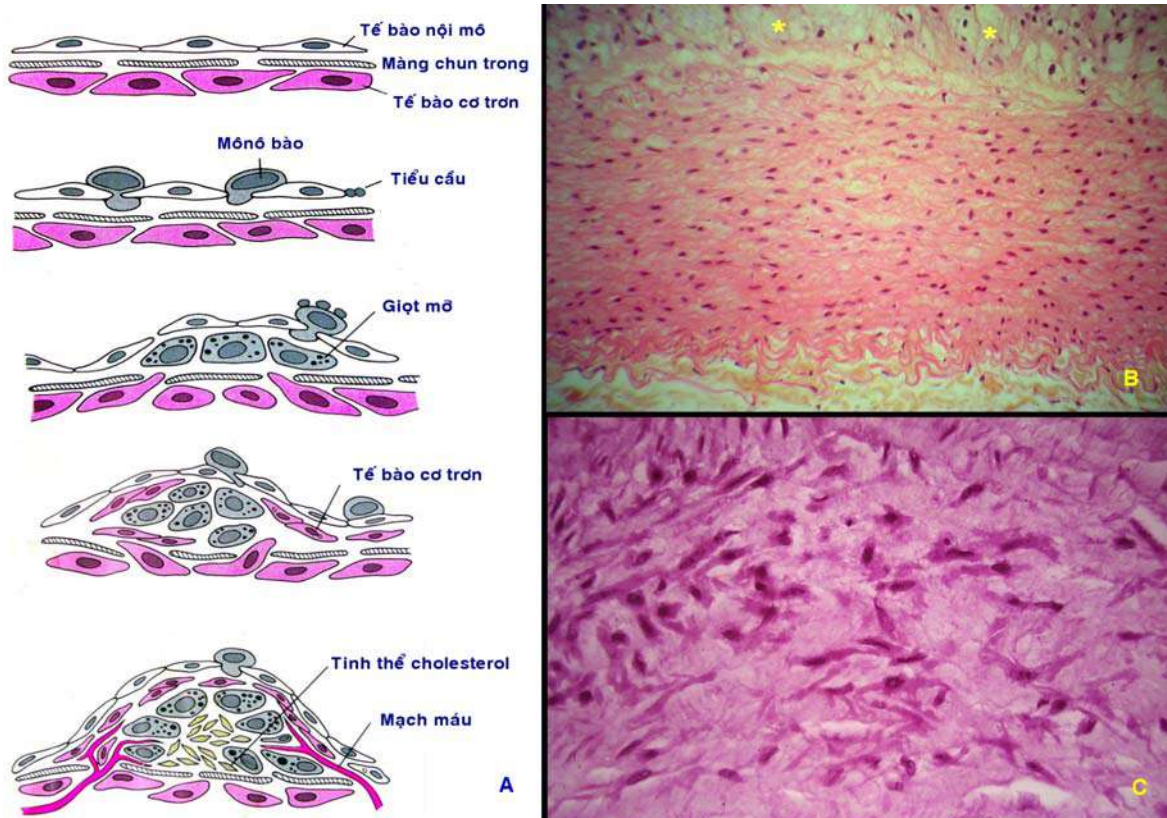
Hình 4: Trung tâm vữa nhão chứa tinh thể cholesterol (1) và tế bào bọt (2)

4. Cơ chế hình thành mảng xơ vữa:

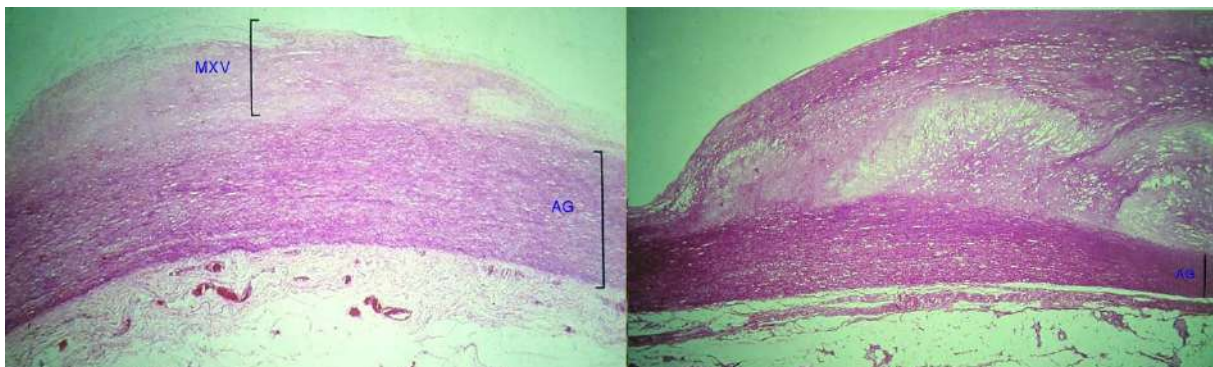
Vẫn còn là giả thuyết, theo đó tổn thương khởi đầu của bệnh XVĐM là 1 tổn thương về cấu trúc hoặc chức năng của các tế bào nội mô dưới tác động kéo dài của các yếu tố nguy cơ đã nêu trên. Tổn thương tế bào nội mô dẫn đến sự tăng tính thấm đối với các thành phần trong huyết tương như lipid và cholesterol, tăng kết dính các tiểu cầu và gia tăng sự xuyên mạch của

các mono bào. Kết quả là có sự gia tăng số lượng đại thực bào và sự lắng đọng lipid và cholesterol trong lớp áo trong của thành động mạch. Các đại thực bào biến thành tế bào bọt do nhập bào quá mức lipid và cholesterol.

Mặt khác, các yếu tố tăng trưởng như PDGF và TGF beta; được tiết ra bởi các tế bào nội mô, tiểu cầu và đại thực bào; sẽ kích thích các tế bào cơ trơn di chuyển từ lớp áo giữa vào lớp áo trong và tiến hành phân bào tại đây. Các tế bào cơ trơn sẽ thay đổi từ kiểu hình "co duỗi" thành kiểu hình "tổng hợp-tăng sinh", sản xuất các sợi collagen và sợi chun, tạo thành mũ sợi của mảng xơ vữa. Mũ sợi cản trở sự khuếch tán của oxy và các chất dinh dưỡng từ lòng mạch vào lớp áo trong, làm các tế bào bọt bị hoại tử, kết quả hình thành khối vữa nhão ở trung tâm mảng xơ vữa. Mảng xơ vữa chèn ép phá vỡ màng ngăn chun trong và làm teo mỏng lớp áo giữa của thành mạch (Hình 5 và 6)



Hình 5: Cơ chế hình thành mảng xơ vữa (A), các tế bào ứ đọng lipid (*) tập trung trong lớp áo trong (B), các tế bào cơ trơn di chuyển vào lớp áo trong, tăng sinh và thay đổi kiểu hình

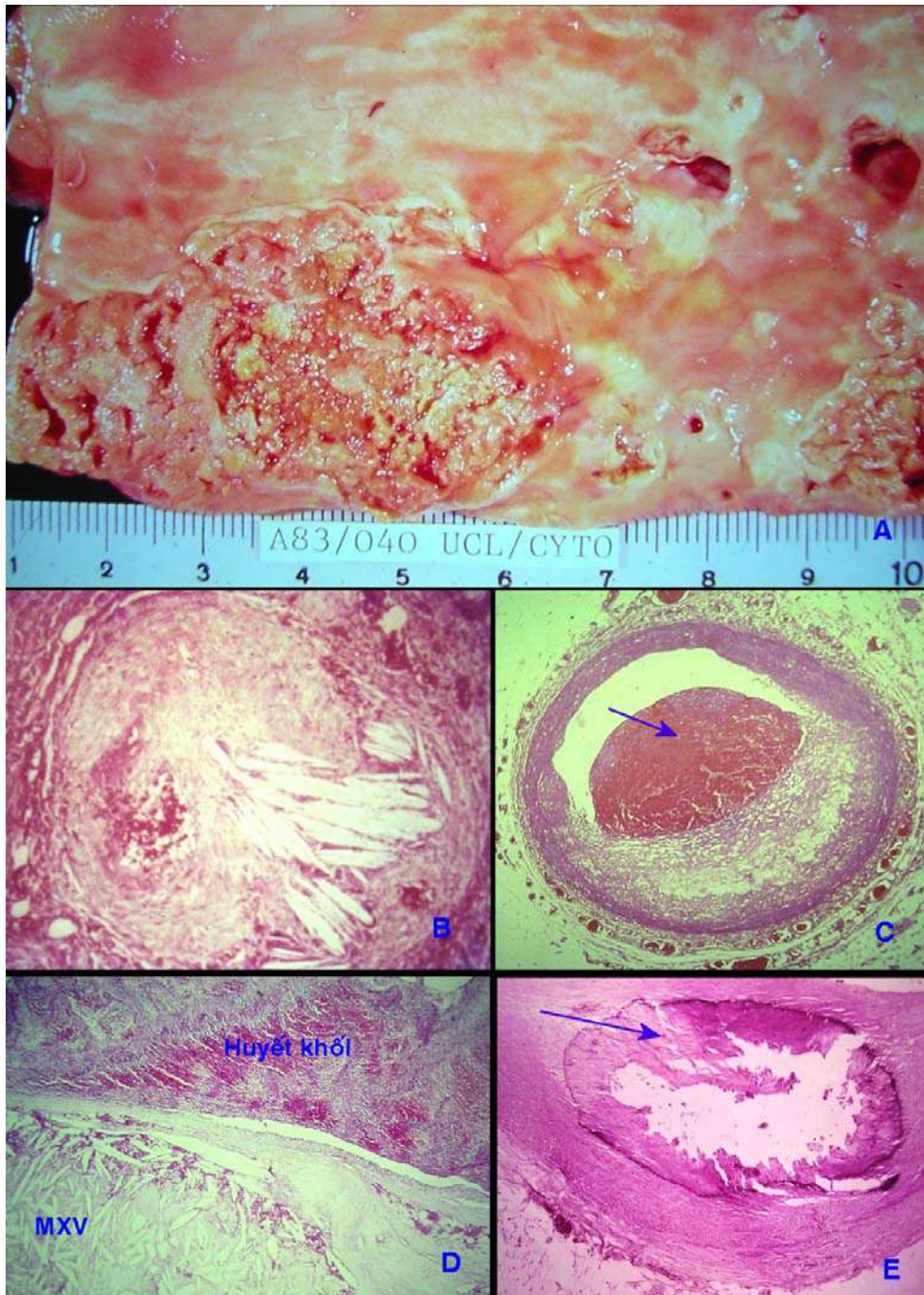


Hình 6: Mảng xơ vữa (MXV) chèn ép làm teo mỏng lớp áo giữa (AG) thành mạch.

5. Diễn tiến của mảng xơ vữa và các hậu quả:

Mảng xơ vữa sau khi được hình thành sẽ lớn dần và có thể chịu thêm các biến đổi sau:

- *Loét hoặc nứt vỡ bề mặt mảng xơ vữa* (Hình 7A), làm chất vữa nhào ở trung tâm bị rớt vào lòng mạch tạo thành cục huyết tắc cholesterol (Hình 7B).
- *Xuất huyết bên trong mảng xơ vữa* (Hình 7C): do máu từ lòng mạch chui vào qua chỗ nứt vỡ trên bề mặt, hoặc do vỡ các mạch máu tân sinh trong mảng xơ vữa. Kết quả mảng xơ vữa bị phình to, làm hẹp thêm lòng mạch.
- *Huyết khối*: tổn thương tế bào nội mô ở bề mặt mảng xơ vữa do loét sẽ gây kết dính tiểu cầu, dẫn đến sự hình thành huyết khối (Hình 7D). Cục huyết khối này có thể bong vào lòng mạch và trở thành cục huyết tắc.
- *Calci hóa*: các tế bào hoại tử kích thích sự lắng đọng calci trong mảng xơ vữa, làm cho thành động mạch trở nên cứng đờn dễ vỡ (Hình 7E).



Hình 7: Mảng xơ vữa bị loét bề mặt (A), tạo cục huyết tắc cholesterol (B), xuất huyết trong mảng xơ vữa (C), tạo huyết khối (D), lắng đọng calci (E)

- Mặc dầu tổn thương ban đầu của bệnh XVĐM là các mảng xơ vữa thuộc về lớp áo trong, nhưng khi mảng xơ vữa này lớn dần, nó sẽ chèn ép làm *teo mỏng lớp áo giữa thành mạch* (Hình 6). Sự mất đi các tế bào cơ trơn và các sợi chun và thay vào đó là các sợi collagen không đàn hồi sẽ làm cho thành mạch suy yếu, dễ bị vỡ hoặc phồng ra thành túi phình động mạch sau nhiều năm.

Các hậu quả do mảng xơ vữa gây ra rất đa dạng, gồm có các tình trạng thiếu máu cục bộ, nhồi máu, hoại thư vùng mô-cơ quan tương ứng với mạch máu bị nghẽn tắc; hoặc xuất huyết nội do vỡ mạch máu...

B. HÓA VÔI ÁO GIỮA ĐỘNG MẠCH (medial calcific sclerosis)

Còn gọi là bệnh Monckeberg, thường gặp ở người già (hiếm gặp trước 50 tuổi), chưa rõ nguyên nhân gây bệnh.

Hình thái tổn thương: có sự lắng đọng calci trong lớp áo giữa của các động mạch, không có phản ứng viêm kèm theo, lớp áo trong và áo ngoài không bị tổn thương, lòng mạch không bị hẹp lại. Thường gặp ở động mạch đùi, động mạch chày, động mạch quay, động mạch trụ. (Hình 8)



Hình 8: Một động mạch cơ bị hóa vôi áo giữa kèm với tổn thương xơ vữa

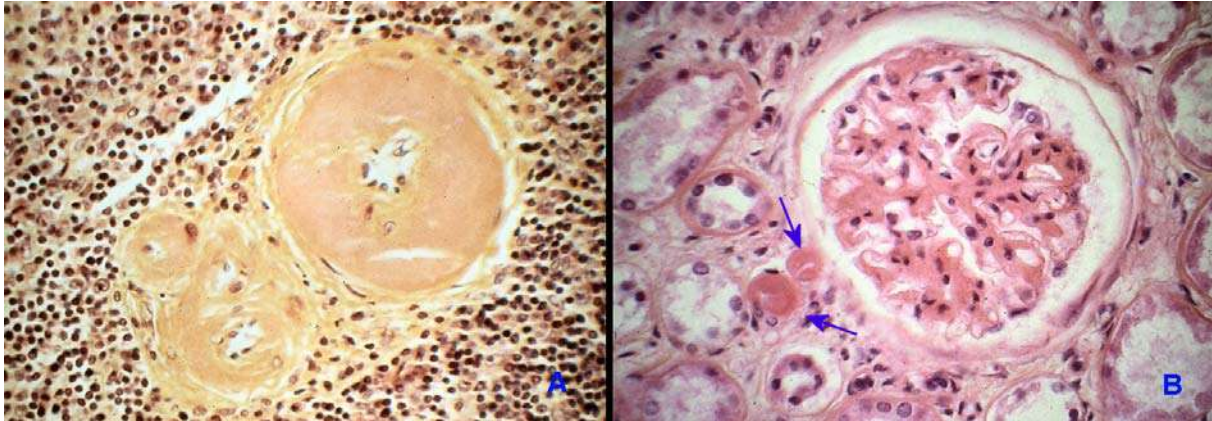
C. XƠ CỨNG TIỂU ĐỘNG MẠCH:

Phân biệt 2 loại:

1/ Xơ cứng tiểu động mạch hyalin (hyalin arteriosclerosis) :

Thường gặp ở những người lớn tuổi và người mắc bệnh cao huyết áp nhẹ.

Hình thái tổn thương: có sự lắng đọng chất hyalin dưới lớp tế bào nội mô, làm dày thành mạch và hẹp lòng mạch, có thể gây ra thiếu máu cục bộ cho vùng mô-cơ quan tương ứng. Thận thường là cơ quan bị tác động nhiều nhất, tình trạng xơ cứng các tiểu động mạch đến của cầu thận cuối cùng sẽ làm hyalin hoá cầu thận, teo ống thận và xơ hoá mô kẽ. Cơ chế gây ra xơ cứng tiểu động mạch hyalin có thể là do cao huyết áp làm tổn thương tế bào nội mô, dẫn đến sự thoát các chất trong huyết tương vào trong thành mạch (Hình 9).

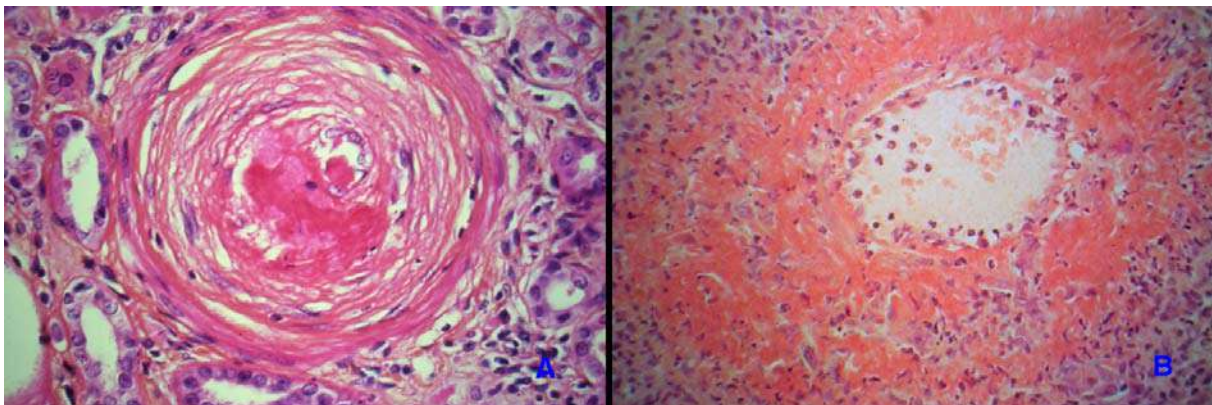


Hình 9: Xơ cứng tiểu động mạch hyalin ở lách (A) và ở tiểu động mạch đến và đi của cầu thận (B)

2/ Xơ cứng tiểu động mạch tăng sản (hyperplastic arteriosclerosis):

Thường gặp trong bệnh cao huyết áp ác tính.

Hình thái tổn thương: các tế bào cơ trơn tăng sản tạo thành các lá xếp đồng tâm tương tự củ hành cắt ngang, làm thành mạch dày lên và hẹp lòng mạch, dẫn đến thiếu máu cục bộ ở vùng mô-cơ quan tương ứng. Cơ chế có thể do tế bào nội mô bị tổn thương vì cao huyết áp ác tính, sẽ sản xuất ra các yếu tố tăng trưởng kích thích sự tăng sản tế bào cơ trơn. Đi cùng với sự tăng sản này, thường có sự lắng đọng chất dạng fibrin (fibrinoid) kèm phản ứng viêm cấp tính gây hoại tử thành mạch, gọi là viêm tiểu động mạch hoại tử. Xơ cứng tiểu động mạch tăng sản và viêm tiểu động mạch hoại tử có thể xảy ra cho mọi mô cơ quan trong cơ thể; nhưng thận vẫn là cơ quan bị tác động nhiều nhất, có thể dẫn đến suy thận. (Hình 10)



Hình 10: Xơ cứng tiểu động mạch tăng sản (A), viêm tiểu động mạch hoại tử (B)

II. CAO HUYẾT ÁP (hypertension)

1. Định nghĩa: Cao huyết áp (CHA) là nguyên nhân gây suy tim thường gặp nhất; nó cũng là yếu tố nguy cơ chính dẫn đến bệnh xơ vữa động mạch và xuất huyết não. CHA được định nghĩa là tình trạng huyết áp $\geq 160/95$ mmHg, và được phân thành 3 mức độ dựa theo huyết áp tâm trương:

- CHA nhẹ: huyết áp tâm trương trong khoảng 95 - 104 mmHg
- CHA vừa: huyết áp tâm trương trong khoảng 105 - 114 mmHg
- CHA nặng: huyết áp tâm trương > 115 mmHg

2. Phân loại:

Dựa theo nguyên nhân, phân biệt 2 loại CHA:

- CHA nguyên phát, còn gọi là cao huyết áp vô căn vì không tìm thấy nguyên nhân rõ rệt, chiếm 90% các trường hợp CHA, thường xảy ra sau 40 tuổi.

- CHA thứ phát, chiếm 10% các trường hợp CHA, có nguyên nhân rõ rệt như bệnh lý thận (suy thận mãn, viêm cầu thận cấp, hẹp động mạch thận), thắt hẹp động mạch chủ, u tuyến thượng thận. CHA thứ phát có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi.

Dựa theo diễn tiến lâm sàng, CHA (nguyên phát hoặc thứ phát) được phân thành 2 loại:

- CHA lành tính: huyết áp tăng từ từ trong nhiều năm mà không có triệu chứng lâm sàng, bệnh được phát hiện tình cờ khi đo huyết áp.

- CHA ác tính: huyết áp tăng nhanh trong thời gian ngắn (huyết áp tâm trương > 120 mmHg); gây ra các triệu chứng thần kinh, tim mạch,... Bệnh nhân tử vong trong vòng 1-2 năm nếu không được điều trị.

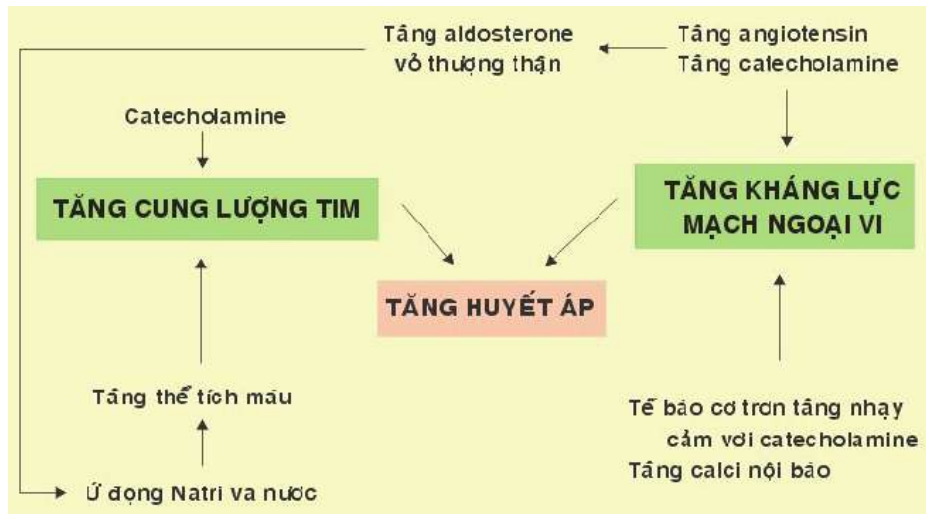
3. Cơ chế bệnh sinh của bệnh CHA nguyên phát: (hình 11)

Trị số huyết áp được quyết định bởi 2 thông số huyết động học là cung lượng tim và kháng lực mạch ngoại vi; huyết áp tăng khi 2 thông số này tăng cao. Tuy chưa hoàn toàn hiểu rõ, các yếu tố sau đây được cho là có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của CHA nguyên phát:

- Ứ đọng natri: có sự suy giảm bài tiết Natri tại thận, gây ứ natri trong cơ thể, kết quả là thể tích máu và cung lượng tim tăng. Cung lượng tim tăng sẽ làm tăng huyết áp.

- Tăng lượng catecholamin trong máu và tăng tính nhạy cảm của các tế bào cơ trơn thành mạch đối với catecholamin; đồng thời có sự rối loạn vận chuyển natri và calci ngang qua màng tế bào, làm tăng nồng độ calci nội bào. Kết quả là cơ trơn thành mạch co lại, làm tăng kháng lực mạch ngoại vi.

- Tăng lượng renin giải phóng từ bộ máy cận cầu thận, renin xúc tác phản ứng biến angiotensinogen (là một globulin huyết tương) trong máu thành angiotensin I, angiotensin I được chuyển thành angiotensin II tại phổi nhờ tác động của enzym chuyển angiotensin ACE (Angiotensin converting enzyme). Angiotensin II tác động trực tiếp lên tế bào cơ trơn thành mạch, gây co mạch mạnh; đồng thời lại tác động lên vỏ thượng thận, kích thích sự chế tiết aldosteron, làm tăng tái hấp thụ natri và nước ở ống thận xa. Kết quả là kháng lực mạch ngoại vi và thể tích tuần hoàn đều tăng lên.



Hình 11: Cơ chế bệnh sinh CHA

4. Hình thái tổn thương của các mạch máu trong bệnh CHA:

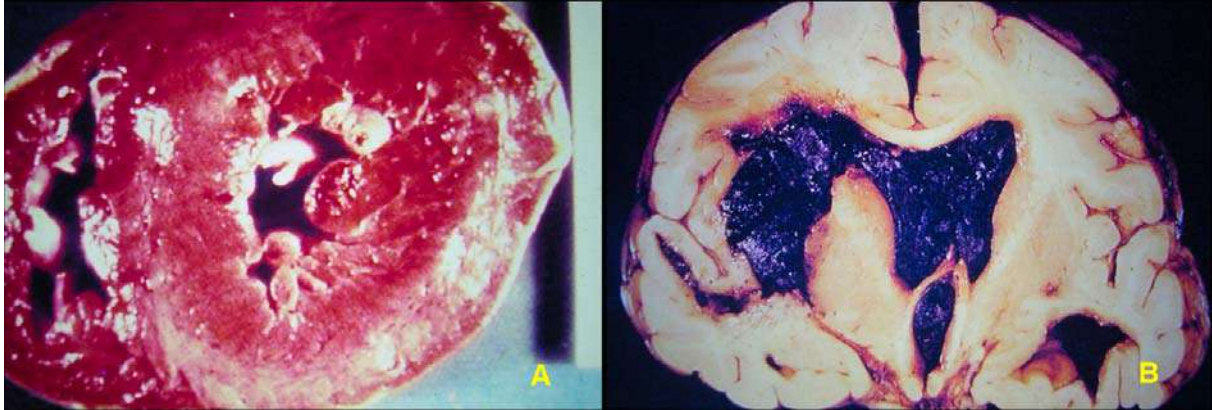
Trong CHA lành tính, thường gặp tổn thương xơ cứng tiểu động mạch hyalin. Trái lại, trong CHA ác tính, thường gặp xơ cứng tiểu động mạch tăng sản và viêm tiểu động mạch hoại tử.

5. Hậu quả:

Hậu quả của CHA rất đa dạng nhưng đáng chú ý nhất là ở 4 loại mô cơ quan sau:

- **Tim:** tâm thất trái phì đại để thích nghi với tình trạng tăng huyết áp (Hình 12A). Nếu huyết áp tiếp tục tăng vượt quá khả năng thích nghi của tim, tâm thất trái sẽ bị phình giãn đưa đến suy tim. CHA làm tổn thương xơ vữa nặng hơn, làm giảm tuần hoàn mạch vành tim, gây ra bệnh thiếu máu cơ tim hoặc nhồi máu cơ tim.

- **Não:** bệnh nhân CHA dễ bị xuất huyết não do thành mạch dày, dễ vỡ (Hình 12B).
- **Thận:** cả 2 loại xơ cứng tiểu động mạch trong bệnh CHA đều có thể gây ra thiếu máu cục bộ ở thận, làm các cầu thận và ống thận bị teo đi dần, dẫn đến suy thận mãn tính.
- **Động mạch chủ:** CHA thuận lợi cho sự hình thành các mảng xơ vữa, phình mạch và phình mạch tách.



Hình 12: Phi đại thất trái do cao huyết áp (A), xuất huyết não vào não thất (B)

III. VIÊM ĐỘNG MẠCH

Có nhiều loại viêm động mạch khác nhau, cấp tính hoặc mãn tính.

Nguyên nhân đa dạng: vi khuẩn, virút, ký sinh trùng, nấm mốc, các tác nhân lý hóa, phản ứng quá mẫn; một số trường hợp còn chưa rõ nguyên nhân.

Hình thái tổn thương chung của các bệnh viêm động mạch là có sự thâm nhập các tế bào viêm cấp hoặc mãn trong thành mạch; cả 3 lớp áo của thành mạch đều có thể bị hoại tử dẫn đến các biến chứng như tắc mạch, phình mạch hoặc vỡ mạch.

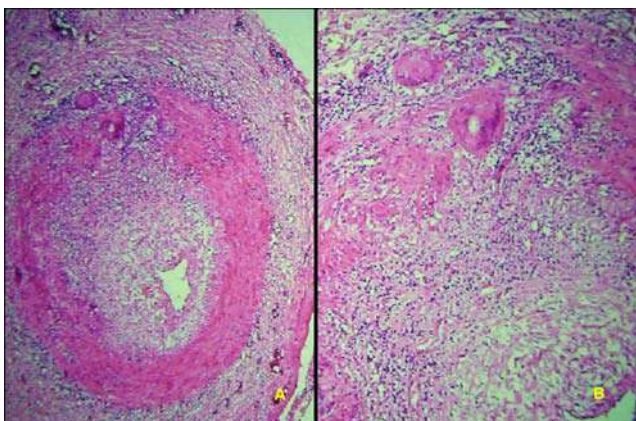
Sau đây là 2 loại viêm động mạch thường gặp::

1/ Bệnh viêm động mạch thái dương (temporal arteritis):

Là loại viêm động mạch thường gặp nhất, chỉ xảy ra ở người lớn tuổi (hiếm gặp trước 50 tuổi), giới nữ mắc bệnh nhiều hơn giới nam gấp 2-3 lần. Tổn thương xảy ra chủ yếu ở các động mạch vùng đầu cổ như động mạch thái dương, động mạch mắt. Nguyên nhân chưa biết rõ, có thể do phản ứng quá mẫn chống lại elastin của thành mạch. Biểu hiện lâm sàng gồm nhức đầu, rối loạn thị giác, đỏ và đau dọc theo đường đi của động mạch, có thể có đau cơ kèm theo. Đáng sợ nhất là biến chứng mù đột ngột do tổn thương động mạch mắt.

Hình thái tổn thương:

Động mạch cứng như dây thừng, có chỗ dày lên thành nốt, lòng mạch bị thu hẹp do sự dày lên và hóa sợi của lớp áo trong. Màng ngăn chun trong võ vụn, cạnh đó có sự tập trung các đại bào nhiều nhân, limphô bào, tương bào và mô bào; tạo nên hình ảnh của 1 viêm hạt. (Hình 13A, B)



Hình 13: Viêm động mạch thái dương, lòng mạch thu hẹp do lớp áo trong dày lên và hóa sợi (A), màng ngăn chun trong võ vụn, tập trung tế bào viêm và đại bào (B).

2/ Bệnh Buerger (Buerger's disease, Thromboangiitis obliterans):

Là loại viêm động mạch có liên quan với tật nghiện hút thuốc lá, do đó hầu như chỉ xảy ra ở đàn ông, thường trong lứa tuổi 25-50. Tổn thương chủ yếu ở các động mạch của chi trên và chi dưới (động mạch quay và động mạch chày). Mối liên quan giữa bệnh và thuốc lá được thấy rõ qua sự giảm bệnh khi ngừng hút thuốc; cơ chế có thể do khói thuốc có chứa các chất hoặc gây độc trực tiếp cho các tế bào nội mô hoặc có thể kích thích 1 phản ứng quá mẫn chống lại các tế bào này.

Hình thái tổn thương: có sự thâm nhập các tế bào viêm cấp, hình thành các ổ áp xe nhỏ trong thành mạch; các tế bào nội mô bị tổn thương có thể dẫn đến sự hình thành các huyết khối làm tắc mạch, gây hoại tử hoại thư các đầu chi.(Hình 14)



Hình 14: Bệnh Buerger, gây hoại tử hoại thư đầu ngón chân; lòng động mạch bị tắc do huyết khối, có các ổ áp xe nhỏ trong thành mạch (mũi tên)

IV. PHÌNH MẠCH (aneurysm):

Là sự phình giãn bất thường ở 1 vùng của động mạch, gây ra bởi sự suy yếu lớp áo giữa thành mạch.

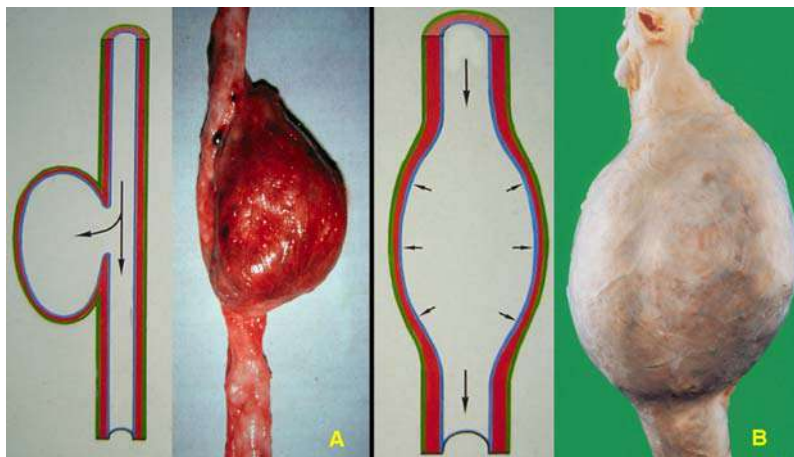
Nguyên nhân gây suy yếu lớp áo giữa thành mạch có thể là 1 khuyết tật bẩm sinh, hoặc do nhiễm khuẩn, XVĐM, chấn thương.

Dựa vào hình dạng và kích thước, phân biệt các loại phình mạch sau:

- *Phình mạch dạng túi:* túi phình hình cầu, chỉ liên quan đến 1 phần chu vi của thành mạch, đường kính từ 5 - 20 cm.

- *Phình mạch hình thoi:* túi phình liên quan đến toàn bộ chu vi thành mạch, kích thước thay đổi, có thể đến 20 cm.

- *Phình mạch hình quả dâu:* hình dạng tương tự phình mạch hình túi nhưng có kích thước nhỏ, hiếm khi đường kính vượt quá 1 - 1,5 cm; gặp chủ yếu ở các động mạch não, nhất là vòng động mạch Willis.



Hình 15: Phình động mạch chủ dạng túi (A) và hình thoi (B)

Phình mạch phát triển lớn dần có thể chèn ép lên các mô-cơ quan lân cận làm cản trở hoạt động của các mô-cơ quan này, hoặc vỡ ra gây xuất huyết ồ ạt; vì vậy phình mạch đặc biệt nguy hiểm nếu xuất hiện ở động mạch chủ và động mạch não.

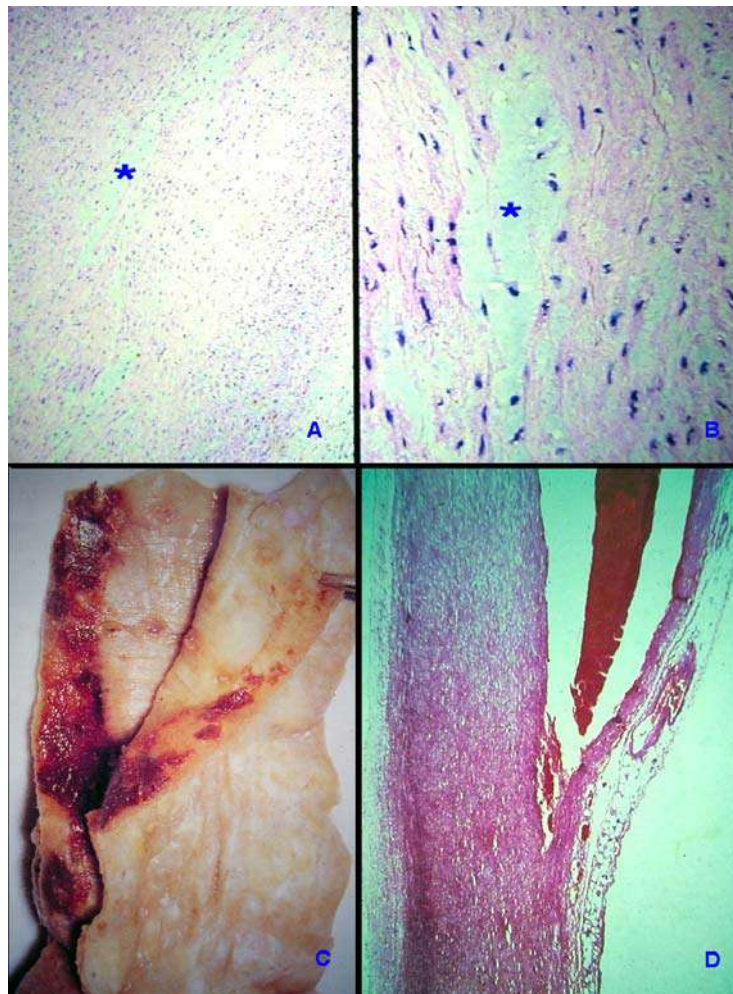
1/ Phình động mạch chủ:

Do 3 nguyên nhân chính : XVĐM, bệnh giang mai thời kỳ thứ 3, thoái hóa áo giữa dạng bọc.

- *Phình động mạch chủ do bệnh XVĐM*: là loại phình mạch thường gặp nhất, có dạng túi hoặc hình thoi, thường xuất hiện ở động mạch chủ bụng, đoạn dưới chỗ phân nhánh ra động mạch thận. Cơ chế gây phình mạch là do mảng xơ vữa làm teo mỏng áo giữa khiến thành mạch bị suy yếu.

- *Phình động mạch chủ do bệnh giang mai*: hiện nay ít gặp, túi phình thường xuất hiện ở cung động mạch chủ và động mạch chủ ngực. Cơ chế gây phình mạch là do phản ứng viêm gây ra bởi xoắn khuẩn giang mai làm tắc nghẽn các mạch nuôi mạch (vasa vasorum), kết quả lớp áo giữa bị hoại tử do thiếu máu nuôi, làm thành mạch suy yếu.

- *Phình động mạch chủ do thoái hóa áo giữa dạng bọc*: thường xuất hiện ở cung động mạch chủ và động mạch chủ ngực; trong lớp áo giữa xuất hiện các bọc chứa đầy một chất nhầy vô định hình (tương tự chất căn bản của mô liên kết) làm các lá sợi chun trong lớp áo giữa bị thoái hóa vỡ vụn; kết quả thành mạch bị suy yếu (Hình 16). Đáng sợ nhất là các bọc này có thể thông nối với nhau và với lòng mạch dẫn đến sự hình thành ổ máu tụ bóc tách nội thành (dissecting intramural hematoma), còn gọi là phình mạch tách (dissecting aneurysm), có thể vỡ ra gây xuất huyết ồ ạt. (Hình 16)

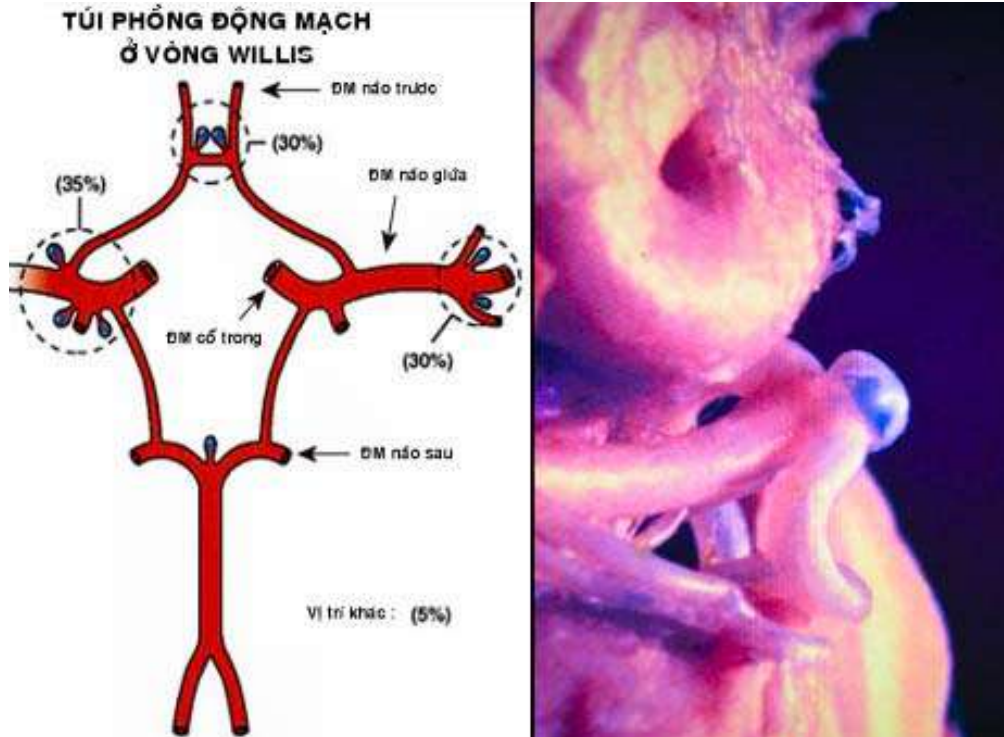


Hình 16: Thoái hóa áo giữa dạng bọc (A,B), các bọc chứa chất nhầy (*); có thể thông nối tạo thành ổ máu tụ bóc tách nội thành

2/ Phình động mạch não:

Có thể do nguyên nhân khuyết tật bẩm sinh hoặc XVĐM.

- Phình động mạch não do khuyết tật bẩm sinh thường xuất hiện ở các chạc ba động mạch của vòng động mạch Willis, túi phình có dạng quả dâu. Cơ chế là do thành mạch ở các chạc ba này bị thiếu hụt bẩm sinh lớp cơ; kết quả thành mạch bị suy yếu, dễ phình ra do lực đẩy của dòng máu. (Hình 17)



Hình 17: Phình mạch hình quả dâu ở động mạch não

- Phình động mạch não do XVĐM thường xuất hiện ở các động mạch não lớn hơn như động mạch đáy, động mạch não giữa; túi phình thường có dạng hình thoi.

V. BỆNH TRƯỞNG NỞ TĨNH MẠCH (varicose veins):

Là tình trạng tĩnh mạch bị trướng nở bất thường do sự gia tăng áp lực trong lòng mạch. Thường gặp ở tĩnh mạch nông chi dưới (do tư thế), tĩnh mạch thực quản và tĩnh mạch hậu môn (do tăng áp lực tĩnh mạch cửa trong xơ gan). (Hình 18)



Hình thái tổn thương:

Tĩnh mạch trướng nở chạy ngoằn ngoèo, thành tĩnh mạch dày mỏng không đều do có sự tăng sản các tế bào cơ trơn của lớp áo giữa và hóa sợi của lớp áo trong, thường có sự thành lập huyết khối trong lòng mạch và biến dạng van tĩnh mạch. Hậu quả của bệnh trướng tĩnh mạch chi dưới là tình trạng sung huyết tĩnh, máu lưu thông kém làm rối loạn dinh dưỡng da; da dễ bị viêm, lở loét lâu khỏi.

Hình 18: Trướng nở tĩnh mạch nông chi dưới do tư thế

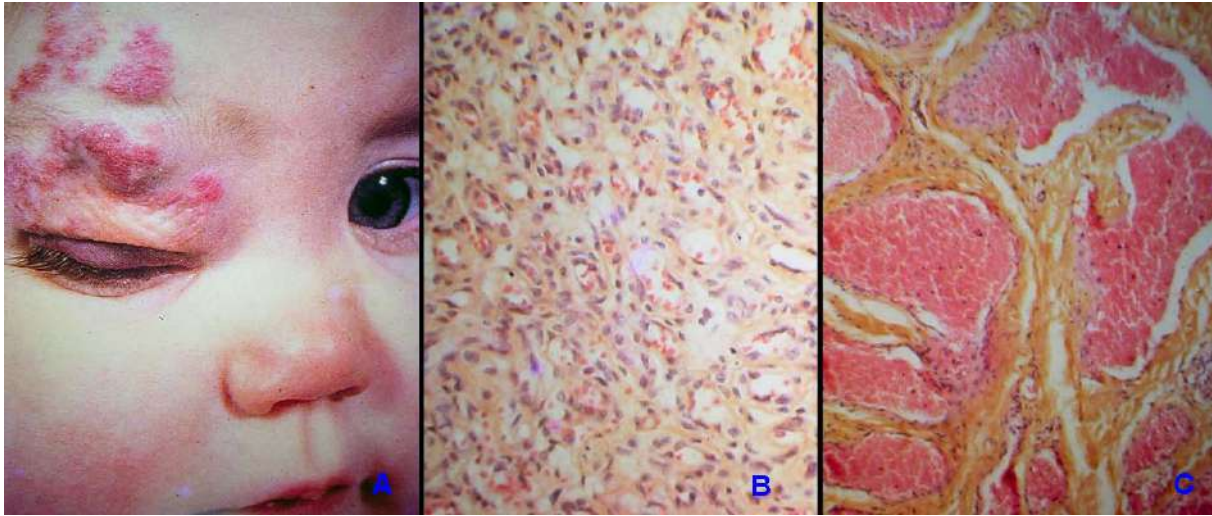
VI. U MẠCH MÁU:

1/ U lành mạch máu (hemangioma)

Thường thấy ở trẻ em. U có thể xuất hiện ở da, niêm mạc hoặc trong các tạng như gan, lách, thận. Kích thước u thay đổi từ vài mm đến vài cm, màu đỏ hoặc xanh, phẳng hoặc gồ cao hơn bề mặt da. Dựa vào hình thái vi thể, có thể phân biệt 2 loại chính thường gặp sau đây:

- U lành mạch máu dạng mao mạch: u được cấu tạo bởi các mạch máu có cấu trúc và kích thước giống các mao mạch bình thường.

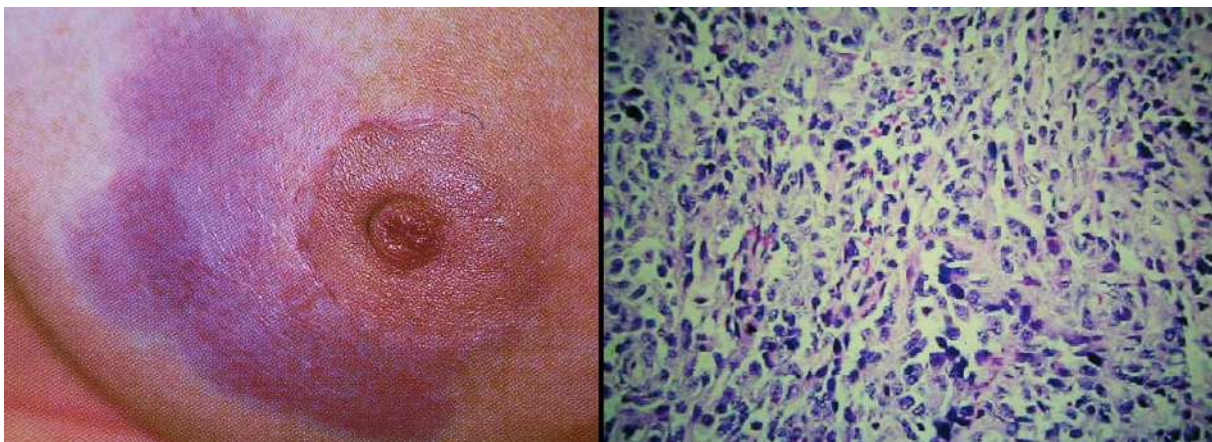
- U lành mạch máu dạng hang: u cấu tạo bởi các khoang lớn chứa đầy máu, ngăn cách nhau bằng các vách liên kết mỏng. Khoang được lót bởi các tế bào nội mô; thường có các cục huyết khối do sự lưu thông máu trong khoang bị rối loạn.



Hình 19: U lành mạch máu ở da trán (A), vi thể có dạng mao mạch (B) hoặc dạng hang (C)

2/ Sarcôm mạch máu (angiosarcoma)

Là 1 loại u ác rất hiếm gặp, tổn thương khởi đầu là các nốt nhỏ, màu đỏ, không đau; xuất hiện trên da hoặc ở các nội tạng như gan, lách. U phát triển lớn dần tạo thành 1 khối lớn màu xám, mềm; thường có hoại tử và xuất huyết, có thể cho di căn đến hạch bạch huyết. Về mặt vi thể, u cấu tạo bởi các tế bào nội mô tăng sinh ác tính. Tùy theo độ biệt hoá, các tế bào u có thể tạo ra những khoang nhỏ tương tự lòng mạch, hoặc chỉ tập hợp thành các đám tế bào nội mô ác tính dày đặc.



Hình 20: Sarcôm mạch máu

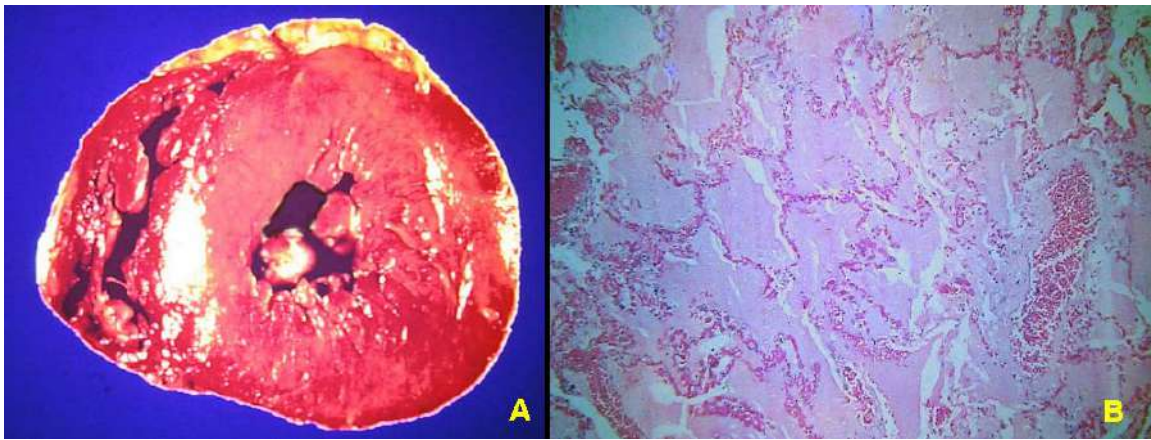
BỆNH LÝ TIM

I. SUY TIM (Cardiac failure):

Tim là một máy bơm hoàn hảo, cân nặng khoảng 250 - 350 gr. Mỗi năm tim co bóp 42 triệu lần, đẩy vào lòng mạch khoảng 2,6 triệu lít máu. Suy tim xảy ra khi chức năng co bóp của tim bị suy giảm, không còn đáp ứng được nhu cầu chuyển hóa của cơ thể. Trong giai đoạn đầu, gọi là giai đoạn suy tim còn bù, bệnh nhân có thể chưa có triệu chứng rõ rệt nhờ vào những đáp ứng thích nghi của cơ thể như tăng hoạt động hệ thần kinh giao cảm và phì đại cơ tim. Khi các đáp ứng thích nghi không còn hiệu quả, bệnh nhân chuyển sang giai đoạn suy tim mất bù với đầy đủ các triệu chứng của suy tim.

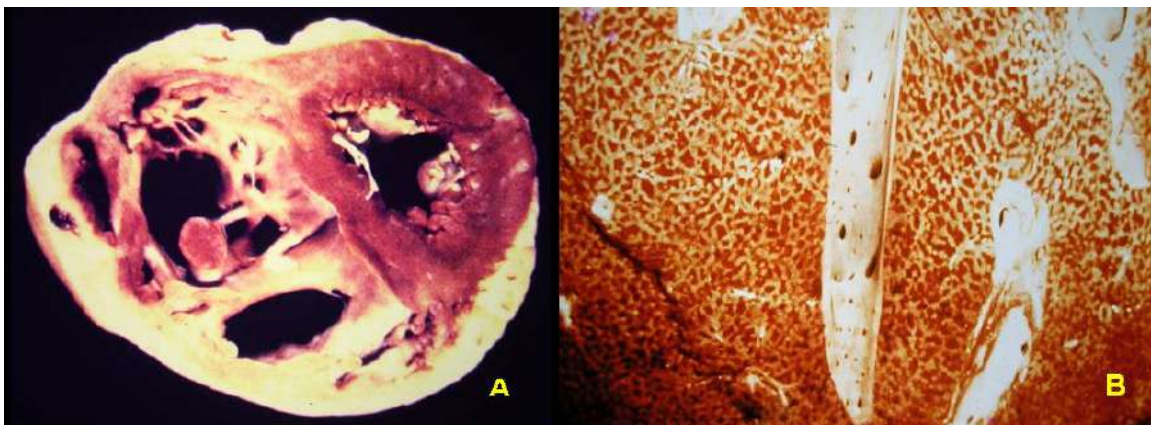
Suy tim được phân biệt thành 3 loại:

- **Suy tim trái:** thường do cao huyết áp, bệnh van tim 2 lá và van động mạch chủ, bệnh cơ tim. Máu ứ lại trong hệ tuần hoàn gây ra phù phổi, làm bệnh nhân tím tái khó thở. (Hình 21)



Hình 21: Phì đại thất trái do cao huyết áp (A), phù phổi do suy tim trái (B)

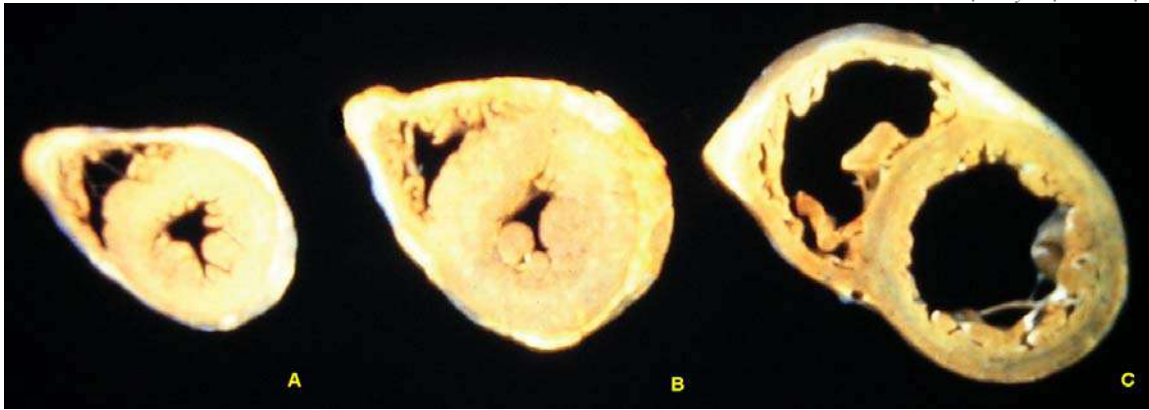
- **Suy tim phải:** thường thứ phát sau suy tim trái, cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân không suy tim trái nhưng có bệnh lý ở nhu mô và mạch máu phổi, hoặc bệnh lý của van 3 lá và van động mạch phổi. Máu ứ lại trong hệ tuần hoàn ngoại biên gây ra phù nề mô mềm dưới da, gan to, tràn dịch đa màng. (Hình 22)



Hình 22: Phì đại và giãn thất phải do bệnh xơ phổi (A), gan to do ứ máu có hình ảnh hạt cau

- **Suy tim toàn bộ:** khi cả tim trái và tim phải cùng bị suy. (Hình 23)

Ngoài ra, người ta còn phân biệt suy tim theo diễn tiến lâm sàng thành 2 loại: suy tim cấp (gặp trong nhồi máu cơ tim, cao huyết áp ác tính, huyết tắc phổi) và suy tim mãn.

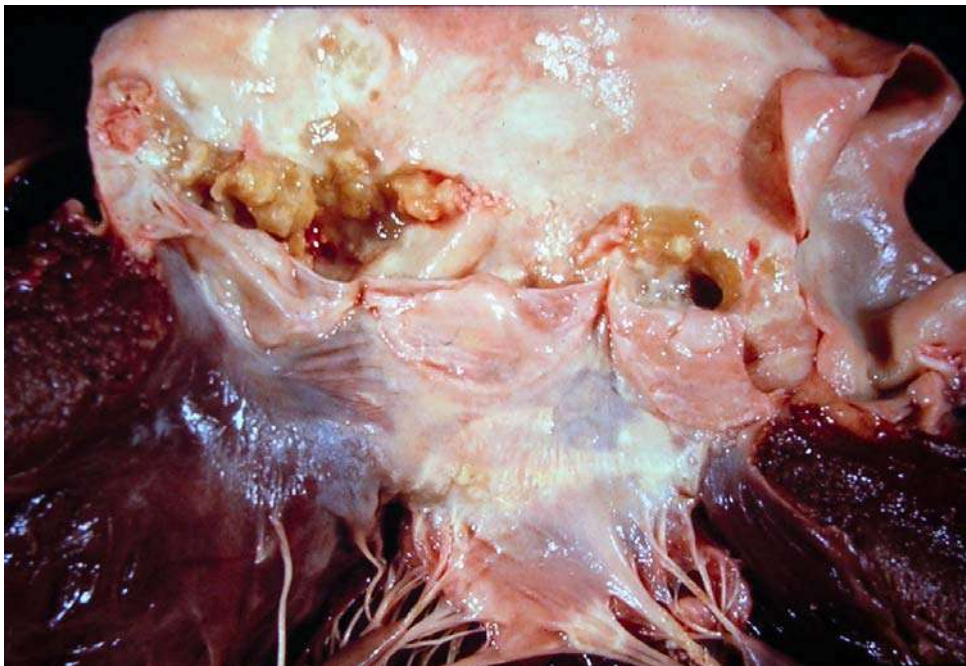


Hình 23: Tim bình thường (A); tim bị dày thất trái (B); suy tim toàn bộ cả 2 thất đều bị giãn (C)

II. NHỒI MÁU CƠ TIM (myocardial infarction)

1. Định nghĩa: là tình trạng hoại tử 1 vùng cơ tim do thiếu máu nuôi dưỡng, vùng cơ tim hoại tử được gọi là ổ nhồi máu cơ tim (myocardial infarct).

2. Nguyên nhân: hầu hết các trường hợp nhồi máu cơ tim (NMCT) là do động mạch vành bị tắc nghẽn bởi mảng xơ vữa (Hình 24); một ít trường hợp không thấy có tổn thương xơ vữa và được giải thích là do sự co thắt kéo dài của động mạch vành tim.



Hình 24: Mảng xơ vữa lấp bít lỗ vào động mạch vành

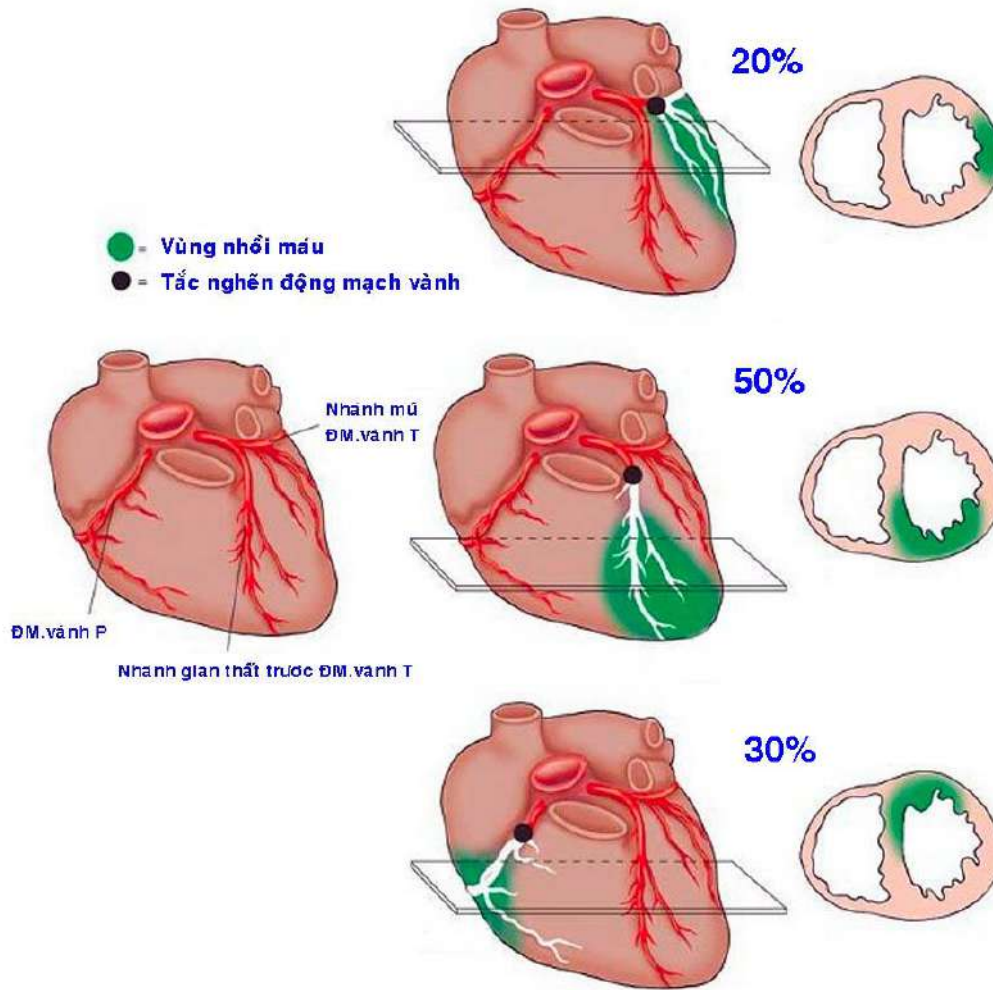
3. Hình thái tổn thương:

Ổ NMCT có kích thước thay đổi từ 4 - 10 cm, xuất hiện chủ yếu ở tâm thất trái và vách liên thất, hiếm khi thấy ở tâm thất phải. Tùy theo nhánh động mạch vành nào bị tắc nghẽn, vị trí của ổ NMCT trên thất trái sẽ khác nhau: (hình 25)

- Tắc nhánh gian thất trước của động mạch vành trái (chiếm 50% các trường hợp NMCT), ổ NMCT xuất hiện ở thành trước thất trái, mỏm tim và 2/3 trước của vách liên thất.

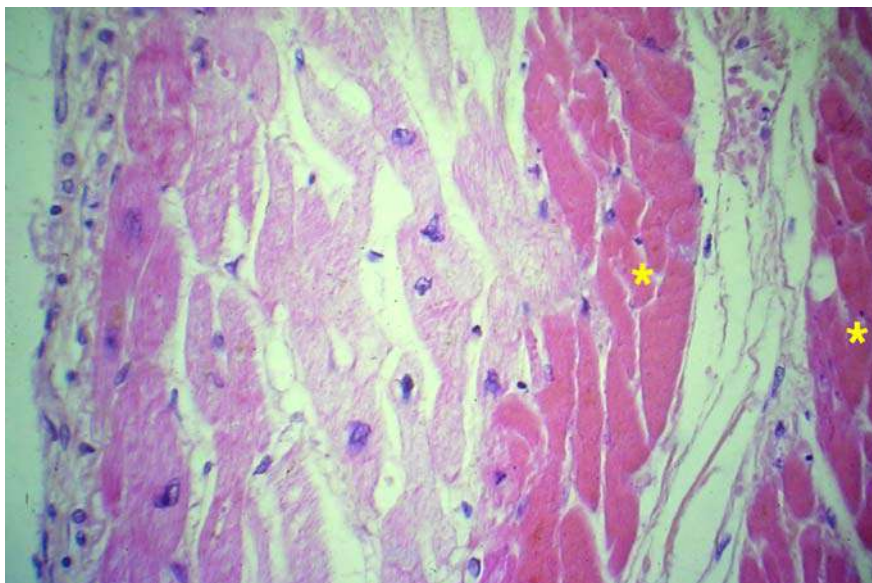
- Tắc nhánh mũ của động mạch vành trái (20% các trường hợp NMCT), ổ NMCT ở thành bên thất trái.

- Tắc động mạch vành phải (30% các trường hợp NMCT), ổ NMCT ở thành sau thất trái và 1/3 sau của vách liên thất.



Hình 25: Vị trí ổ NMCT tương ứng với động mạch vành bị tắc nghẽn.

Hình ảnh đại thể và vi thể của ổ NMCT thay đổi tùy vào thời điểm quan sát sau khi xảy ra NMCT:

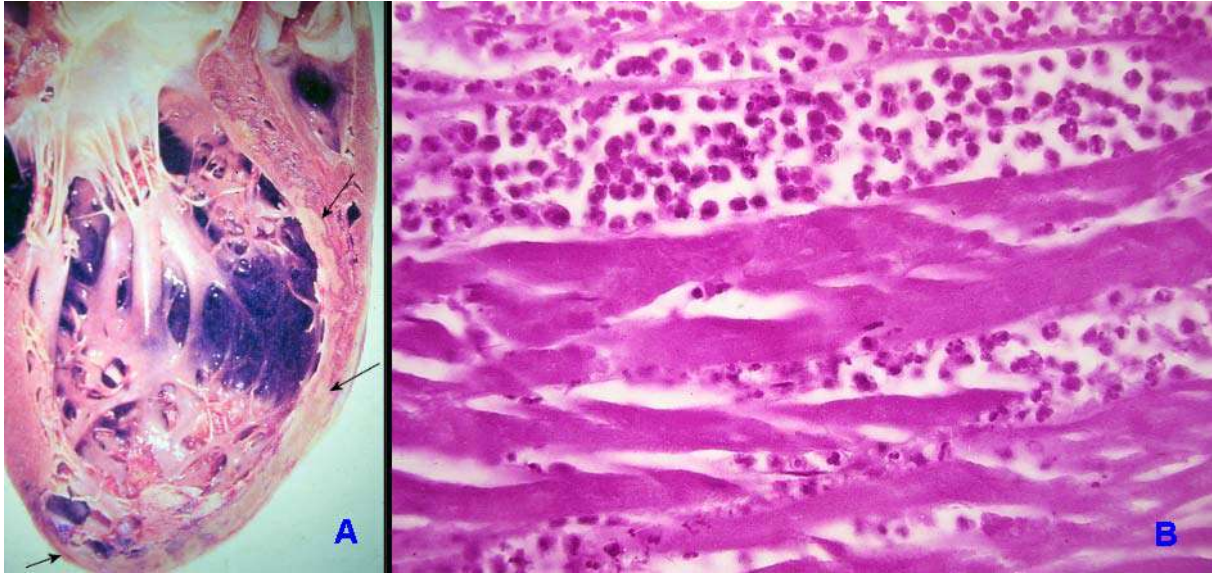


Hình 26: Ổ NMCT từ 12-24 giờ, tế bào cơ tim có bào tương đồng nhất ái toan, nhân đồng, nhân vỡ hoặc nhân tan (*).

- Trong 12 giờ đầu tiên, không thể phân biệt được giữa ổ NMCT với vùng cơ tim bình thường trên cả đại thể lẫn vi thể.

- Từ 12 - 24 giờ, ổ NMCT có màu lợt hơn cơ tim bình thường; trên vi thể có hiện tượng hoại tử đồng, các tế bào cơ tim có bào tương trở thành đồng nhất ái toan, nhân đồng, nhân vỡ hoặc nhân tan (Hình 26).

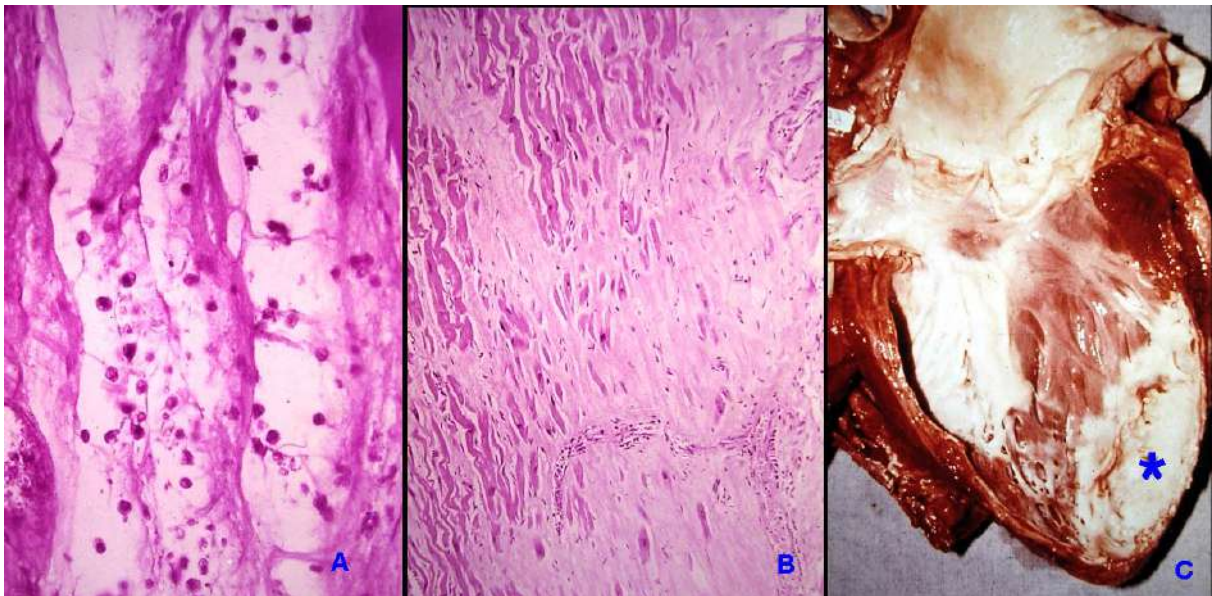
- Từ 24 - 72 giờ, ổ NMCT, có màu vàng lợt, bờ rõ màu đỏ do hiện tượng sung huyết của vùng cơ tim lân cận. Trên vi thể, có hiện tượng phù viêm và thấm nhập bạch cầu đa nhân vào giữa các tế bào cơ tim hoại tử. (Hình 27)



Hình 27: Ổ NMCT từ 24-72 giờ, có màu vàng lợt, bờ rõ (A, mũi tên); Trên vi thể, có hiện tượng phù viêm và thấm nhập bạch cầu đa nhân vào giữa các tế bào cơ tim hoại tử (B).

- Từ 3 - 10 ngày, ổ NMCT trở nên mềm và lõm xuống. Trên vi thể có hiện tượng phân rã và tiêu hủy các tế bào cơ tim hoại tử nhờ hoạt động của các đại thực bào (hiện tượng dị tiêu); tại bờ ổ nhồi máu, quá trình sửa chữa hóa sẹo bắt đầu với sự tăng sinh mô liên kết mạch máu tạo thành mô hạt (Hình 28A).

Từ ngày 10 trở đi: quá trình hóa sẹo tiến dần về phía trung tâm ổ NMCT và hoàn tất vào tuần lễ thứ 7, ổ NMCT biến thành 1 sẹo xơ màu trắng (Hình 28 B,C),



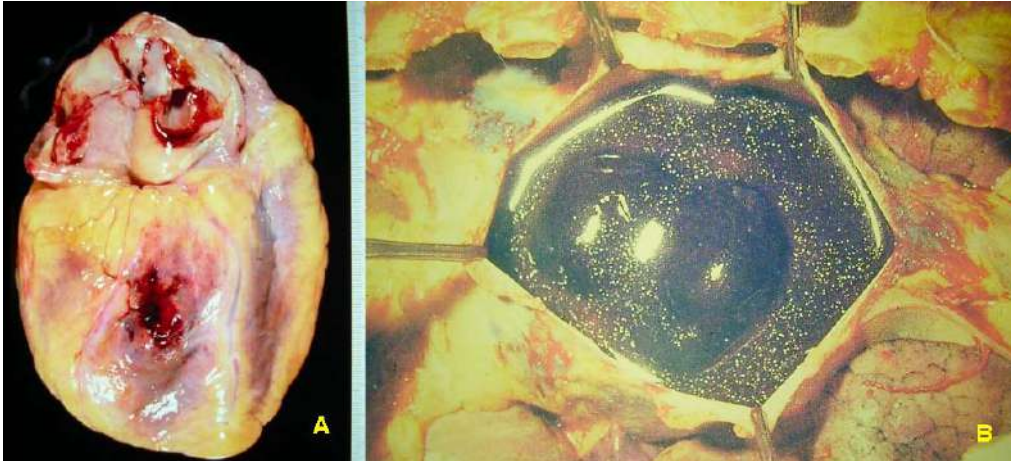
Hình 28: Ổ NMCT từ ngày 3-10, tế bào cơ tim hoại tử bị phân rã và tiêu hủy (A); hóa sẹo sau vài tuần (B); trở thành sẹo xơ màu trắng (C)

4. Hậu quả và biến chứng của NMCT:

NMCT có thể gây tử vong tức khắc do suy tim cấp, khi thể tích thất trái bị hoại tử hơn 40% hoặc khi có rối loạn dẫn truyền nặng như rung thất. Nếu bệnh nhân còn sống sót, vẫn còn nguy cơ bị tử vong sau đó do các biến chứng sớm và muộn.

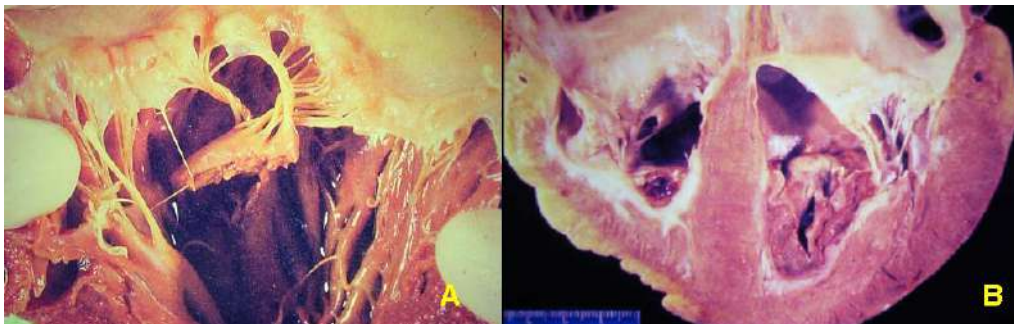
a/ Các biến chứng sớm: xảy ra trong hai tuần đầu.

- Tiếp tục bị các đợt loạn nhịp tim nặng do rối loạn dẫn truyền như rung thất hoặc loạn nhịp tim chậm.
- Suy tim trái do NMCT diện rộng, tâm thất trái bị giãn ra do ổ NMCT hoá mềm trong phản ứng viêm và sửa chữa.
- Vỡ ổ NMCT, thường xảy ra trong khoảng thời gian từ ngày 3 - 10, gây ra tràn máu màng tim. Sự tăng áp lực đột ngột trong bao tim sẽ gây chèn ép tim làm bệnh nhân tử vong nhanh chóng (Hình 29). Trong một số ít trường hợp, vỡ ổ NMCT nằm trên vách liên thất sẽ làm thủng vách này, tạo ra một shunt từ trái qua phải; có thể dẫn đến suy tim trái nếu shunt quá lớn.



Hình 29: Ổ NMCT bị vỡ thủng (A), gây tràn máu màng tim (B).

- Hở van 2 lá nếu ổ NMCT nằm gần cơ cột tim.
- Huyết khối vách tim được thành lập do nội tâm mạc phủ trên ổ NMCT cũng bị tổn thương. Huyết khối này có thể vỡ ra tạo thành cục huyết tắc, gây nhồi máu các cơ quan khác như não, lách, thận, ruột, chi dưới. (Hình 30)
- Viêm ngoại tâm mạc phủ ngoài ổ nhồi máu.



Hình 30: NMCT làm đứt cơ cột tim gây hở van 2 lá (A), tạo huyết khối vách tim

b/ Các biến chứng muộn:

- Suy tim trái mãn tính không đáp ứng với điều trị, thường gặp khi NMCT có diện rộng.
- Phình vách thất do ổ NMCT cũ đã hoá sẹo, bị giãn ra dưới tác động của áp lực cao trong tâm thất. (Hình 31)
- Huyết tắc do bong vỡ huyết khối vách thất.

Hình 31: Phình vách thất do mô sẹo NMCT bị giãn



II. VIÊM CƠ TIM (myocarditis)

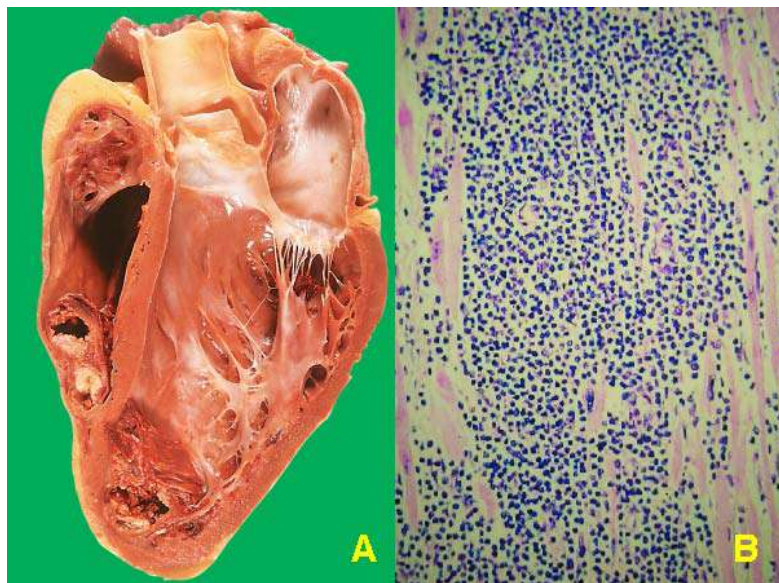
Là tình trạng viêm lan tỏa cơ tim. Đa số có diễn tiến lành tính nhưng 1 số trường hợp có thể dẫn đến tử vong do suy tim cấp hoặc loạn nhịp tim.

Phân biệt 3 loại viêm cơ tim:

- Viêm cơ tim do nhiễm khuẩn: tác nhân gây nhiễm khuẩn có thể là vi khuẩn, virút, nấm, ký sinh trùng.
 - Viêm cơ tim không do nhiễm khuẩn: thí dụ như viêm cơ tim do các bệnh tự miễn, do phản ứng thuốc (penicillin, một số thuốc trị ung thư, sulfamid,...), hoặc do các tác nhân vật lý (tia phóng xạ).
 - Viêm cơ tim chưa rõ nguyên nhân
- Trong cả 3 loại trên, viêm cơ tim do virút là loại thường gặp nhất.

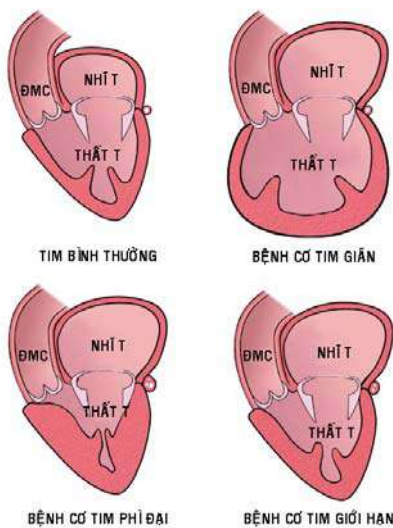
Hình thái tổn thương :

- Đại thể: tim giãn to, mềm nhão, nhạt màu, có các đốm xuất huyết rải rác.
- Vi thể: trong lớp cơ tim có các đám tế bào cơ tim hoại tử, thấm nhập các tế bào viêm cấp hoặc mãn tùy theo nguyên nhân gây bệnh.(Hình 32)



Hình 32: Viêm cơ tim do virút, tim giãn to, mềm nhão, có huyết khối vách tim (A), tế bào cơ tim hoại tử, thấm nhập limphô bào và đại thực bào

III. BỆNH CƠ TIM (cardiomyopathies)



Hình 33: Bệnh cơ tim nguyên phát

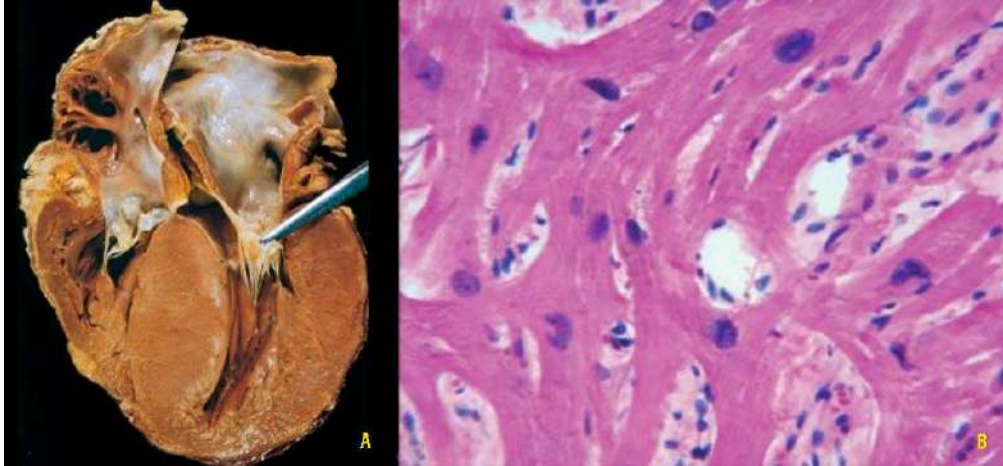
Là một nhóm bệnh lý tác động chủ yếu lên cơ tim, gây rối loạn hoạt động co bóp của tim và có thể dẫn đến suy tim. Trên thực tế lâm sàng, chỉ được nghĩ đến bệnh cơ tim sau khi đã loại trừ tất cả các nguyên nhân gây suy tim khác thường gặp như bệnh van tim, thấp tim, bệnh tim cao huyết áp, nhồi máu cơ tim...

Bệnh cơ tim được phân thành 2 loại:

- Bệnh cơ tim nguyên phát, không rõ nguyên nhân, còn gọi là bệnh cơ tim vô căn (idiopathic cardiomyopathies). (hình 33)
- Bệnh cơ tim thứ phát, xảy ra trong nhiều bệnh lý khác nhau như tiểu đường, bệnh tuyến giáp, bệnh ú chất amyloid, viêm cơ tim, ngộ độc rượu mãn tính.

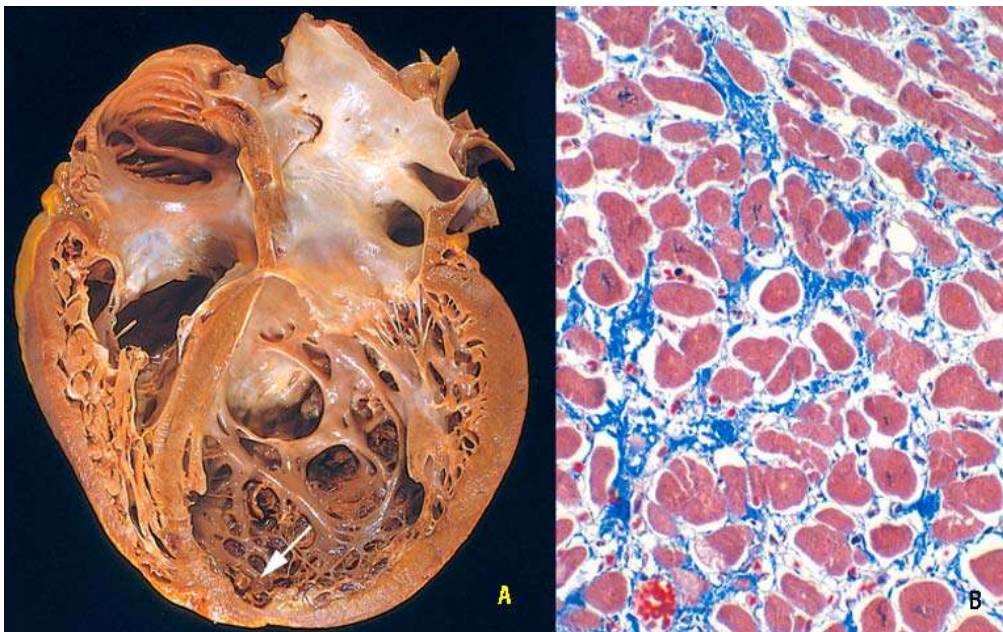
BỆNH CƠ TIM NGUYÊN PHÁT được chia thành 3 loại sau:

- **Bệnh cơ tim phì đại** (hypertrophic cardiomyopathy): vách tim phì đại dày lên quá mức, nhất là ở vách tâm thất trái và vách liên thất; kết quả gây chèn ép các buồng tim, làm giảm sự đổ máu vào thất trái trong thì tâm trương và cản trở luồng thoát máu ra khỏi thất trái trong thì tâm thu, dẫn đến giảm cung lượng tim. Về mặt vi thể, tế bào cơ tim phì đại một cách bất thường, xếp thành các bó phân bố lộn xộn và có hiện tượng hoá sợi mô kẽ. Bệnh nhân thường tử vong đột ngột vì suy tim, loạn nhịp tim (rung nhĩ, rung thất), huyết khối và huyết tắc. (Hình 34)



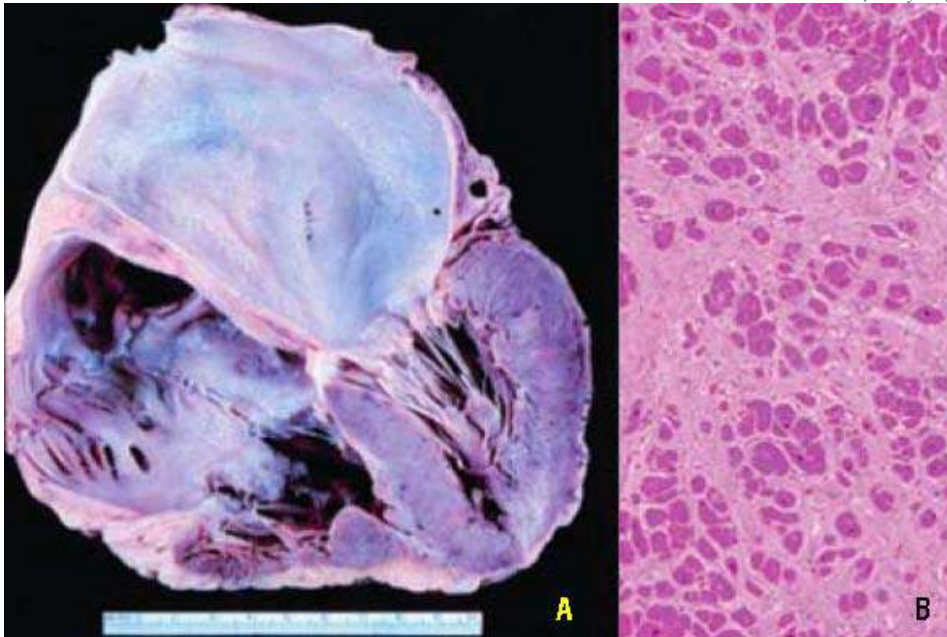
Hình 34: Vách liên thất phì đại chèn vào buồng tim (A), tế bào cơ tim phì đại, phân bố lộn xộn (B)

- **Bệnh cơ tim giãn** (dilated cardiomyopathy): tim to gấp 2- 3 lần bình thường, mềm nhão, sức co bóp giảm hơn 50% so với bình thường, làm cung lượng tim giảm. Các buồng tim giãn rộng, vách tim mỏng và thường có huyết khối vách tim. Về mặt vi thể, các tế bào cơ tim một số phì đại, một số bị teo mỏng và cũng có hiện tượng hoá sợi mô kẽ. Bệnh nhân tử vong do suy tim tiến triển hoặc loạn nhịp tim. (Hình 35)



Hình 35: Buồng tim giãn rộng, có huyết khối vách tim (mũi tên) (A); tế bào cơ tim một số phì đại, một số bị teo mỏng đi kèm với hiện tượng hoá sợi mô kẽ (B)

- **Bệnh cơ tim giới hạn** (restrictive cardiomyopathy): tim không to hoặc to ít, các buồng tim không giãn, nhưng do lớp cơ tim quá cứng chắc nên sự đổ máu vào tâm thất trái trong thì tâm trương bị giới hạn, làm giảm cung lượng tim. Về mặt vi thể, có hiện tượng hoá sợi mô kẽ từng ổ hoặc lan toả trong vách tim. (Hình 36)



Hình 36: Tâm thất không to nhưng cứng chắc, cản trở máu thoát nên làm tâm nhĩ giãn rộng (A), vì thế có hiện tượng hóa sợi mô kẽ lan tỏa (B)

IV. VIÊM NỘI TÂM MẠC NHIỄM KHUẨN (bacterial endocarditis)

Là tình trạng lớp nội tâm mạc bị viêm do có vi khuẩn xâm nhập và sinh sản trong đó, thường thấy ở vùng các van tim. Ít khi gặp viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do virút, ký sinh trùng hay nấm.

Trước thời đại kháng sinh, viêm nội tâm mạc là 1 bệnh bất trị, tử vong chắc chắn; vì vậy vào thời đó, bệnh được phân biệt thành 2 loại dựa theo đặc điểm lâm sàng và khoảng thời gian sống sót của bệnh nhân.

- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp: do các vi khuẩn có độc lực cao như staphylococcus aureus, β -streptococcus, thường gây thủng van tim, bệnh nhân tử vong trước 6 tuần lễ.

- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp: do vi khuẩn ít độc hơn như alpha streptococcus, ít gây thủng van tim, bệnh nhân sống lâu hơn, có thể đến 6 tháng.

Ngày nay, sự xuất hiện của các kháng sinh đã làm thay đổi diễn tiến lâm sàng và tiên lượng bệnh, tỷ lệ tử vong được hạ xuống còn 30 - 50%; viêm nội tâm mạc không còn được phân biệt thành 2 loại cấp và bán cấp nữa, mà là theo loại vi khuẩn gây bệnh và loại van tim bị tổn thương.

Các yếu tố thuận lợi làm dễ bị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bao gồm các tình trạng có sẵn tổn thương nội tâm mạc do bệnh tim bẩm sinh, thấp tim, dùm van tim nhân tạo, thực hiện thủ thuật thông tim, chích xì ke ma túy...

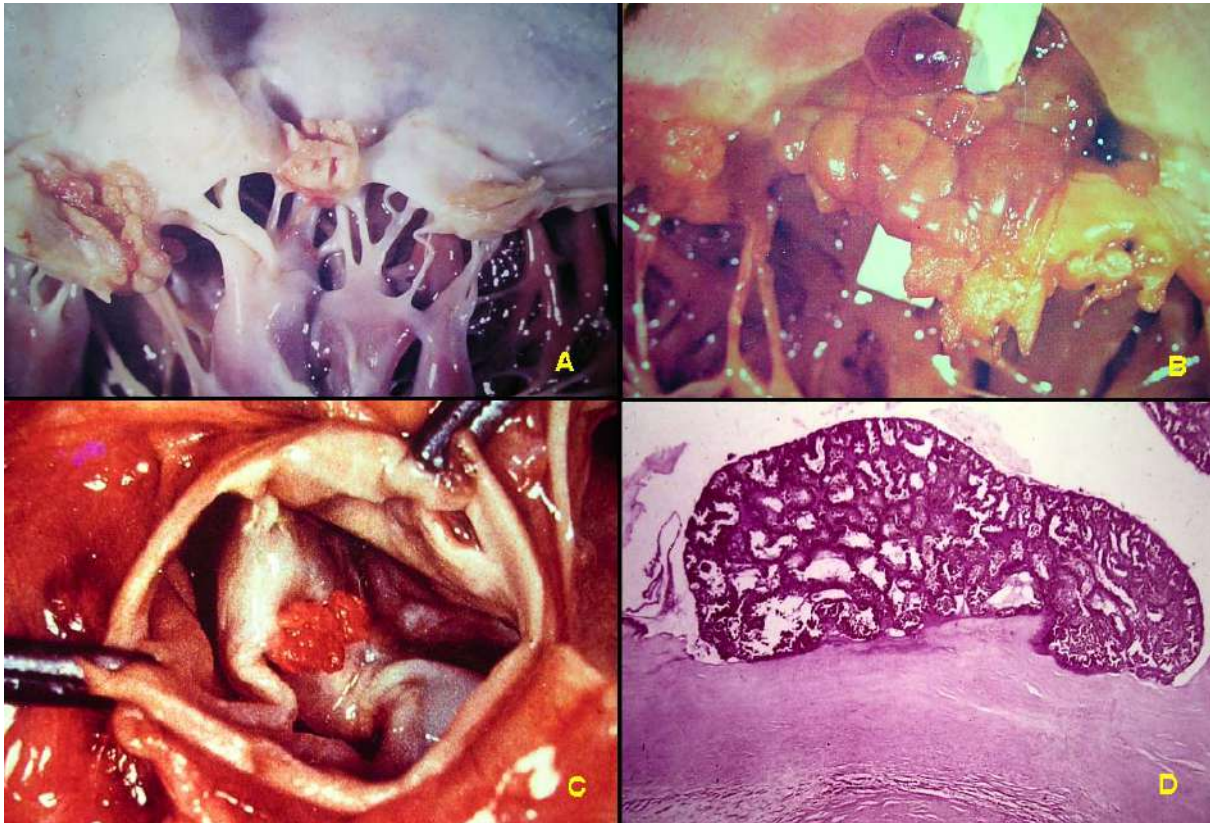
Hình thái tổn thương:

Tổn thương xuất hiện chủ yếu ở van 2 lá và van động mạch chủ. Trên bề mặt và ở mép tự do của lá van xuất hiện các nốt sùi như bông cải, có màu đỏ nâu, dễ vỡ, kích thước từ vài mm đến vài cm. Trên vi thể, các nốt sùi cấu tạo bởi fibrin, bạch cầu, tiểu cầu tương tự như cấu tạo của cục huyết khối nhưng có chứa nhiều vi khuẩn. Lá van bên dưới nốt sùi bị phù, ngấm tế bào viêm và có thể bị hoại tử, loét thủng. (Hình 37)

Biến chứng:

- *Hở van 2 lá*: do loét thủng lá van, đứt dây chằng néo van tim
- *Huyết tắc động mạch*: do nốt sùi bị vỡ rơi vào lòng mạch. Cục huyết tắc này chứa nhiều vi khuẩn nên có thể gây ra áp xe tại vị trí gây tắc nghẽn mà đáng sợ nhất là áp xe não.

- *Biến dạng van tim*: do quá trình sửa chữa hóa sẹo tiếp sau giai đoạn viêm, đưa đến hẹp hở van tim.



Hình 37: Nốt sùi như bông cải trên van 2 lá (A), có thể gây loét thủng là van 2 lá (B); nốt sùi trên van động mạch chủ (C); cấu tạo vi thể của nốt sùi (D).

V. TRÀN DỊCH NGOẠI TÂM MẠC và TRÀN MÁU NGOẠI TÂM MẠC

Bình thường trong khoang màng ngoài tim chỉ có khoảng 5 - 50 ml dịch; tràn dịch màng ngoài tim xảy ra khi có ứ đọng dịch trên 100 ml; có thể gặp trong các bệnh lý gây phù không do viêm như suy tim, suy dinh dưỡng, hội chứng thận hư. Tràn máu ngoại tâm mạc là tình trạng có máu trong khoang màng ngoài tim, có thể là do vỡ phình động mạch chủ, vỡ ổ nhồi máu cơ tim, chấn thương (Hình 29).

Anh hưởng của tràn dịch hoặc tràn máu ngoại tâm mạc lên trên hoạt động của tim tùy thuộc tốc độ tràn dịch/ máu hơn là vào số lượng dịch/ máu ứ đọng: với tốc độ chậm, dịch ứ đọng có thể lên đến 1 lít mà vẫn chưa có ảnh hưởng nhiều; trái lại nếu tốc độ tràn dịch/ máu nhanh, chỉ cần 150 - 250 ml cũng đủ gây chèn ép tim.

VI. VIÊM NGOẠI TÂM MẠC (pericarditis)

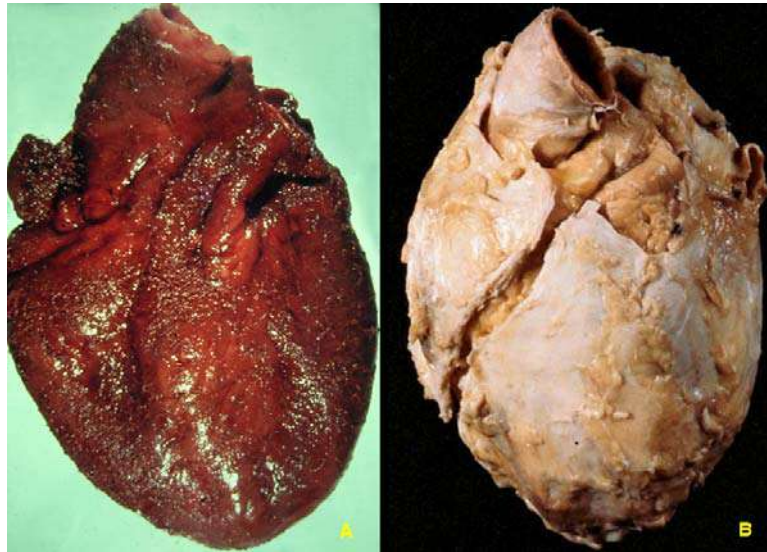
Có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, nguyên nhân rất đa dạng: nhiễm khuẩn (vi khuẩn, virút,...), các bệnh lý miễn dịch, rối loạn chuyển hóa (urê máu cao), chấn thương, tia xạ.

Hình thái tổn thương:

Ngoại tâm mạc không còn nhẵn bóng, trở nên sần sùi nếu có lắng đọng nhiều fibrin, có thể có ứ đọng dịch xuất trong khoang màng ngoài tim. Tùy theo tính chất dịch xuất, phân biệt 4 loại viêm ngoại tâm mạc sau:

- Viêm ngoại tâm mạc thanh huyết
- Viêm ngoại tâm mạc tơ huyết
- Viêm ngoại tâm mạc xuất huyết
- Viêm ngoại tâm mạc mủ

Trong 3 loại sau, thường có phản ứng tăng sinh mô sợi làm dày dính 2 lá ngoại tâm mạc, có thể gây cản trở hoạt động co bóp của tim (gọi là viêm ngoại tâm mạc co thắt) (Hình 38).



Hình 38: Viêm màng ngoài tim xơ huyết – xuất huyết (A), viêm ngoại tâm mạc co thắt (B)

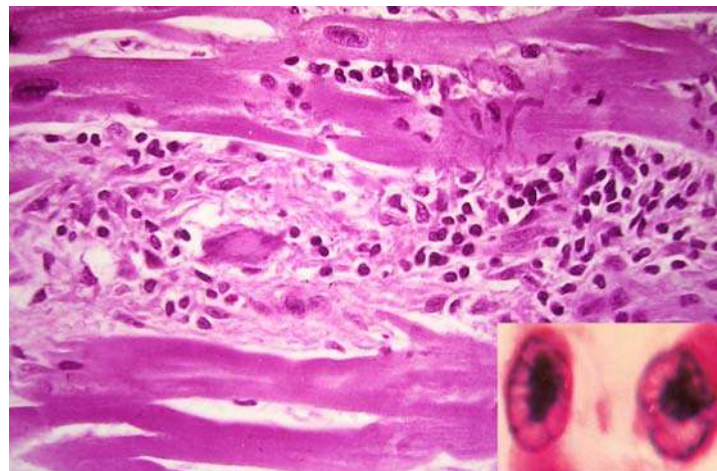
VII. BỆNH THẤP TIM (rheumatic heart disease)

Bao gồm tổn thương viêm tim trong giai đoạn sốt thấp cấp tính và các di chứng biến dạng van tim mãn tính

1. Viêm tim (carditis):

Sốt thấp cấp tính (acute rheumatic fever) là 1 bệnh viêm cấp tính, thường hay tái phát, xảy ra chủ yếu ở trẻ em 5-15 tuổi. Sốt thấp cấp tính thường xuất hiện khoảng 2 - 3 tuần sau 1 viêm họng do β streptococcus tiêu huyết nhóm A (xảy ra ở 3% số trẻ bị viêm họng). Trẻ bị sốt, có các biểu hiện tổn thương ở tim, khớp, da và thần kinh; tuy nhiên chỉ tổn thương của tim là nặng nhất và có thể để lại di chứng biến dạng van tim mãn tính. Tất cả 3 lớp của tim đều có thể bị viêm:

- **Viêm cơ tim:** trong cơ tim có hiện tượng thấm nhập các limphô bào và đại thực bào, đặc biệt có sự xuất hiện tổn thương đặc trưng của bệnh thấp tim gọi là thể Aschoff, nằm trong mô liên kết xung quanh các mạch máu. Cấu tạo của thể Aschoff giống như 1 ổ viêm hạt gồm 1 trung tâm hoại tử dạng fibrin, bao quanh bởi các limphô bào, tương bào, và 1 loại đại thực bào đặc biệt gọi tế bào Anitschkow, có nhân chứa 1 băng chất nhuộm sắc ở chính giữa, các tế bào Anitschkow có thể hòa nhập thành các đại bào nhiều nhân. Thể Aschoff cũng có thể được tìm thấy trong lớp nội tâm mạc và ngoại tâm mạc. (Hình 39)



Hình 39: Thể Aschoff trong cơ tim, trong ô nhỏ là 2 tế bào Anitschkow với nhân chứa băng chất nhuộm sắc ở giữa.

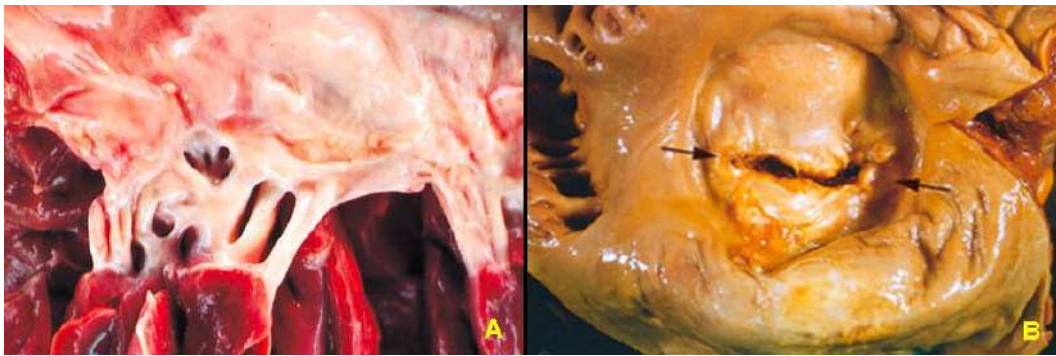
- **Viêm ngoại tâm mạc xơ huyết:** có sự lắng đọng fibrin ở mặt trong của cả 2 lá ngoại tâm mạc.

- **Viêm nội tâm mạc:** chủ yếu ở vùng van 2 lá và van động mạch chủ, có thể tạo ra các nốt sùi trên mép van. Nốt sùi được hình thành do sự kết tụ fibrin trên các vết loét của nội tâm mạc.

Cơ chế gây tổn thương tim trong sốt thấp cấp có thể do streptococcus có chứa các kháng nguyên tương tự với 1 số thành phần cấu tạo của van tim (thí dụ giữa protein M của vi khuẩn với glycoprotein của tim); vì vậy khi cơ thể có đáp ứng miễn dịch chống lại streptococcus thì cũng gây ra tổn thương cho van tim.

2. Di chứng biến dạng van tim mãn tính:

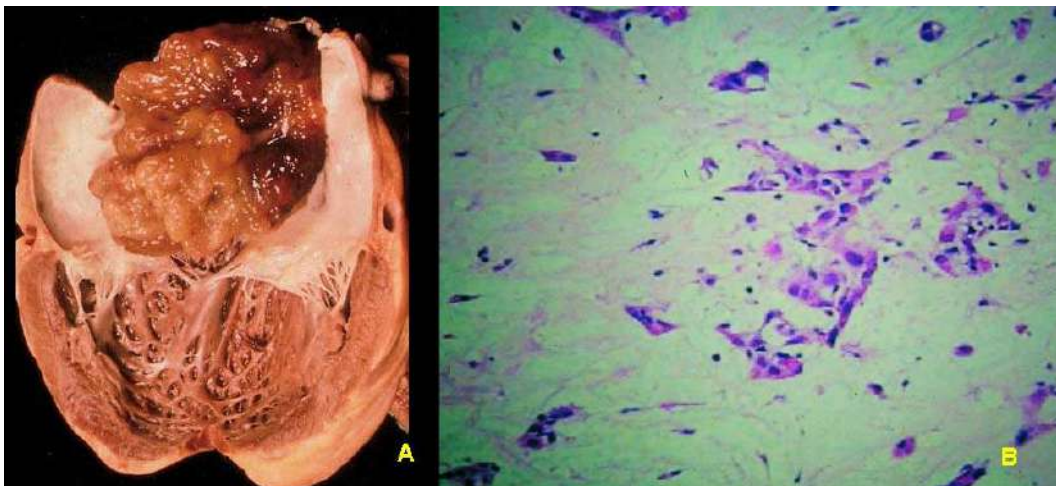
Là hậu quả quá trình hóa sẹo và co kéo của các tổn thương van tim đã xảy ra trong giai đoạn sốt thấp cấp tính. Các van tim bị hóa sợi dây lên, dính vào nhau dẫn đến hẹp hở van tim. Di chứng biến dạng van tim xảy ra chủ yếu ở van 2 lá và van động mạch chủ, ít gặp ở van 3 lá và van động mạch phổi. (Hình 40)



Hình 40: Các lá van của van 2 lá dày lên, dính các dây chằng néo van (A), di chứng hẹp van 2 lá (B).

VIII. U CỦA TIM

U nguyên phát của tim rất hiếm gặp, thường lành tính. Gần phân nửa u nguyên phát của tim là u nhầy, thường xuất hiện trong nhĩ trái, kích thước từ 1 đến 10 cm, có hoặc không có cuống, cấu tạo gồm nhiều thùy, mật độ mềm, bóng. Về mặt vi thể, u được cấu tạo bởi các tế bào đa giác hoặc hình sao, xếp rải rác hoặc thành đám trên 1 chất nền dạng niêm. U nhầy có thể gây cản trở hoạt động của van 2 lá hoặc vỡ bong ra thành các cục huyết tắc. (Hình 41)



Hình 41: U nhầy trong tâm nhĩ trái (A), hình ảnh vi thể của u nhầy (B).

U thứ phát của tim thường gặp hơn so với u nguyên phát, do di căn của các ung thư phổi, ung thư vú, u hắc tố ác, limphôm...

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- Bệnh xơ vữa động mạch:**
 - A/ Thuộc nhóm bệnh xơ cứng động mạch
 - B/ Xảy ra ở động mạch cỡ lớn và trung bình
 - C/ Tổn thương là mảng xơ vữa nằm trong lớp áo giữa thành mạch
 - D/ Chỉ A và B đúng
 - E/ Cả A, B, C đúng
- Cục huyết tắc cholesterol có thể được hình thành khi mảng xơ vữa :**
 - A/ Bị loét, nứt vỡ bề mặt
 - B/ Bị xuất huyết
 - C/ Bị Calci hoá
 - D/ Gây nghẽn mạch
 - E/ Làm vỡ mạch
- KHÔNG PHẢI là yếu tố nguy cơ chính gây mắc bệnh xơ vữa:**
 - A/ Tăng cholesterol máu
 - B/ Uống rượu
 - C/ Nghiện hút thuốc lá
 - D/ Bệnh tiểu đường
 - E/ Cao huyết áp
- Bệnh Buerger:**
 - A/ Là 1 bệnh viêm tĩnh mạch
 - B/ Có liên quan với hút thuốc lá
 - C/ Có thể gây hoại tử các đầu chi
 - D/ Cả A,B, C đúng
 - E/ Chỉ B, C đúng
- Hậu quả của bệnh trường nở tĩnh mạch chi dưới:**
 - A/ Sung huyết tĩnh
 - B/ Sung huyết động
 - C/ Rối loạn dinh dưỡng da
 - D/ Chỉ A và C đúng
 - E/ Chỉ B và C đúng
- Nhồi máu cơ tim có thể gây tử vong tức khắc do:**
 - A/ Suy tim cấp
 - B/ Hoại tử > 40% thể tích thất phải
 - C/ Rung thất
 - D/ Tất cả A, B, C đúng
 - E/ Chỉ A và C đúng
- Biến chứng vỡ ổ nhồi máu thường xảy ra:**
 - A/ Trong 12 giờ đầu tiên
 - B/ Từ 12-24 giờ
 - C/ Từ 24- 72 giờ
 - D/ Từ ngày 3- 10
 - E/ Từ ngày 10 trở đi
- Trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, tổn thương xuất hiện chủ yếu ở:**
 - A/ Van 2 lá
 - B/ Van 3 lá
 - C/ Van động mạch chủ
 - D/ Chỉ A, B đúng
 - E/ Chỉ A, C đúng
- Một trẻ trai 5 tuổi bị viêm tim với sự xuất hiện của thể Aschoff và tế bào Anitschkow, biến chứng nào có khả năng gặp nhiều nhất ở bệnh nhi này 20 năm sau:**
 - A/ Hẹp van động mạch phổi
 - B/ Hẹp van 2 lá
 - C/ Hẹp van 3 lá
 - D/ Phình vách thất
 - E/ Dày dính màng ngoài tim
- Loại u nguyên phát của tim thường gặp nhất là:**
 - A/ Carcinôm
 - B/ U nhầy
 - C/ U mỡ
 - D/ sarcôm mạch máu
 - E/ Lymphôm

BỆNH HỆ HÔ HẤP

Mục tiêu:

1. Mô tả và phân tích 3 loại nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới.
2. Mô tả và phân tích cơ chế bệnh sinh của giãn phế quản.
3. Mô tả và phân tích cơ chế bệnh sinh của xẹp phổi.
4. Mô tả và phân tích 3 loại bệnh phổi kẽ.
5. Mô tả và phân tích 3 loại bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính.
6. Nêu đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và giải phẫu bệnh của carcinôm phế quản.

Hệ thống hô hấp gồm 2 lá phổi, được nối với bên ngoài bằng một hệ thống ống, có chức năng chính là lấy khí oxy vào và loại khí carbonic ra khỏi cơ thể.

Hoạt động hô hấp bình thường đảm bảo duy trì áp lực riêng phần của oxy trong máu PaO_2 là 80-100 mmHg và của khí carbonic PaCO_2 là 35-45 mmHg. Khi PaO_2 giảm dưới 60 mmHg hoặc PaCO_2 lớn hơn 50mmHg, ta có tình trạng suy hô hấp (SHH). SHH có thể xảy ra do nhiều loại bệnh lý khác nhau tại phổi và ngoài phổi; tùy theo sự xuất hiện và diễn tiến nhanh hoặc chậm, có thể phân biệt 2 dạng SHH: SHH cấp tính và SHH mãn tính. Các biểu hiện lâm sàng chính của SHH gồm có tình trạng khó thở, tím tái, bú rớt, có thể dẫn đến gây trụy tim mạch, lơ mơ, hôn mê và tử vong. Trong suy hô hấp, thường có tăng áp lực động mạch phổi, dẫn đến phì đại thất phải và/hoặc suy tim phải, còn gọi là bệnh tâm phế (cor pulmonale).

Về mặt bệnh lý, hệ thống hô hấp được chia thành 2 thành phần:

- Đường hô hấp trên: từ lỗ mũi đến thanh quản; thường có nhiều vi khuẩn thường trú như *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* và một số loại vi khuẩn kỵ khí.

- Đường hô hấp dưới: từ khí quản trở xuống, bình thường không có vi trùng. Các vi trùng thường trú ở đường hô hấp trên không lọt xuống được là nhờ vào hoạt động của các cơ chế bảo vệ tự nhiên ở đường hô hấp (phản xạ đóng nắp thanh môn, phản xạ ho, hoạt động của hệ thống chất nhầy - lông chuyển và các đại thực bào...).

BỆNH LÝ ĐƯỜNG HÔ HẤP DƯỚI

I. CÁC NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP:

Dễ xảy ra khi có sự suy yếu các cơ chế bảo vệ tự nhiên ở đường hô hấp.

A. VIÊM PHẾ QUẢN CẤP (*acute bronchitis*)

Xảy ra ở mọi lứa tuổi; diễn tiến bệnh thường nhẹ nhàng nhưng cũng có khi rất nặng nề (nhất là ở các trẻ suy dinh dưỡng). Triệu chứng gồm sốt, ho và khạc đờm, cảm giác nặng ngực, có thể có khó thở và tím tái nếu bệnh nặng. Bệnh thường khỏi hẳn, không để lại di chứng nếu được điều trị kịp thời.

Nguyên nhân thường gặp nhất là do virus (virus cúm, adenovirus, respiratory syncytial virus, virus sởi...). Viêm phế quản cấp cũng có thể do vi khuẩn (*H.influenzae*, *Pneumococcus*) hoặc do nấm (thí dụ do *Candida albicans*, thường xảy ra ở người bị suy giảm miễn dịch); viêm phế quản cấp do vi khuẩn sẽ chuyển thành viêm phổi nếu không được điều trị kịp thời.

Hình thái tổn thương: niêm mạc phế quản bị phù nề sung huyết có mầu đỏ rực, bề mặt có nhiều đờm mủ. Trên vi thể, có các đặc điểm của hiện tượng viêm cấp (Hình 1).



Hình 1: Niêm mạc phế quản phù nề, sung huyết, nhiều đờm mủ.

B. VIÊM PHỔI (pneumonia)

Là tình trạng viêm nhiễm đường hô hấp dưới, chủ yếu ở các phế nang. Dựa theo hình thái tổn thương giải phẫu bệnh lý, phân biệt 2 loại viêm phổi sau:

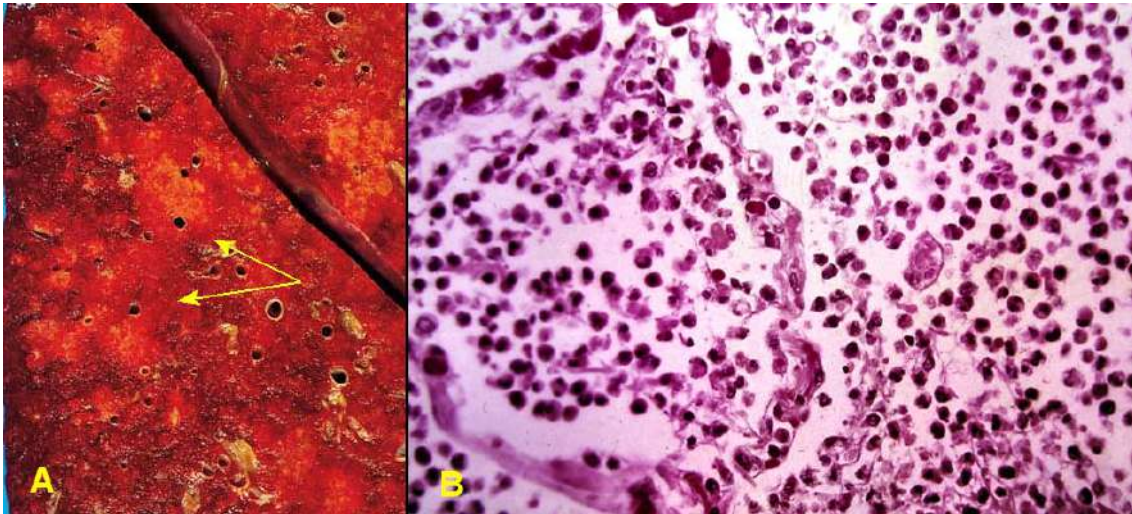
1. PHẾ QUẢN - PHẾ VIÊM (Bronchopneumonia)

Thường xảy ra ở trẻ em, người già hoặc ở các bệnh nhân đang mắc các bệnh nặng như ung thư, suy tim, suy thận mãn hoặc tai biến mạch máu não. Bệnh nhân bị sốt cao, ớn lạnh, ho, khạc đờm, đau ngực (nếu có viêm màng phổi). Khi nghe phổi, có ran nổ rải rác ở 2 phế trường, nhiều nhất ở 2 đáy phổi, tương ứng với các đám đông đặc.

Tác nhân gây bệnh thường là các vi khuẩn như Staphylococcus, Streptococcus, H.influenzae, P.aeruginosa, các vi khuẩn đường ruột ... Các vi khuẩn này khởi đầu gây ra viêm các phế quản, sau đó lan xuống phế nang. Các phế nang ứ đầy dịch phù viêm, hình thành các đám đông đặc.

Hình thái tổn thương:

Các đám nhu mô phổi bị đông đặc, đường kính 3- 4 cm, có màu xám hoặc đỏ đậm, mật độ chắc, nằm rải rác trong các thùy phổi xen kẽ với các vùng phổi lành. Tổn thương thường có ở cả 2 phổi và tập trung nhiều ở đáy phổi, phản ánh sự lắng đọng theo trọng lực của dịch phù viêm vào thùy dưới. Về vi thể, vùng đông đặc là các phế quản, tiểu phế quản và phế nang bị viêm cấp, ứ đầy dịch xuất mủ (Hình 2).



Hình 2: Các đám đông đặc rải rác (A), phế nang ứ đầy dịch xuất mủ (B)

Biến chứng thường gặp trong phế quản - phế viêm là áp-xe phổi, viêm màng phổi, tràn mủ màng phổi, nhiễm khuẩn huyết.

2. VIÊM PHỔI THÙY (Lobar pneumonia)

Là tình trạng viêm toàn bộ một thùy phổi

90-95% trường hợp là do phế cầu trùng (Streptococcus pneumoniae) gây ra; viêm phổi thùy do phế cầu trùng xảy ra chủ yếu ở độ tuổi từ 20 - 50, ít thấy ở trẻ em và người già. Viêm phổi thùy (VPT) do phế cầu trùng (PCT) thường khởi phát đột ngột với sốt cao, ớn lạnh, ho, khạc đờm mủ có lẫn vài vệt máu (đờm màu rỉ sét). Nếu màng phổi cũng bị viêm, có triệu chứng đau ngực khi hít vào sâu.

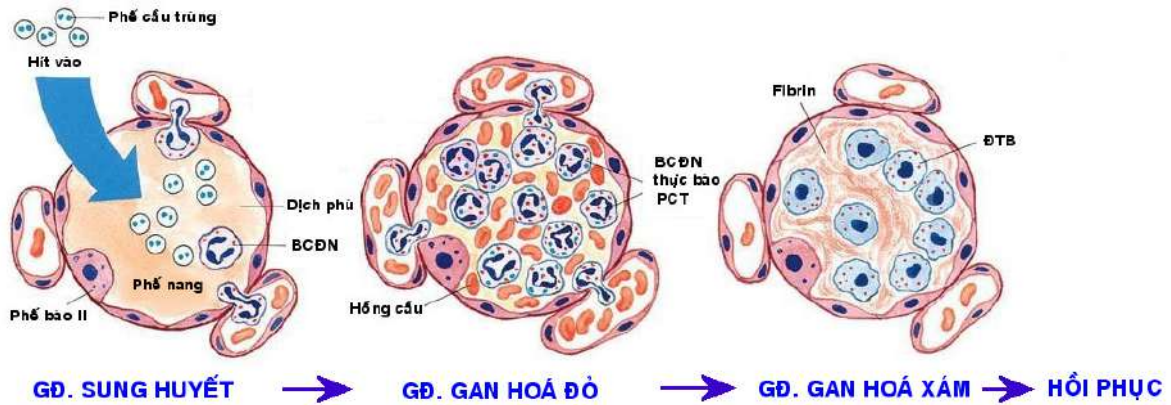
Một vài trường hợp viêm phổi thùy là do Klebsiella, Staphylococcus, Streptococcus, H.influenzae; thường xảy ra ở người lớn tuổi, người mắc bệnh tiểu đường hoặc nghiện rượu.

Cơ chế bệnh sinh:

Viêm phổi thùy (VPT) do phế cầu trùng (PCT) dễ xảy ra khi các cơ chế bảo vệ tự nhiên ở đường hô hấp bị suy yếu. Thí dụ ở 1 người bị nhiễm trùng đường hô hấp trên do virus, sự tăng tiết dịch trong lòng phế quản tạo ra một môi trường tốt cho sự sinh sản của các PCT.

PCT được bọc ngoài bằng một bao nhầy có khả năng chống lại hoạt động thực bào của các đại thực bào phế nang, nhờ vậy có thể lan tràn mạnh. Đại thực bào chỉ ăn được PCT sau khi chúng đã được opsonin hoá bằng các kháng thể hoặc bổ thể (Hình 3).

Hình thái tổn thương:



Hình 3: các giai đoạn của viêm phổi thùy

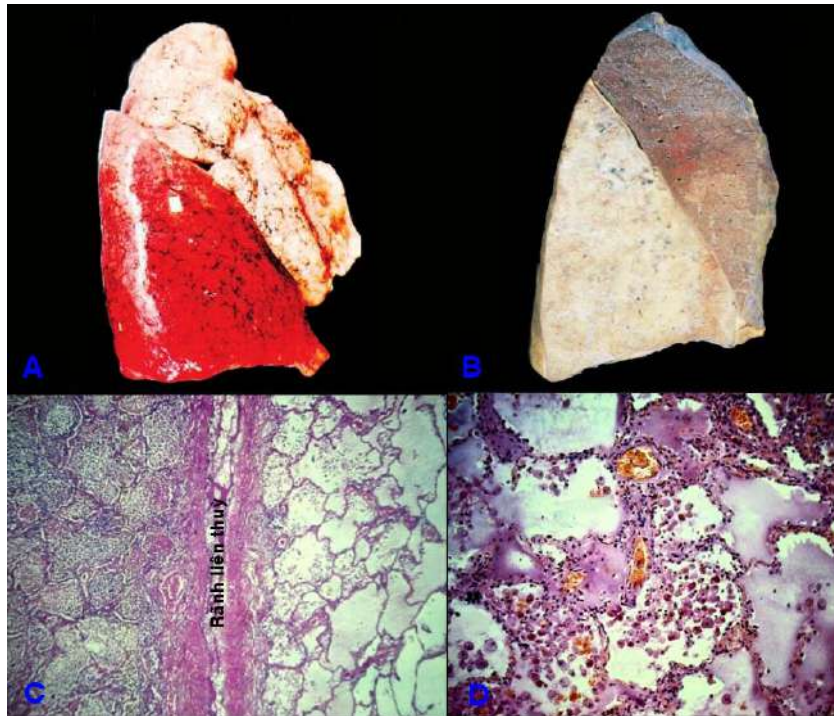
Các đặc điểm đại thể và vi thể của viêm phổi thùy là một thí dụ điển hình về phản ứng viêm mủ-tơ huyết cấp tính, diễn tiến tự nhiên của bệnh gồm 4 giai đoạn (Hình 3 và 4)

* *Giai đoạn sung huyết (congestion)*: kéo dài khoảng 24 giờ, lòng phế nang ứ đầy dịch xuất giàu protein, các tĩnh mạch sung huyết, làm phổi bị phù nề và nặng hơn bình thường.

* *Giai đoạn gan hoá đỏ (red hepatization)*: kéo dài vài ngày. Lòng phế nang thấm nhập rất nhiều bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào. Nhiều hồng cầu cũng thoát ra từ các mao mạch vào trong lòng phế nang. Màng phổi trên mặt thùy phổi bị viêm được phủ dịch xuất tơ huyết giàu fibrin. Phổi có màu đỏ, do không còn chứa không khí nên trở thành đặc cứng tương tự mô gan tươi.

* *Giai đoạn gan hóa xám (gray hepatization)* : kéo dài vài ngày. Fibrin lắng đọng nhiều hơn trong lòng phế nang, nhiều đại thực bào xuất hiện phân hủy các bạch cầu và hồng cầu, hiện tượng sung huyết giảm bớt. Phổi có màu xám nâu và cứng.

* *Giai đoạn hồi phục (resolution)*: xảy ra vào ngày thứ 8 - 10; dịch xuất được tái hấp thu, xác tế bào được phân hủy, cấu trúc phế nang được phục hồi nguyên vẹn và phổi trở lại bình thường.



Hình 4: Viêm phổi thùy dưới phổi: giai đoạn gan hoá đỏ (A); giai đoạn gan hoá xám (B); vi thể giai đoạn gan hoá đỏ, phế nang chứa đầy bạch cầu đa nhân, tương phản với phế nang của thùy bên cạnh (C); trong giai đoạn hồi phục, lòng phế nang chứa nhiều đại thực bào (D).

Biến chứng:

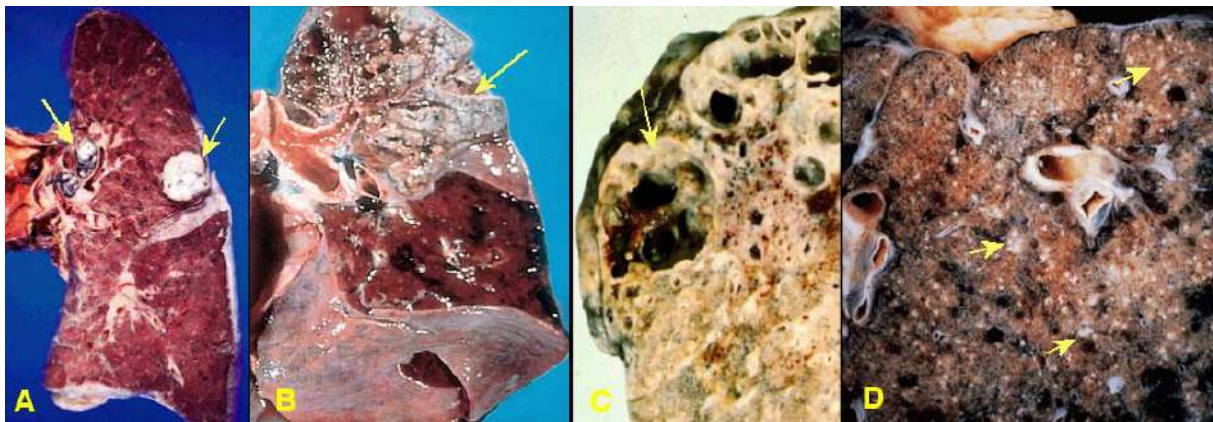
Thường xảy ra ở những bệnh nhân có sức đề kháng yếu; gồm có viêm màng phổi, tràn dịch màng phổi, tràn mủ màng phổi, nhiễm khuẩn huyết, áp xe phổi, xơ phổi.

C. LAO PHỔI (pulmonary tuberculosis)

Do vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* gây ra. Mặc dù đã có các thuốc kháng lao hiệu quả và thuốc chủng ngừa BCG, lao phổi vẫn còn là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong ở các nước nghèo. Đáng sợ hơn nữa là hiện nay đã xuất hiện nhiều chủng vi khuẩn lao kháng thuốc trong tình hình dịch bệnh AIDS đang lan tràn, việc điều trị càng thêm khó khăn và phức tạp. Ước tính mỗi năm trên thế giới có thêm 8 - 10 triệu trường hợp lao phổi mới và 3 triệu người chết vì bệnh lao.

Đặc điểm lâm sàng - giải phẫu bệnh của bệnh lao phổi (LP):

Rất đa dạng tùy theo bệnh nhân bị nhiễm khuẩn lần đầu hoặc tái nhiễm, độc lực vi khuẩn và sức đề kháng của bệnh nhân. Triệu chứng bệnh có thể mơ hồ như sụt cân, ho kéo dài, ra mồ hôi đêm hoặc rầm rộ như sốt, khó thở, suy hô hấp cấp. Phân biệt 3 loại LP sau (Hình 5):



Hình 5: LP nguyên phát, phức hợp Ghon (A); LP thứ phát ở thùy trên (B); Lao hang (C); Lao kê (D).

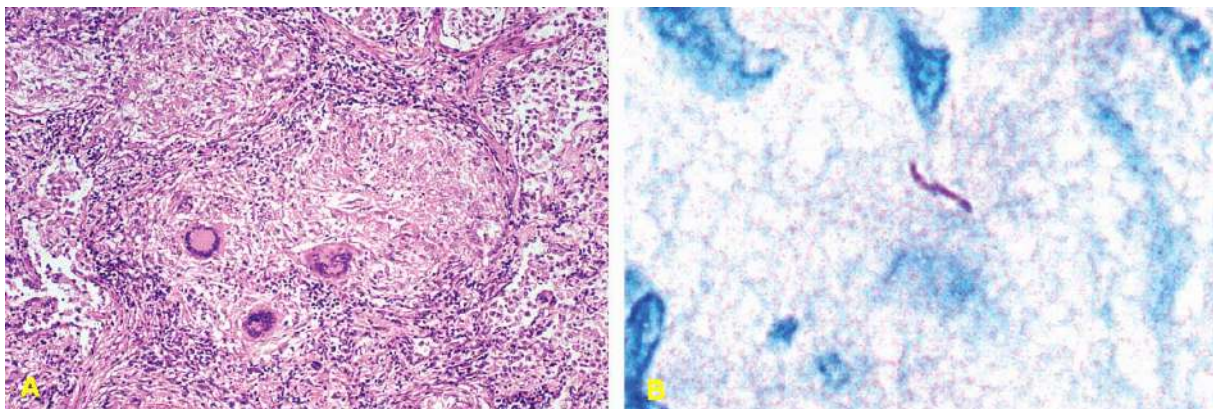
1/ LP nguyên phát:

Là dạng LP xảy ra ở người mới tiếp xúc lần đầu với vi khuẩn lao. Tổn thương của lao nguyên phát được gọi là phức hợp Ghon, xuất hiện trong vòng 2- 4 tuần sau khi vi khuẩn lao xâm nhập vào phổi. Phức hợp Ghon gồm có 2 thành phần:

- Một tổn thương viêm lao của nhu mô phổi, đường kính khoảng 1cm; vị trí tổn thương thường ở ngay dưới màng phổi, ở trên hoặc dưới rãnh liên thùy phân cách giữa thùy trên và thùy dưới.

- Hạch bạch huyết dẫn lưu vùng nhu phổi trên, bị sưng to do viêm lao.

Về vi thể, có sự hình thành các nang lao trong cả hai tổn thương nói trên (Hình 6).



Hình 6: các nang lao với đại bào Langhans (A); Vi khuẩn lao bắt màu đỏ với phẩm nhuộm Ziehl-Nielson.

Hầu hết các tổn thương LP nguyên phát sẽ hóa thành sẹo xơ đóng vôi và không để lại di chứng. Trong khoảng 5-10% trường hợp, có sự phát tán vi khuẩn lao đến nơi khác trong phổi hoặc trong cơ thể nhưng không biểu hiện triệu chứng. Chỉ một số rất ít trường hợp (trẻ nhỏ suy dinh dưỡng hoặc người lớn bị suy giảm miễn dịch), LP nguyên phát có thể tiến triển và lan rộng thành các dạng LP tiến triển.

2/ LP thứ phát:

Hầu hết các LP thứ phát là kết quả của sự tái hoạt hóa một LP nguyên phát, một số trường hợp là do tái nhiễm vi khuẩn lao. Tổn thương LP thứ phát luôn nằm tại đỉnh phổi, đôi khi cả hai bên phổi, đường kính khoảng 3 cm vào lúc được phát hiện trên lâm sàng. Các hạch rốn phổi thường sưng to do viêm lao. Về vi thể, có sự hình thành các nang lao trong các tổn thương của nhu mô phổi và hạch bạch huyết. Vùng nhu mô phổi viêm lao thường bị hoại tử bã đậu ở giữa, nhưng không hoá hang do chưa có thông thương với phế quản.

Tùy theo mức cân bằng giữa khả năng miễn dịch của bệnh nhân và độc lực của vi khuẩn; LP thứ phát có thể biến thành một sẹo xơ đóng vôi hoặc tiếp tục tiến triển lan rộng thành các dạng LP tiến triển.

3/ LP tiến triển:

Là một số trường hợp LP nguyên phát hoặc thứ phát mà tổn thương tiếp tục lan rộng trong nhu mô phổi hoặc đến các cơ quan khác ngoài phổi. Có thể phân biệt 3 dạng LP tiến triển sau:

a/ **Lao hang** (*cavitary fibrocaseous tuberculosis*): Là tình trạng các nang lao bã đậu phát triển lớn dần và găm vào phế quản, kết quả chất hoại tử bã đậu được dẫn lưu ra ngoài, hình thành hang lao. Hang lao thường thấy ở đỉnh phổi; vách hang tạo bởi mô sợi, được lót bên trong bởi một lớp chất bã đậu màu vàng xám. Đáng chú ý là sự gia tăng áp lực oxy trong hang lao lại là một yếu tố thuận lợi cho sự sinh sản của vi khuẩn lao; vi khuẩn sau đó sẽ mượn đường hô hấp để lan đến các vùng khác trong phổi và màng phổi.

b/ **Lao kê** (*miliary tuberculosis*): Là tình trạng vi khuẩn lao từ một tổn thương LP nguyên phát hoặc thứ phát, mượn đường bạch huyết và đường máu để phát tán, gây ra viêm lao lan rộng trong toàn bộ nhu mô phổi hoặc ở các cơ quan khác ngoài phổi như tủy xương, gan, lách, thận, màng não. Lao kê thường xảy ra ở người có sức đề kháng quá kém, có thể gây tử vong nhanh chóng vì vậy được xem như một cấp cứu nội khoa.

Hình thái tổn thương: nhu mô phổi chứa đầy các hạt kê màu vàng nhạt, đường kính vài mm, tương ứng với các u hạt lao trên vi thể.

c/ **Phế quản-phế viêm lao** (*tuberculous bronchopneumonia*): ở người có sức đề kháng kém, vi khuẩn lao từ một tổn thương LP nguyên phát hoặc thứ phát có thể lan nhanh theo các đường hô hấp đến các vùng khác trong phổi, gây ra một tình trạng viêm nhu mô phổi theo kiểu cấp tính gọi là phế quản-phế viêm lao. Về hình thái tổn thương, không thấy phản ứng viêm hạt điển hình, nhưng trong dịch phù viêm thì có rất nhiều vi khuẩn lao, làm tăng cao khả năng lây truyền bệnh.

II. GIÃN PHẾ QUẢN (*Bronchiectasis*)

Là tình trạng phình giãn không hồi phục các phế quản và tiểu phế quản. Bệnh nhân có triệu chứng ho kéo dài và khạc ra nhiều đờm mủ rất hôi (hàng trăm ml mỗi ngày), dễ bị các đợt nhiễm trùng hô hấp cấp tính với các loại vi khuẩn khác nhau, kể cả loại vi khuẩn kỵ khí. Trường hợp bệnh nặng và kéo dài có thể dẫn đến suy hô hấp.

Cơ chế bệnh sinh:

Thành phế quản bị suy yếu và phình giãn do 2 yếu tố liên quan mật thiết với nhau:

- *Sự dẫn lưu các dịch tiết phế quản ra ngoài bị cản trở*: do phế quản bị tắc nghẽn bởi dị vật, nút nhầy, các khối u; do dịch tiết phế quản quá đặc (bệnh xơ nang tụy) hoặc do rối loạn hoạt động của các lông chuyển (hội chứng Kartagener).

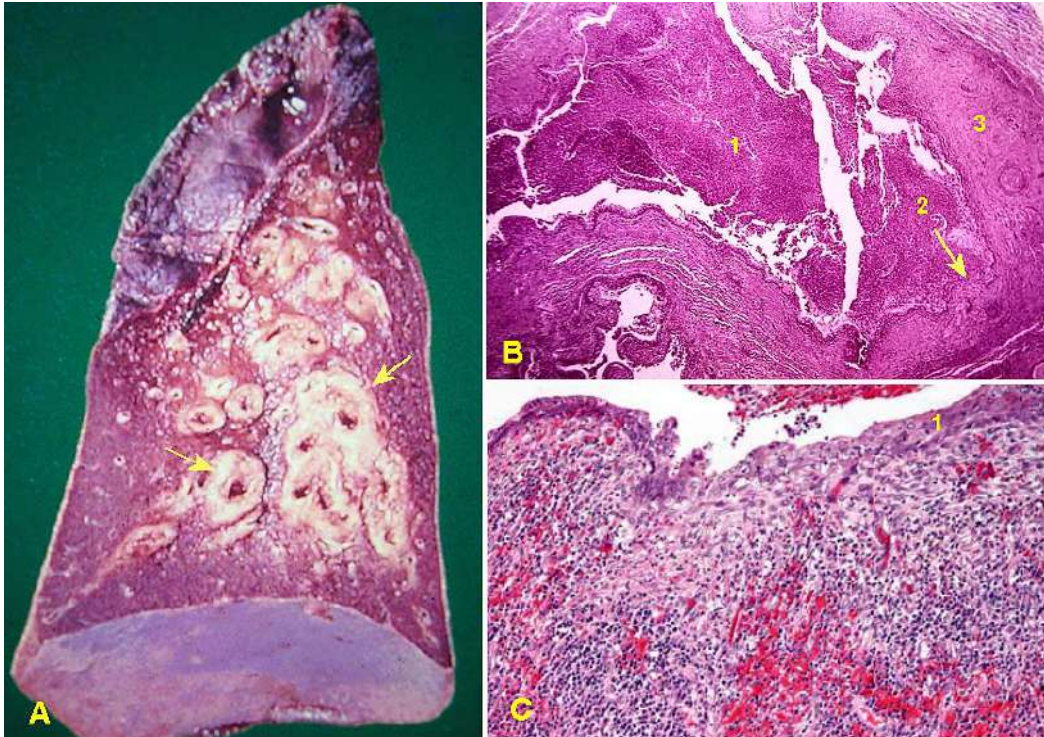
- *Các nhiễm khuẩn hô hấp tái đi tái lại*: do tình trạng ứ đọng dịch tiết nói trên hoặc do bệnh nhân có cơ địa dễ bị nhiễm khuẩn (bệnh giảm gamma globulin trong máu).

Phế quản giãn ra làm mũ ú lại càng nhiều, nhiễm khuẩn càng nặng, thành phế quản càng yếu. Tổn thương tiếp tục tiến triển theo một vòng xoắn.

Hình thái tổn thương (Hình 7):

- **Đại thể:** Giãn phế quản thường có ở cả hai phổi và tập trung nhiều ở thùy dưới. Phế quản giãn có đường kính lớn gấp 5-6 lần bình thường; có hình ống, hình thoi hoặc hình túi; trong lòng chứa đầy dịch xuất mủ và có hiện tượng xơ hoá quanh phế quản.

- **Vi thể:** Thành phế quản giãn thấm nhập nhiều tế bào viêm mãn tính và được thay bằng mô hạt viêm. Biểu mô phủ có chỗ bong tróc hoặc chuyển sản gai (từ biểu mô hô hấp chuyển thành biểu mô lát tầng). Khi bệnh đã diễn tiến lâu ngày, có hiện tượng hoá sợi thành phế quản và nhu mô phổi quanh phế quản.



Hình 7: Giãn phế quản và xơ hoá quanh phế quản (mũi tên, A); Lòng phế quản chứa đầy mủ (1), bong tróc biểu mô phủ (2), thành phế quản xơ hoá, thấm nhập tế bào viêm mãn tính (3, B); Biểu mô phủ bị chuyển sản gai (1, C).

III. XỆP PHỔI (atelectasis)

Là tình trạng nhu mô phổi bị xẹp không còn chứa không khí (hình 8) ; đây là một tổn thương khả hồi vì nhu mô phổi xẹp có thể phình trở lại khi nguyên nhân được giải quyết; tuy nhiên xẹp phổi nặng có thể làm giảm sự oxy hoá máu và tạo thuận lợi cho nhiễm khuẩn hô hấp.

Phân biệt 2 loại xẹp phổi chính:

- **Xẹp phổi tắc nghẽn:** xảy ra khi một phế quản bị tắc nghẽn hoàn toàn, không khí trong nhu mô phổi bên dưới chỗ tắc nghẽn được tái hấp thu làm phổi xẹp xuống và kéo lệch trung thất về phía tổn thương. Phế quản bị tắc nghẽn thường do tăng tiết và ú kết đờm nhớt, vì vậy hay gặp trong bệnh hen phế quản, giãn phế quản, viêm phế quản mãn tính và các tình trạng hậu phẫu; phế quản cũng có khi bị tắc do một vật lạ từ ngoài lọt vào.



Hình 8: Xẹp phổi trái.

- **Xẹp phổi chèn ép:** phổi bị ép xẹp do khoang màng phổi chứa đầy dịch, máu, khí hoặc do vòm hoành nâng cao (áp xe dưới cơ hoành, tràn dịch màng bụng); làm trung thất bị đẩy lệch sang phía phổi lành.

IV. BỆNH PHỔI KẼ (*Diffuse interstitial disease*)

Là một nhóm bệnh lý có đặc điểm chung là tình trạng *viêm mãn tính và lan toả mô kẽ phổi, chủ yếu ở mô kẽ của vách phế nang, làm mô kẽ phổi bị xơ hoá tiến triển và không hồi phục*. Kết cục phổi bị biến thành một tập hợp các khoang khí ngăn cách nhau bởi vách xơ trông giống như 1 tổ ong nên còn gọi là phổi tổ ong. Bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ có triệu chứng suy hô hấp mãn như khó thở, tím tái là do phổi cứng kém giãn nở chứ không phải do tắc nghẽn đường thở như trong bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính; phản ánh qua sự thay đổi các chỉ số xét nghiệm thăm dò chức năng hô hấp so với bình thường như: TLC ↓, VC ↓, FEV₁ bình thường hoặc giảm tỉ lệ thuận với VC, tỉ lệ FEV₁/VC = 0,8 (giống như người bình thường).

Nguyên nhân: đã xác định được nguyên nhân của một số bệnh phổi kẽ, một số khác thì vẫn chưa xác định được.

- *Các bệnh phổi kẽ có nguyên nhân được xác định:*

- * Các bệnh bụi phổi (pneumoconiosis): do hít phải các bụi vô cơ
- * Các bệnh viêm mô phổi quá mẫn (hypersensitivity pneumonitis): do đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại các kháng nguyên được hít vào.
- * Bệnh phổi kẽ do một số loại thuốc và các độc chất: thuốc trị ung thư, thuốc diệt cỏ...
- * Bệnh phổi kẽ do nhiễm một số loại virút, vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng.

- *Các bệnh phổi kẽ chưa rõ nguyên nhân:* gồm nhiều loại trong đó đáng chú ý nhất là bệnh xơ phổi vô căn.

Hình thái tổn thương chung:

Bất kể do nguyên nhân gì, tổn thương đầu tiên của hầu hết các bệnh phổi kẽ là *viêm phế nang*. Các tế bào viêm thấm nhập (đại thực bào, limphô bào, BCĐN trung tính, BCĐN ái toan) vào trong vách phế nang và lòng phế nang làm vách phế nang bị phù nề. Các chất trung gian hoá học được giải phóng từ tế bào viêm làm tổn thương thêm các tế bào nhu mô phổi, kích thích phản ứng tạo sợi collagen, đồng thời huy động thêm các tế bào viêm khác đến vùng tổn thương. Tình trạng viêm phế nang được tiếp tục duy trì, vách phế nang dày lên, phổi bị xơ hoá tiến triển, co kéo và biến dạng; kết cục biến thành một cấu trúc giống hình tổ ong, gồm các bọng khí ngăn cách nhau bởi các vách xơ dày (Hình 9).



Hình 9: Phổi hình tổ ong

A. BỆNH BỤI PHỔI (*Pneumoconioses*)

Là các bệnh phổi gây ra bởi sự hít vào phổi các loại bụi vô cơ. Có hơn 40 loại bụi khoáng chất có thể gây tổn thương phổi; thường gặp nhất và quan trọng hơn cả là các loại bụi than, bụi silic, asbestos; gây ra các bệnh bụi phổi tương ứng là bụi phổi than, bệnh bụi phổi silic và bệnh bụi phổi asbestos.

Sự phát triển bệnh bụi phổi tùy thuộc 4 yếu tố:

- Số lượng bụi kẹt lại trong phổi: phản ánh hàm lượng bụi trong không khí hít vào và thời gian làm việc trong môi trường không khí đó.

- Kích thước của hạt bụi: các hạt bụi có kích thước càng nhỏ thì càng nguy hiểm. Những hạt nhỏ hơn 2 μm có thể lọt đến tận phế nang, các đại thực bào phế nang sẽ ăn các hạt này và di chuyển ngược lên tiểu phế quản để được loại ra ngoài bằng hệ thống chất nhầy-lông chuyển hoặc đi vào các mạch bạch huyết.

- Độc tính của hạt bụi đối với tế bào: có liên quan với tính chất lý hoá của hạt bụi. Hạt cacbon không gây độc cho tế bào nhưng các hạt silic thì có thể trực tiếp giết chết tế bào, kích thích phản ứng viêm xơ hoá.

- Tác dụng cộng hợp của các chất kích thích khác kèm theo, thí dụ khói thuốc lá làm tăng độc tính của các loại bụi.

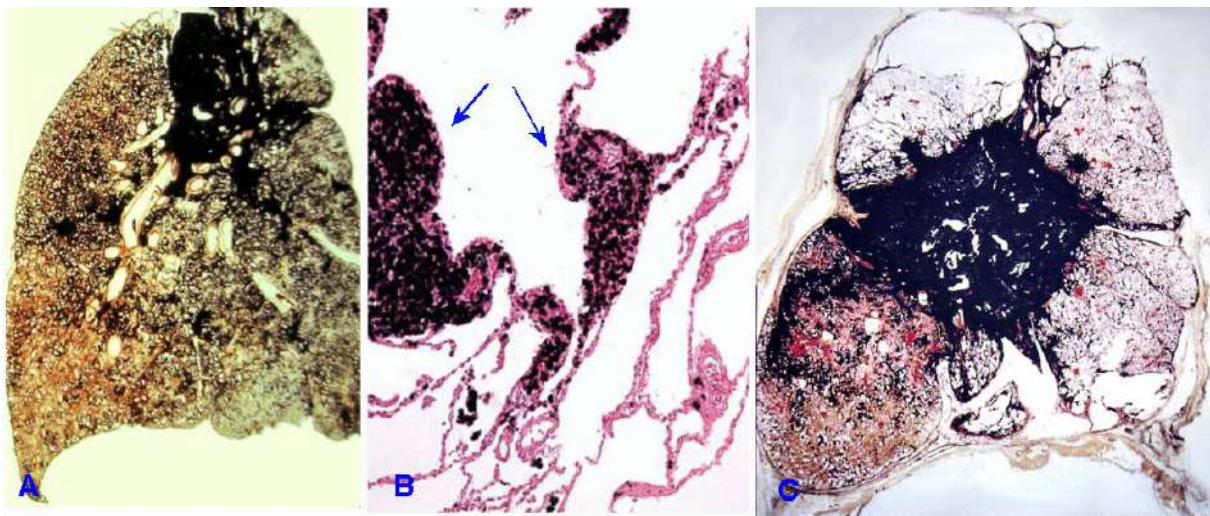
1. BỆNH BỤI PHỔI THAN (*Coal workers' pneumoconiosis*)

Xảy ra ở những công nhân khai thác mỏ than.

Hình thái tổn thương: phân biệt 2 thể (Hình 10):

- *Bệnh bụi phổi than-thể đơn thuần* (Simple coal workers' pneumoconiosis): tổn thương là các dát mầu đen, đường kính 1-2 mm, nằm rải rác trong nhu mô phổi và thường tập trung nhiều ở thùy trên và phần trên thùy dưới. Dát cấu tạo bởi các đại thực bào ứ đầy hạt cacbon. Dạng tổn thương này rất ít ảnh hưởng đến chức năng phổi; tuy nhiên có khoảng 10% số bệnh nhân sẽ tiến triển sang dạng bệnh bụi phổi than-thể biến chứng, do bụi than hít vào có lẫn silic hoặc do hút thuốc lá.

- *Bệnh bụi phổi than-thể biến chứng* (Complicated coal workers' pneumoconiosis) tổn thương là các sẹo xơ mầu đen, đường kính từ 2 - 10cm, cấu tạo bởi sợi collagen và hạt cacbon, có thể gây co kéo biến dạng nhu mô phổi và màng phổi. Khi đã chuyển sang dạng tổn thương này thì dù bệnh nhân không còn tiếp xúc với bụi than nữa, tình trạng xơ hoá mô kẽ phổi vẫn tiếp tục tiến triển, cuối cùng dẫn đến phổi tổ ong. Bệnh nhân có các triệu chứng của suy hô hấp mãn tính như khó thở, tím tái...



Hình 10: Đại thể và vi thể bệnh bụi phổi than thể đơn thuần (A,B), các dát mầu đen chứa đại thực bào ứ carbon (mũi tên, B); đại thể bệnh bụi phổi than thể biến chứng, tiến triển thành phổi tổ ong (C).

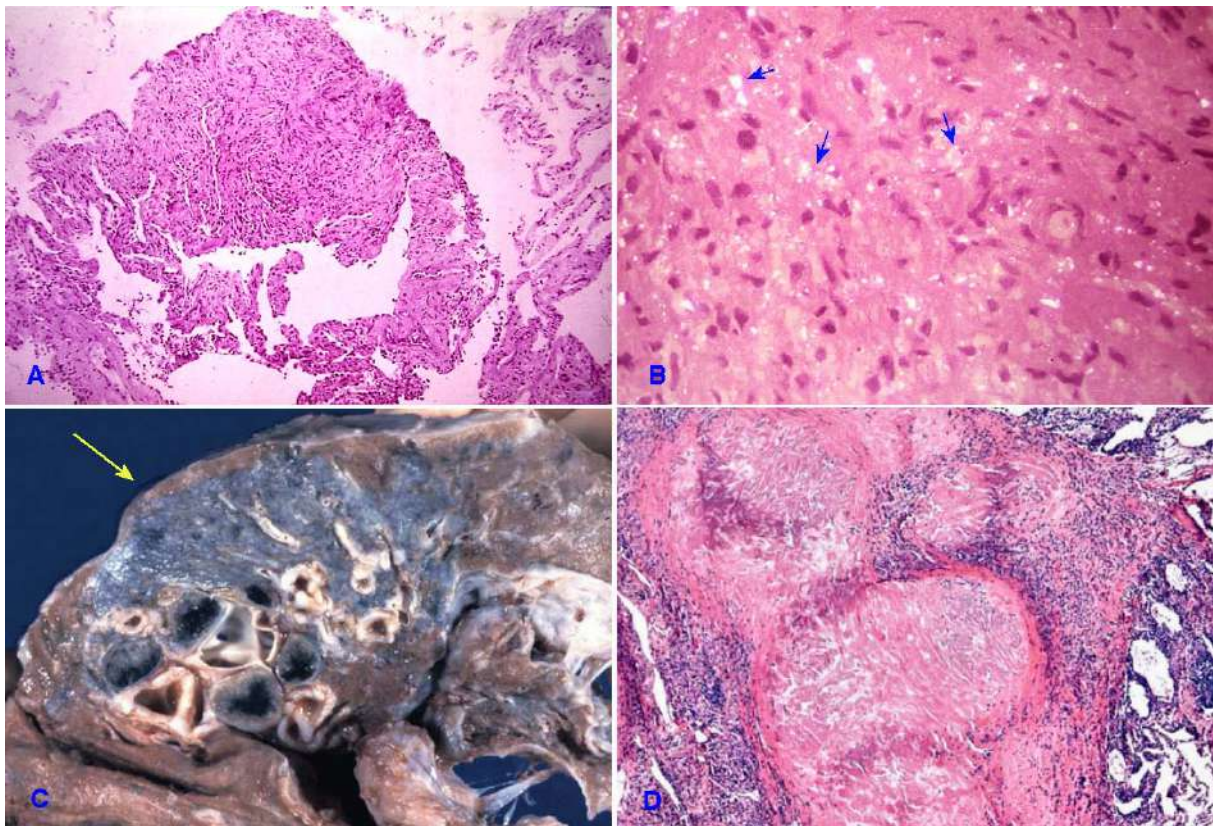
2. BỆNH BỤI PHỔI SILIC (*Silicosis*)

Silic có nhiều trong cát và đá, vì vậy bệnh này thường thấy ở những công nhân khai thác hoặc chế tác đá. Các hạt silic nguy hiểm nhất là các hạt có đường kính < 2 μm , sau khi lọt vào

phế nang sẽ được các đại thực bào phế nang ăn. Khác với bụi than, bụi silic độc với tế bào (do liên kết hydro và nối tĩnh điện giữa SiOH với protein và phospholipid màng) sẽ làm chết các đại thực bào đã "lỡ ăn phải". Đại thực bào chết giải phóng ra ngoài các enzym, các chất trung gian hoá học và hạt silic không tiêu hoá được. Các chất trung gian hoá học giải phóng từ đại thực bào như fibronectin, PDGF, yếu tố tăng trưởng I giống insulin (insulin like growth factor I) sẽ kích thích phản ứng tạo sợi collagen. Các hạt silic lại được đại thực bào khác ăn và tạo thành một vòng quanh; phổi bị xơ hoá dần dần thành phổi tổ ong.

Hình thái tổn thương:

Khởi đầu là các nốt xơ silic (*silicotic nodules*) trong nhu mô phổi, thường tập trung ở thùy trên của hai lá phổi. **Nốt xơ** có đường kính 2-4 mm, cấu tạo bởi các bó sợi collagen cuộn tròn quanh các hạt silic. Khi có một lượng lớn bụi silic kẹt trong phổi, các nốt xơ xuất hiện nhiều hơn, hoà nhập với nhau thành các **mảng xơ** có đường kính > 1 cm, gây co kéo biến dạng nhu mô phổi. Đến lúc này, tình trạng xơ hoá nhu mô phổi sẽ tiếp tục tiến triển cho dù bệnh nhân không còn tiếp xúc với bụi silic, cuối cùng dẫn đến phổi tổ ong. Trên lâm sàng bệnh nhân sẽ có triệu chứng của suy hô hấp mãn tính và dễ bị lao phổi hơn người bình thường (Hình 11).



Hình 11: Nốt xơ silic (A, B); các hạt silic trong nốt xơ thấy được dưới ánh sáng phân cực (mũi tên,B);
Mảng xơ gây co kéo nhu mô phổi (mũi tên,C); vi thể của mảng xơ (D)

3. BỆNH BỤI PHỔI ASBESTOS (Asbestosis)

Asbestos là một khoáng chất dạng sợi, dài 5-100 µm, đường kính 0,25-0,5 µm, được sử dụng trong sản xuất các vật liệu cách nhiệt và cách điện. Dựa theo hình dạng, phân biệt 2 loại sợi asbestos (Hình 12):

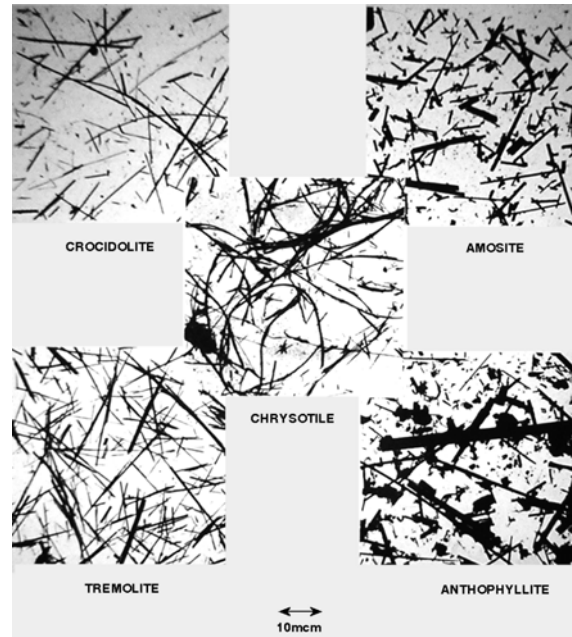
- Sợi cong mềm : chrysotile. Loại sợi này ít nguy hiểm hơn so với sợi thẳng cứng.
- Sợi thẳng cứng: crocidolite, amosite, tremolite, anthophyllite.

Cả 2 loại sợi sau khi lọt vào phế nang và được đại thực bào ăn đều có khả năng kích thích đại thực bào sản xuất các chất trung gian hoá học kích thích sự tạo sợi. Sợi asbestos còn có khả năng gây ra ung thư phổi và màng phổi; khả năng sinh ung này có thể do tác động của chính bản thân sợi asbestos, nhưng cũng có thể do tác động của các chất sinh ung khác đã được hấp phụ lên bề mặt của sợi; bằng chứng là nguy cơ ung thư phổi ở bệnh nhân bị bệnh bụi phổi asbestos tăng lên 11 lần nếu có hút thuốc lá.

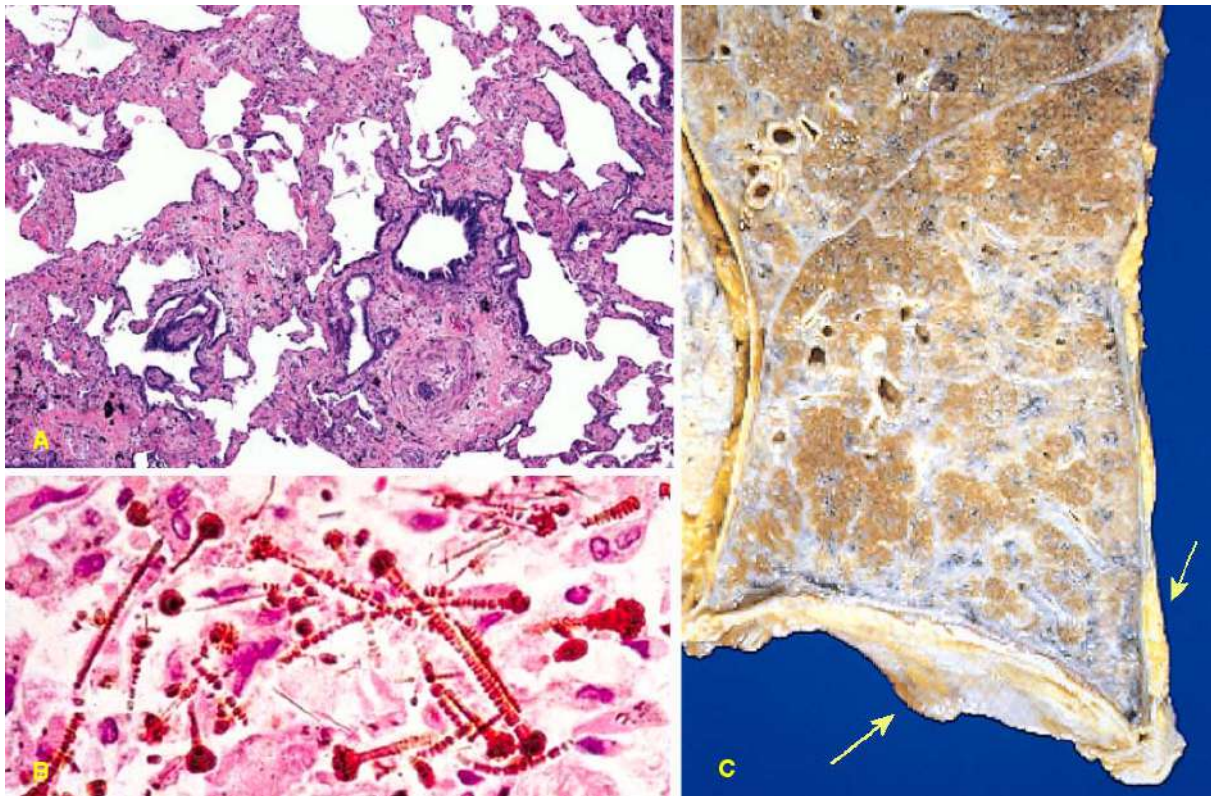
Hình thái tổn thương :

Là tình trạng xơ hoá mô kẽ phổi, khởi đầu ở vách phế nang và mô kẽ quanh các tiểu phế quản hô hấp của thùy dưới (khác với bệnh bụi phổi than và bụi phổi silic, tổn thương khởi đầu ở thùy trên), sau đó tiến triển lan rộng, gây co kéo và biến dạng nhu mô phổi, cuối cùng dẫn đến phổi tổ ong. Màng phổi cũng bị xơ hoá tạo thành các mảng cứng đường kính vài cm, dày 2-3 mm, gọi là mảng sợi màng phổi, thường thấy ở vùng màng phổi phía sau bên và trên vòm hoành.

Điểm đặc trưng để chẩn đoán bệnh bụi phổi asbestos là sự hiện diện của các thể asbestos (asbestos bodies) có dạng sợi-hạt màu nâu; cấu tạo gồm một lõi chứa các sợi asbestos, được bao quanh bởi một phức hợp gồm protein, polysaccharid và ferritin do đại thực bào cung cấp (Hình 13).



Hình 12: Hai loại sợi asbestos



Hình 13: Hoá sợi mô kẽ làm vách phế nang dày lên (A); Thể asbestos có dạng sợi hạt (B); Mảng sợi màng phổi (mũi tên) ở vùng màng phổi sau bên và trên vòm hoành (C).

B. BỆNH VIÊM MÔ PHỔI QUÁ MÃN (*Hypersensitivity pneumonitis*)

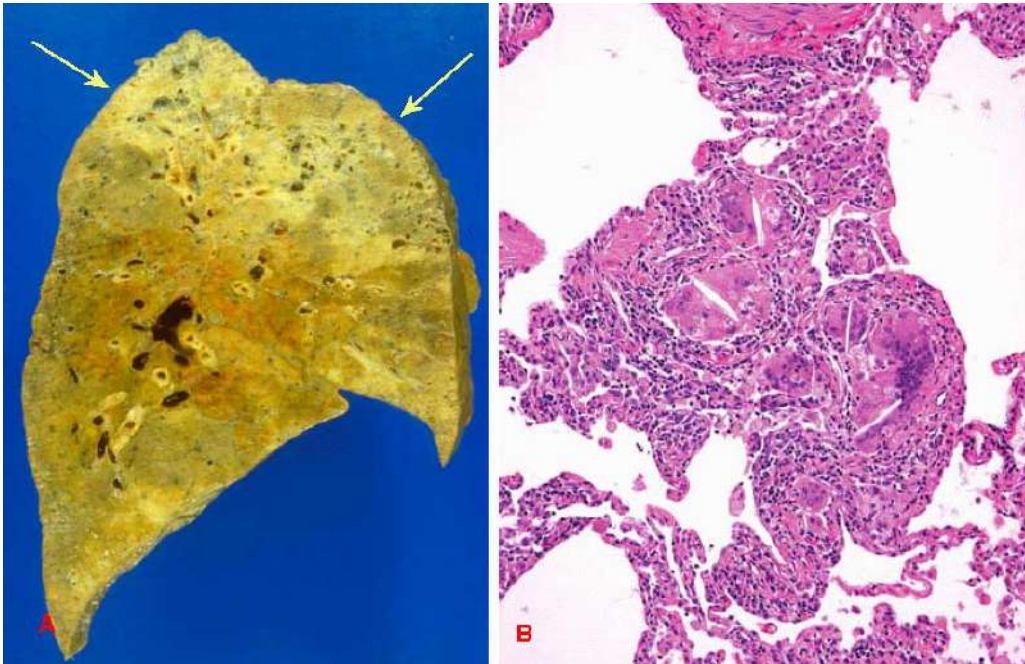
Là hậu quả của việc hít vào phổi trong 1 thời gian dài, các loại bụi hữu cơ có chứa kháng nguyên mà cơ thể đã được miễn cảm từ trước.

Hiện nay, đã xác định được hơn 30 loại kháng nguyên trong môi trường có thể gây ra bệnh viêm mô phổi quá mẫn với những tên gọi khác nhau tương ứng. Thí dụ “bệnh phổi nhà nông” do hít bụi chứa các bào tử nấm actinomycetes có trong rơm rạ; “bệnh phổi người nuôi

chim” do hít bụi trong phân chim hoặc lông chim; tương tự như vậy ta cũng có thể thấy các bệnh viêm mô phổi quá mẫn ở những chăn vịt, chế biến sợi bông vải ...

Hình thái tổn thương:

Các bụi hữu cơ lọt vào phế nang sẽ gây ra viêm phế nang, các tế bào viêm (limphô bào, tương bào, đại thực bào và có thể có cả đại bào nhiều nhân) thấm nhập vào vách phế nang và có khi cả trong lòng phế nang, gây phù nề và xơ hoá vách phế nang. Tình trạng xơ hoá có thể tiếp tục tiến triển thành phổi tổ ong nếu bệnh nhân vẫn tiếp tục hít phải loại bụi hữu cơ gây bệnh, cách duy nhất để tránh khỏi kết cuộc đáng sợ này là phải xác định được loại bụi hữu cơ gây bệnh và ngừng tiếp xúc với nó (Hình 14).



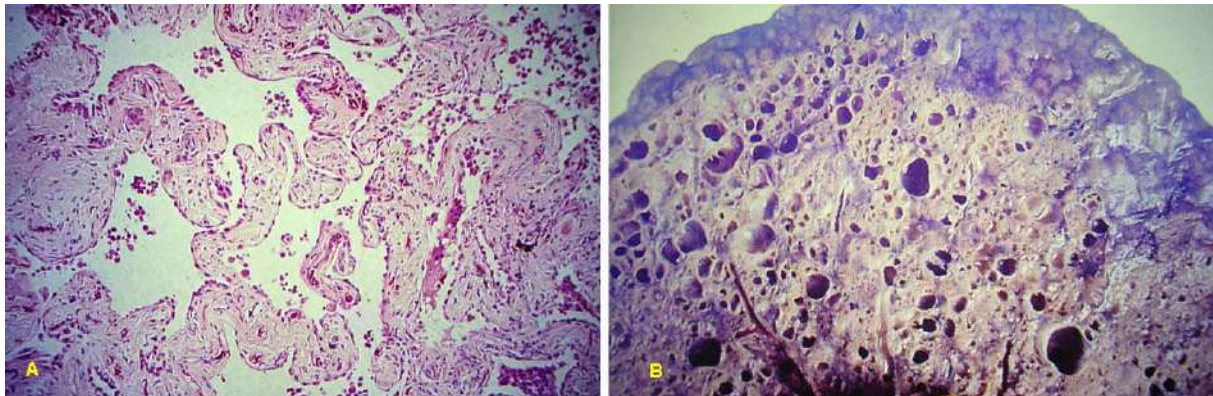
Hình 14: “Bệnh phổi nhà nông”, thùy trên bị xơ hoá tiến triển và biến thành tổ ong (A); Vách phế nang thấm nhập tế bào viêm và đại bào, hoá sợi dày lên (B).

C. XƠ PHỔI VÔ CĂN (Idiopathic pulmonary fibrosis)

Là một loại bệnh phổi kẽ chưa rõ nguyên nhân, có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi nhưng thường bắt đầu ở độ tuổi 50-60. Xơ phổi vô căn là một bệnh có tiên lượng xấu, thường gây tử vong trong vòng 2 năm kể từ khi phát bệnh. Ghép phổi là hy vọng duy nhất để chữa khỏi bệnh.

Hình thái tổn thương:

Khởi đầu là tình trạng viêm phế nang rải rác trong nhu mô phổi; tế bào viêm thấm nhập vách phế nang, gây phù nề và xơ hoá, các phế bào I bị tiêu huỷ và được thay bằng các phế bào II tăng sản. Tình trạng xơ hoá tiến triển nặng dần, sau cùng dẫn đến phổi tổ ong như các bệnh phổi kẽ khác (Hình 15).



Hình 15: Vách phế nang xơ hoá dày lên (A); tiến triển thành phổi tổ ong (B).

V. BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MÃN TÍNH (*Chronic obstructive pulmonary diseases*)

Là một nhóm bệnh lý mà đặc điểm chung là có sự tắc nghẽn thông khí trong phổi một cách mãn tính.

Sự tắc nghẽn thông khí này do 2 nguyên nhân:

- Lòng phế quản bị thu hẹp, làm tăng kháng lực đường thở.
- Nhu mô phổi mất khả năng co hồi, làm giảm lực đẩy khí ra ngoài trong thì thở ra.

Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (PTNMT) gồm 3 loại chính: Viêm phế quản mãn tính, hen phế quản và khí phế thũng.

Sự tắc nghẽn thông khí được phản ánh qua sự thay đổi các chỉ số xét nghiệm thăm dò chức năng hô hấp so với bình thường như: TLC ↑, VC ↑, FEV₁ ↓, tỉ lệ FEV₁/VC < 0,6.

A. VIÊM PHẾ QUẢN MÃN TÍNH (*chronic bronchitis*)

Viêm phế quản mãn tính (VPQMT) được xác định trên lâm sàng khi bệnh nhân có triệu chứng ho khạc đờm mỗi năm trên 3 tháng, trong ít nhất 2 năm liên tiếp. VPQMT kéo dài cộng thêm các đợt nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính sẽ dẫn đến tình trạng xơ hoá vách phế quản và hẹp lòng phế quản, làm xuất hiện các triệu chứng của suy hô hấp như khó thở, tím tái.

Hút thuốc lá là nguyên nhân chủ yếu gây ra viêm phế quản mãn tính (90% bệnh nhân VPQMT là những người nghiện thuốc lá; ngay cả những người hút thuốc lá thụ động cũng có tỉ lệ VPQMT gia tăng). Khói thuốc cũng là một nguyên nhân gây ra khí phế thũng, do đó VPQMT đã tiến triển nặng thường có thêm bệnh này. Tỉ lệ VPQMT cũng gia tăng ở những thành phố bị ô nhiễm không khí, ở các nhà máy có khí thải độc hại như SO₂, NO₂.

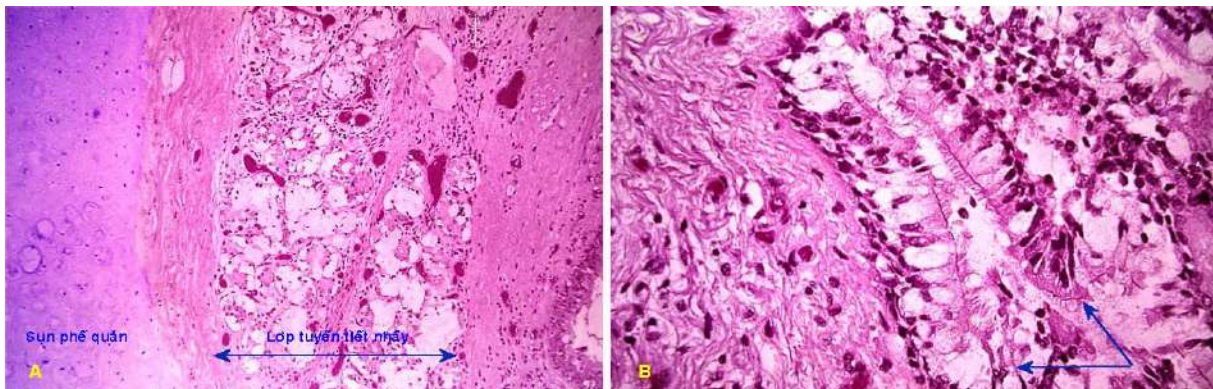
Hình thái tổn thương:

Đại thể: Niêm mạc phế quản phù nề, sung huyết. Lòng phế quản chứa nhiều chất nhầy mủ. Vách phế quản có thể dày lên và xơ hoá sau nhiều các đợt nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính, làm hẹp lòng phế quản.

Vi thể: Có 2 đặc điểm chính:

- Tăng sản và phì đại các tuyến tiết nhầy trong lớp dưới niêm mạc của thành phế quản.
- Tăng số lượng tế bào tiết nhầy trong biểu mô hô hấp (còn gọi là chuyển sản tế bào tiết nhầy của biểu mô hô hấp) đồng thời với sự giảm số lượng tế bào có lông chuyển..

Ngoài ra, có thể thấy hiện tượng thâm nhập tế bào viêm và xơ hoá niêm mạc khi có thêm các đợt nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính (Hình 16).



Hình 16: Tăng sản và phì đại các tuyến tiết nhầy của lớp dưới niêm mạc phế quản (A); Chuyển sản tế bào tiết nhầy của biểu mô hô hấp (mũi tên, B).

B. HEN PHẾ QUẢN (*Bronchial asthma*)

Là tình trạng co thắt phế quản từng đợt, xảy ra ở những người có tình trạng các phế quản quá nhạy cảm đối với các tác nhân kích thích; gây ra những cơn khó thở kịch phát. Cơn hen phế quản thường kéo dài vài tiếng đồng hồ. Khi hết cơn, bệnh nhân ho khạc ra nhiều đàm nhớt. Trong một ít trường hợp (thường là các bệnh nhân đã bị hen từ lâu), cơn hen phế quản kéo dài nhiều ngày, không đáp ứng với điều trị và được gọi là cơn hen ác tính.

Phân biệt 2 loại hen phế quản:

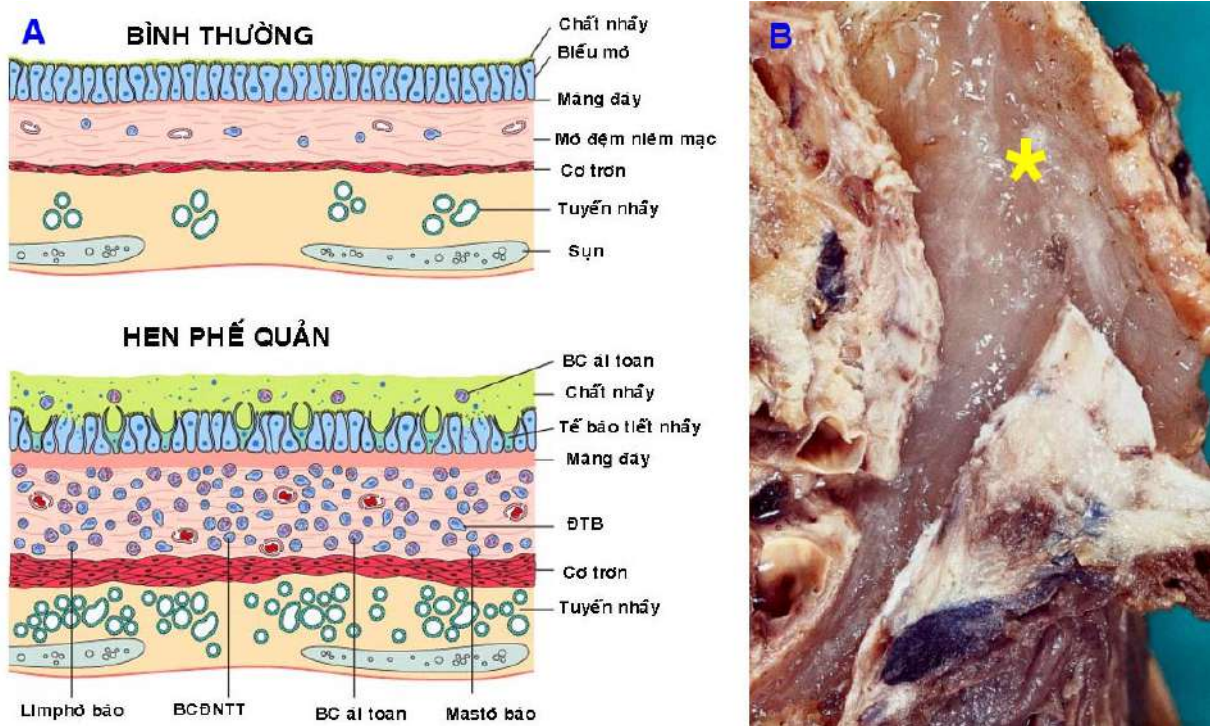
- Hen do dị ứng: xảy ra do đáp ứng quá miễn t_{yp} 1 của cơ thể đối với các dị ứng nguyên có trong bụi, phấn hoa, lông thú...
- Hen không do dị ứng: thường xảy ra sau các viêm đường hô hấp do virút (rhinovirus, parainfluenza virus), hoặc do thời tiết lạnh giá, không khí ô nhiễm, hoạt động gắng sức, các stress tâm lý...

Cơ chế bệnh sinh: tương đối được hiểu rõ trong loại hen phế quản do dị ứng.

Khi bệnh nhân hít phải các dị ứng nguyên mà cơ thể đã được miễn cảm từ trước, đáp ứng quá miễn t_{yp} 1 sẽ xảy ra. Các dị ứng nguyên này gắn lên các IgE trên bề mặt các masto bào, có sẵn trong niêm mạc phế quản. Sự gắn kết này làm masto bào được hoạt hoá và giải phóng ra các chất trung gian hoá học như histamine, leukotrien, prostaglandin, cytokin và protease có tác dụng:

- Kích thích cơ trơn gây co thắt phế quản một cách trực tiếp hoặc gián tiếp qua trung gian phản xạ thần kinh phó giao cảm (Tk X); làm hẹp lòng phế quản.
- Kích thích niêm mạc phế quản tăng tiết nhầy, có thể tạo thành nút nhầy làm bít tắc phế quản.
- Làm giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch, gây phù nề niêm mạc phế quản làm hẹp thêm lòng phế quản.
- Thu hút và hoạt hoá các bạch cầu đa nhân (trung tính, ái toan), tiểu cầu. Các tế bào này giải phóng các chất trung gian hoá học có tác dụng tương tự trên, ngoài ra còn có thể gây tổn thương niêm mạc phế quản.

Kết quả là lòng phế quản bị thu hẹp, kháng lực đường thở tăng gây tắc nghẽn thông khí (Hình 17A).



Hình 17: So sánh giữa phế quản bình thường và hen phế quản (A ; Một trường hợp hen ác tính tử vong do nút nhầy bít hoàn toàn chạc 3 khí phế quản (B).

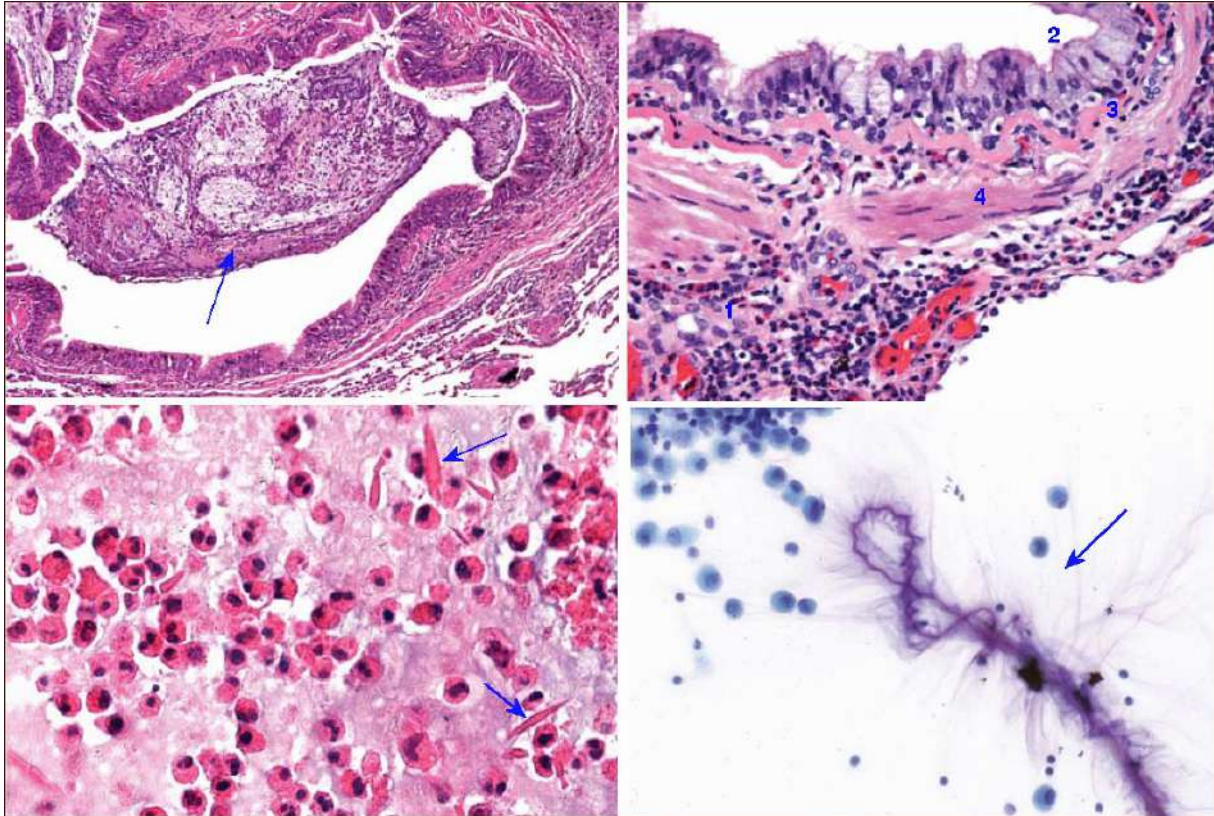
Hình thái tổn thương:

Đại thể: Phổi căng phồng, có thể có một vài vùng xẹp phổi nhỏ do lòng các phế quản bị bít tắc hoàn toàn bởi nút nhầy (Hình 17B) .

Vi thể:

- Niêm mạc phế quản sung huyết, phù nề và thấm nhập các tế bào viêm (chủ yếu là các BCĐN ái toan); biểu mô có những vùng bị hoại tử, bong tróc.
- Mạng đáy dưới biểu mô dày lên.

- Phì đại và tăng sản các tế bào tiết nhầy trong biểu mô và các tuyến nhầy trong lớp dưới niêm mạc.
- Phì đại và tăng sản các tế bào cơ trơn trong vách phế quản (hậu quả của tình trạng co thắt phế quản kéo dài).
- Nút nhầy trong lòng phế quản có chứa các thể xoắn Curschmann, nhiều BCDN ái toan và các tinh thể Charcot-Leyden. Xoắn Curschmann được tạo bởi các đám biểu mô phế quản bong tróc và xoắn vào nhau, tinh thể Charcot-Leyden được tạo ra bởi sự kết tụ các protein của màng BCDN ái toan (Hình 18).



Hình 18: Nút nhầy trong lòng phế quản (A); Vách phế quản thấm nhập nhiều bạch cầu ái toan (1), tăng sản tế bào tiết nhầy trong biểu mô (2), màng đáy dày lên (3), tăng sản lớp cơ trơn (4, B); Chất nhầy trong lòng phế quản chứa nhiều bạch cầu ái toan và tinh thể Charcot-Leyden (C); Xoắn Curschmann từ chất khạc của bệnh nhân hen phế quản (D)

C. KHÍ PHẾ THŨNG (*emphysema*):

Là tình trạng phình giãn vĩnh viễn các đường dẫn khí bên dưới các tiểu phế quản tận (gồm tiểu phế quản hô hấp, ống phế nang và các phế nang) do vách của chúng bị phá hủy nhưng không có phản ứng hoá sợi kèm theo như trong bệnh phổi kẽ. Các vách phế nang bị phá hủy làm giảm diện tích trao đổi khí; nhu mô phổi mất các sợi chun nên giảm khả năng co hồi, giảm lực đẩy khí ra ngoài trong thì thở ra (Hình 19).

Phân biệt 2 loại khí phế thũng chính (hình 20):

- **Khí phế thũng trung tâm tiểu thùy:** là loại thường gặp nhất. Phần phình giãn nằm ở trung tâm vì chỉ có các tiểu phế quản hô hấp bị phình giãn trong khi các phế nang ở ngoại vi tiểu thùy vẫn còn bình thường. Tuy nhiên, khi bệnh đã tiến triển nặng thì các phế nang cũng bị phình giãn làm khó phân biệt với loại khí phế thũng toàn bộ tiểu thùy.

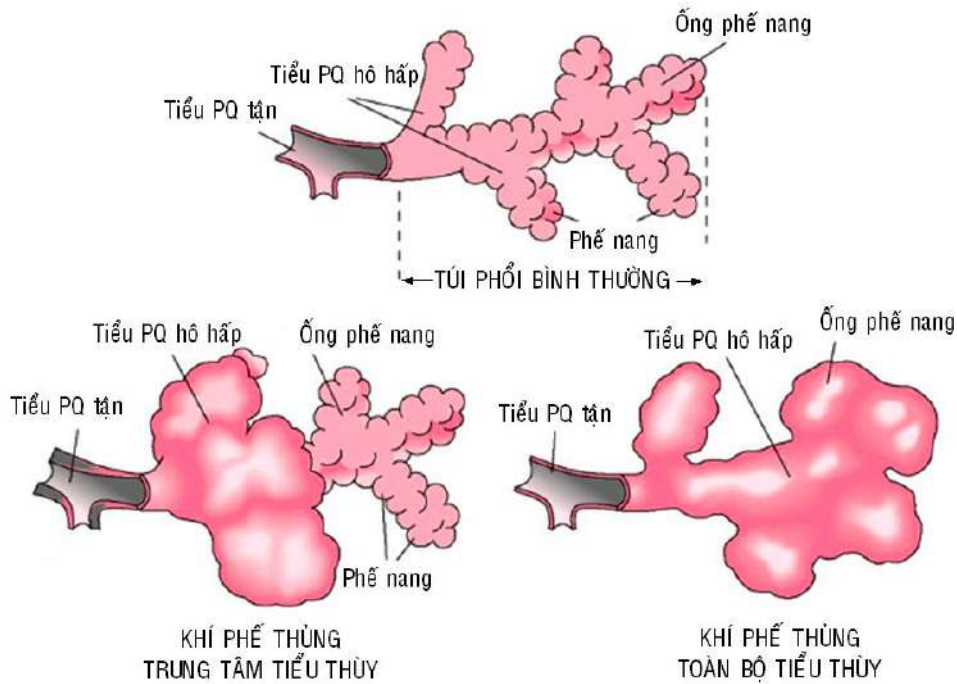


Hình 19: Khí phế thũng toàn bộ tiểu thùy

Khí phế thũng trung tâm tiểu thùy thường xảy ra ở thùy trên phổi, có liên quan chặt chẽ với tật nghiện hút thuốc lá và thường có biểu hiện lâm sàng muộn sau 50 tuổi.

- **Khí phế thũng toàn bộ tiểu thùy** : toàn bộ tiểu thùy bị phình giãn do tất cả các tiểu phế quản hô hấp, ống phế nang và phế nang đều bị phình giãn. Khí phế thũng toàn bộ tiểu thùy thường xảy ra ở thùy dưới, có liên quan với tình trạng thiếu hụt α 1-antitrypsin và thường có biểu hiện lâm sàng sớm trước 40 tuổi.

Khí phế thũng chỉ có biểu hiện lâm sàng khi ít nhất 1/3 nhu mô phổi đã bị phá hủy. Bệnh nhân có triệu chứng khó thở, thở nhanh nông, lồng ngực giãn nở hình thùng, tiến triển từ từ đến suy hô hấp và suy tim phải.



Hình 20: Hai loại khí phế thũng

Cơ chế bệnh sinh:

Cơ chế hình thành khí phế thũng được cho là do sự mất cân bằng giữa elastase và các protein đối kháng elastas.

Trong nhu mô phổi, elastase được sản xuất chủ yếu bởi các BCĐN trung tính và các đại thực bào; đây là một enzym có khả năng phân hủy các sợi chun trong vách phế nang. Đối kháng lại elastase là α 1-antitrypsin do gan sản xuất, có trong huyết tương và dịch kẽ nhu mô phổi.

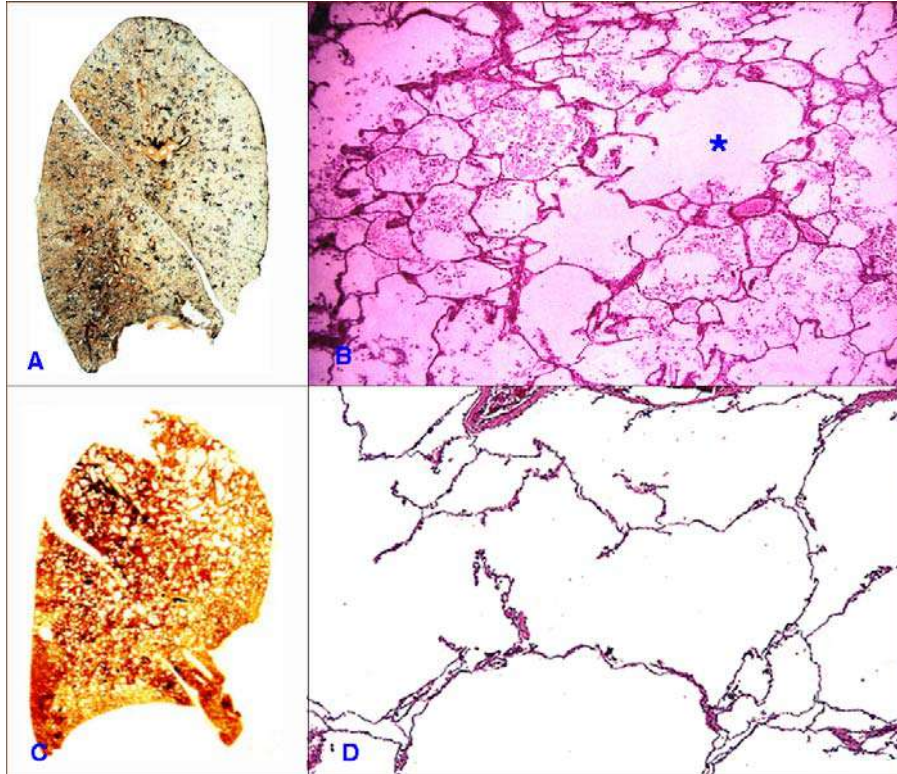
Ở người bình thường, có sự cân bằng giữa elastase được sản xuất trong phổi với α 1-antitrypsin. Ở người bị thiếu hụt α 1-antitrypsin do di truyền (rối loạn hoạt động của gen mã hoá cho α 1-antitrypsin nằm trên nhiễm sắc thể 14), sự cân bằng này bị phá vỡ, elastase sẽ phá hủy dần các vách phế nang, gây ra khí phế thũng. Ở người nghiện thuốc lá, nicotin và các hoá chất khác có trong khói thuốc, một mặt có khả năng thu hút nhiều BCĐN trung tính và các đại thực bào đến phổi giải phóng elastase; mặt khác lại ức chế hoạt động của α 1-antitrypsin; kết quả hoạt động của elastase trội hơn, gây ra khí phế thũng.

Nhắc lại mô học: Đơn vị cấu trúc của phổi là các túi phổi (lung acini) đường kính khoảng 7 mm, chứa phần nhu mô phổi bên dưới mỗi tiểu phế quản tận, gồm có tiểu phế quản hô hấp, ống phế nang, túi phế nang và phế nang. Khoảng 3 đến 5 túi phổi hợp lại thành một tiểu thùy phổi (lung lobule) có đường kính khoảng 1- 2 cm. Các tiểu thùy phổi có hình tháp, đỉnh hướng về rốn phổi, đáy tiếp xúc với màng phổi, ngăn cách với nhau bằng các vách liên kết mỏng có chứa các nhánh của tĩnh mạch phổi và mạch bạch huyết, động mạch phổi thì phân nhánh theo sát cây phế quản.

Hình thái tổn thương:

Đại thể: Phổi phình lớn che lấp cả tim, màu sắc lợt lạt.

Vi thể: Vách phế nang bị phá hủy nhưng không có phản ứng tạo mô sợi, các phế nang sát nhập thành các túi khí lớn (Hình 21).



Hình 21: Khí phế thũng trung tâm tiểu thùy (A, B), tiểu phế quản hô hấp (*) bị phình giãn trong khi các phế nang ở ngoại vi tiểu thùy vẫn còn bình thường; Khí phế thũng toàn bộ tiểu thùy (C, D).

VI. U PHỔI:

Gồm 2 loại: nguyên phát và thứ phát.

A. U PHỔI NGUYÊN PHÁT:

Gồm các u lành và u ác. 95% u phổi nguyên phát là carcinôm xuất phát từ biểu mô phế quản, vì vậy khi nói đến ung thư phổi là nói về carcinôm phế quản.

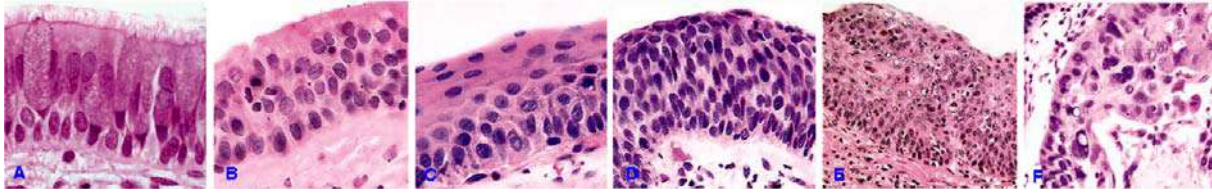
1. CARCINÔM PHẾ QUẢN (bronchogenic carcinoma):

Là loại ung thư rất thường gặp, xảy ra ở giới nam nhiều hơn nữ. Kết quả ghi nhận ung thư tại bệnh viện ung bướu Tp. HCM (2003) cũng như tại bệnh viện K Hà nội (2001-2004) cho thấy ung thư phổi đứng hàng thứ 1 ở giới nam, hàng thứ 3 ở giới nữ. Ung thư phổi thường xảy ra trong độ tuổi 40-70, ít thấy trước 40 tuổi. Ung thư phổi có tiên lượng rất xấu do tính chất ác tính của nó, tỉ lệ sống thêm 5 năm chỉ vào khoảng 5-10%. Khi bệnh được chẩn đoán thì chỉ có khoảng 15% trường hợp là còn mổ được.

Nguyên nhân:

Hút thuốc lá là nguyên nhân chính, có mối liên hệ chặt chẽ giữa số điếu hút mỗi ngày, cách hút và thời gian nghiện hút với nguy cơ bị ung thư phổi. Nguy cơ ung thư phổi ở người hút thuốc cao hơn người không hút từ 10 -20 lần. Trong hơn 1200 chất được tìm thấy trong khói thuốc, có nhiều chất sinh ung như benzopyrene có thể kích thích biểu mô phế quản chuyển sản gai và hình thành các tổn thương tiền ung như nghịch sản (Hình 22).

Ngoài ra còn có một số tác nhân khác có thể gây ung thư phổi đã được ghi nhận như: asbestos, chrome, nickel, các chất phóng xạ, các sẹo phổi cũ.



Hình 22: Các thay đổi lần lượt có thể gặp ở biểu mô phế quản người hút thuốc lá: Tầng sản tế bào tiết nhầy (A); Tầng sản tế bào đáy (B); Chuyển sản gai (C); Nghịch sản nhẹ, vừa và nặng (D); Carcinôm tại chỗ (E); sau đó chuyển thành carcinôm tế bào gai xâm nhập (F).

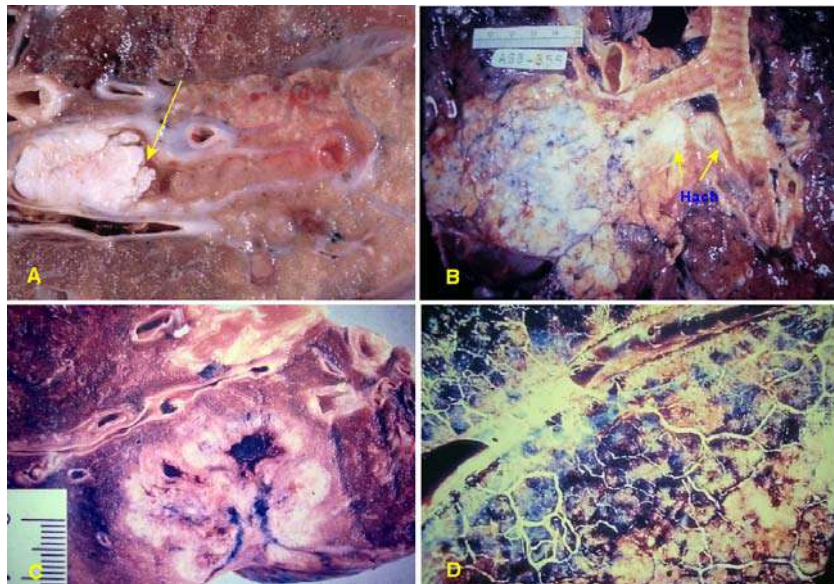
Hình thái tổn thương:

Đại thể:

Carcinôm phế quản thường xuất phát từ các phế quản lớn gần rốn phổi (phế quản gốc, phế quản cấp 2 và 3); chỉ 1/3 trường hợp là xuất phát từ các tiểu phế quản và ống phế nang trong phần ngoại vi phổi. Tổn thương ban đầu có dạng một đám sần sùi gồ cao trên bề mặt niêm mạc hoặc ăn loét vào niêm mạc phế quản. Tổn thương lớn dần, tạo thành một khối u làm bít hẹp lòng phế quản, hoặc xâm nhiễm qua vách phế quản vào mô xung quanh phế quản. U có màu xám trắng, mật độ cứng chắc; nếu u quá lớn, có thể có xuất huyết hoại tử ở giữa tạo thành hang.

Carcinôm phế quản tiến triển sẽ xâm nhập vào màng phổi, màng tim, thành ngực; di căn theo đường mạch bạch huyết đến các hạch bạch huyết xung quanh khí-phế quản, hạch trung thất và hạch trên đòn. Một dạng đại thể khác được gọi là viêm mạch bạch huyết do carcinôm (*lymphangitis carcinomatosa*), là tình trạng các mạch bạch huyết dưới màng phổi nổi rõ lên do ứ đầy các tế bào carcinôm phế quản (Hình 23).

Carcinôm phế quản có thể cho di căn xa theo đường máu đến mọi cơ quan trong cơ thể nhưng thường gặp nhất là ở tuyến thượng thận, gan, não, xương, da.



Hình 23: Carcinôm phế quản có dạng chồi sùi, gây bít hẹp lòng phế quản (A); phát triển xâm nhập nhu mô phổi xung quanh và di căn vào hạch dưới chạc ba phế quản (B); u xuất huyết hoại tử tạo hang, xâm nhập gây co kéo màng phổi (C); tình trạng viêm mạch bạch huyết do carcinôm (D).

Vi thể:

Carcinôm phế quản được phân thành 4 loại (Hình 24):

- | | |
|--|-----------|
| - Carcinôm tế bào gai: | : 25-30 % |
| - Carcinôm tuyến (kể cả carcinôm tiểu phế quản-phế nang) | : 30-35 % |
| - Carcinôm tế bào lớn | : 10-15 % |
| - Carcinôm tế bào nhỏ | : 20-25 % |

Các dạng vi thể trên có thể phối hợp với nhau trên cùng một bệnh nhân ung thư phổi.

- **Carcinôm tế bào gai** (*Squamous cell carc.*):

Là loại ung thư có liên hệ mật thiết với tật hút thuốc lá. U thường có vị trí ở trung tâm, xuất phát từ các phế quản lớn gần rốn phổi. U được tạo bởi các đám tế bào gai có độ biệt hoá cao, vừa hoặc kém. Trường hợp biệt hoá cao, có thể thấy các thể liên kết tế bào và các cầu sừng. So với các loại carcinôm phế quản khác thì loại này có khuynh hướng xâm nhập mạnh tại chỗ nhưng cho di căn xa chậm hơn (Hình 24A).

- **Carcinôm tuyến** (*Adenocarcinoma*):

Là loại carcinôm phế quản thường gặp ở phụ nữ và những người không hút thuốc. U thường xuất hiện ở vùng ngoại vi phổi. Phân biệt 2 loại:

* Carcinôm tuyến phế quản: ung thư xuất phát từ biểu mô tiểu phế quản. Tùy mức độ biệt hoá, các tế bào ung thư có thể tạo thành cấu trúc tuyến rõ rệt hoặc chỉ là những đám đặc. Tế bào ung thư có thể hoạt động sản xuất mucin (Hình 24B)

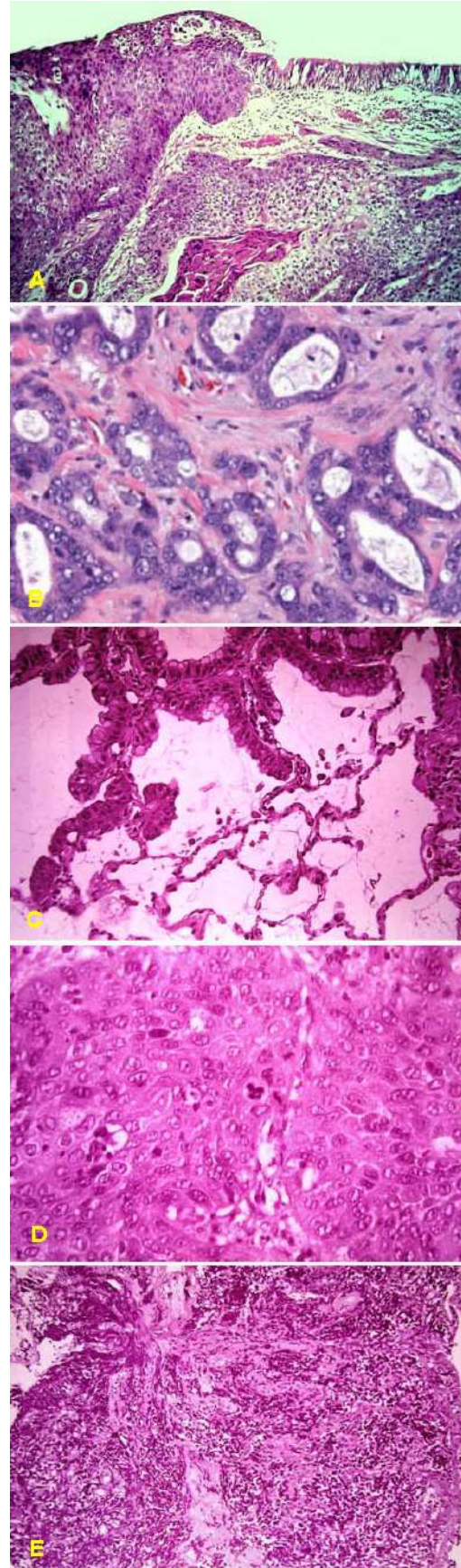
* Carcinôm tiểu phế quản-phế nang (*bronchioalveolar carc.*): ung thư xuất phát từ các tiểu phế quản tận hoặc phế nang. Các tế bào ung thư có hình trụ cao hoặc vuông, nằm lót dọc vách phế nang và tạo ra các nhú thò vào lòng phế nang; tế bào ung thư thường bong tróc vào lòng phế nang tạo thành các đám đặc. Tế bào ung thư có thể hoạt động sản xuất mucin (Hình 24C).

- **Carcinôm tế bào lớn** (*large cell carcinoma*):

Là loại ung thư có độ ác tính rất cao, sớm cho di căn xa. U có vị trí ở trung tâm hoặc ngoại vi phổi; cấu tạo bởi các tế bào lớn, nhân sáng, có các tế bào khổng lồ dị dạng nhiều nhân, phân bào bất thường (Hình 24D).

- **Carcinôm tế bào nhỏ** (*Small cell lung carcinoma*):

Là loại carcinôm phế quản có liên hệ với tật hút thuốc lá. Ung thư thường có vị trí ở trung tâm, xuất phát từ các tế bào thần kinh nội tiết ở niêm mạc phế quản. Vì vậy, u thường có hoạt động sản xuất và đưa vào trong máu các hormon polypeptit, gây ra các hội chứng cận ung thư. U cấu tạo bởi các tế bào nhỏ (kích thước gấp đôi lymphô bào), nhân hình tròn hoặc bầu dục, đậm, bào tương ít, xếp thành từng đám nhỏ. Carcinôm tế bào nhỏ có độ ác tính rất cao, lan rộng nhanh và sớm cho di căn xa nên được xem là loại không thể điều trị bằng phẫu thuật (Hình 24E).



Hình 24: Dạng vi thể của carcinôm phế quản

Liên hệ lâm sàng:

Triệu chứng lâm sàng đa dạng tùy theo vị trí của khối u và giai đoạn tiến triển của ung thư. Đối với các khối u ở trung tâm, bệnh nhân thường có ho, khạc đờm lẫn máu. Khối u lớn làm hẹp tắc lòng phế quản có thể gây xẹp phổi, phần phổi xẹp thường bị nhiễm khuẩn làm bệnh nhân bị sốt, đau ngực. Các khối u ở ngoại vi phổi cũng gây ra các triệu chứng trên nhưng muộn hơn.

Khi ung thư đã tiến triển xâm nhập vào các cơ quan lân cận hoặc di căn xa, bệnh nhân sẽ có các triệu chứng tương ứng, thí dụ:

- Viêm và tràn dịch màng phổi hoặc màng tim do ung thư xâm nhập.
- Liệt cơ hoành do dây thần kinh hoành bị xâm nhập.
- Khàn tiếng do dây thần kinh hồi thanh quản trái bị xâm nhập.
- Hội chứng tĩnh mạch chủ trên (phù mắt cổ và phần trên thân) do tĩnh mạch chủ trên bị xâm nhập chèn ép.
- Hội chứng Horner (mắt tụt nhỏ, sụp mí, co nhỏ đồng tử, khô da phần thân cùng bên) do mạng thần kinh giao cảm cổ bị xâm nhập.
- Hội chứng Pancoast (là hội chứng Horner nhưng có thêm đau và teo cơ cánh tay bàn tay) do ung thư nằm ở đỉnh phổi, chèn ép lên mạng thần kinh tay và mạng thần kinh giao cảm cổ.
- Các triệu chứng tâm- thần kinh do ung thư di căn não.
- Các hội chứng cận ung thư (paraneoplastic syndrome): là các phức hợp triệu chứng xảy ra do các tế bào ung thư sản xuất ra các hormon hoặc các chất tương tự hormon vốn không có ở mô nguyên uỷ; thí dụ như ADH (làm ú nước, hạ natri máu), ACTH (gây ra hội chứng Cushing), hormon tuyến cận giáp (làm tăng calci máu), calcitonin (làm hạ calci máu), gonadotropin (gây ra chứng nữ hoá tuyến vú), serotonin (gây ra hội chứng carcinoid gồm có các đợt tiêu chảy, đỏ mặt, tím tái)...

Khi ung thư phổi đã được xác định, tiến hành xếp hạng TNM và giai đoạn lâm sàng nhằm lựa chọn phương thức điều trị thích hợp.

T	N	M
T1: u < 3cm	N0: chưa di căn hạch	M0: chưa có di căn xa
T2: u > 3cm	N1: di căn hạch rốn phổi cùng bên	M1: có di căn xa
T3: u đã xâm nhập vào màng phổi, bao tim, cơ hoành nhưng còn cách chạc 3 phế quản 2 cm	N2: di căn hạch trung thất cùng bên	
T4: u đã xâm nhập đến các cơ quan trong trung thất	N3: di căn hạch đối bên	

Phương pháp điều trị bằng phẫu thuật chỉ cho kết quả tốt khi ung thư còn ở giai đoạn T1-2, N0, M0 hoặc T1, N1, M0 và không phải là loại carcinôm tế bào nhỏ. Đối với loại carcinôm tế bào nhỏ là loại u rất nhạy với hoá trị, thường chỉ dùng phương pháp hoá trị phối hợp với xạ trị.

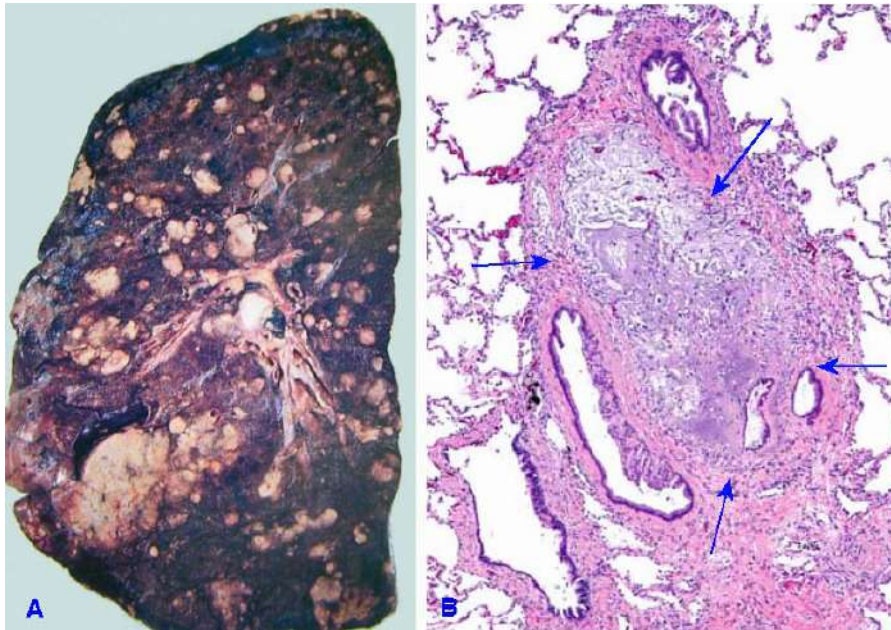
2. Các loại u phổi nguyên phát khác:

Hiếm gặp, gồm các u sợi lành hoặc ác, u cơ trơn lành hoặc ác, u mỡ, u mạch máu, u sụn, lymphôm Hodgkin và lymphôm không Hodgkin, hamartôm (tạo bởi mô sụn trưởng thành lành tính), u carcinoid phế quản...

B. U PHỔI THỨ PHÁT:

Do các ung thư ở nơi khác di căn đến phổi. Mọi loại carcinôm và sarcôm đều có thể di căn đến phổi theo đường máu, bạch huyết hoặc xâm nhập trực tiếp (thí dụ như ung thư thực quản, lymphôm trong trung thất có thể xâm nhập trực tiếp vào phổi). Các carcinôm thường cho di căn phổi là carcinôm của vú, thận, đường tiêu hoá, buồng trứng.

Hình thái tổn thương là các nốt rải rác trong tất cả các thùy phổi (hình ảnh thả bong bóng trên X-quang, có cấu tạo vi thể tương tự u nguyên phát (Hình 25).



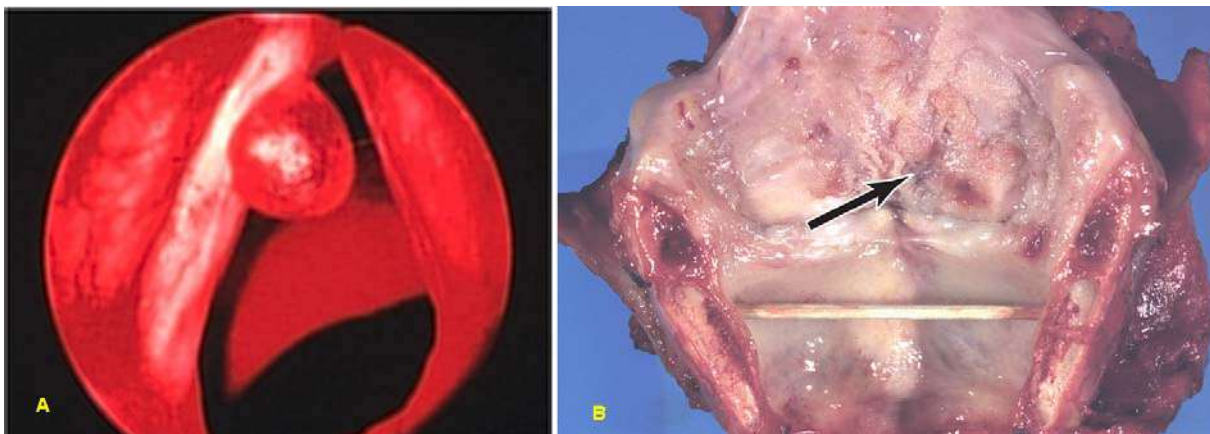
Hình 25: Dạng đại thể nhiều nốt rải rác trong carcinôm di căn phổi (A); carcinôm tuyến di căn theo đường máu, tạo thành cục huyết tắc ung thư (mũi tên) gây bít tắc một nhánh động mạch (B).

BỆNH LÝ ĐƯỜNG HÔ HẤP TRÊN

Đáng chú ý là các bệnh lý sau:

1. Polyp mũi: thường xảy ra sau nhiều đợt viêm mũi do vi khuẩn hoặc dị ứng, niêm mạc mũi phì đại nhô ra tạo thành một polyp có kích thước từ 3-4cm. Về mặt vi thể, polyp mũi là một tổn thương giả u, cấu tạo bởi một mô đệm phù nề, thấm nhập nhiều tế bào viêm như BCDN trung tính hoặc ái toan, tương bào và lymphô bào. Bề mặt polyp được phủ bởi biểu mô hô hấp bình thường (xem hình 2, bệnh lý U).

2. Carcinôm hầu mũi (nasopharyngeal carcinoma): còn gọi ung thư vòm hầu. Đây là loại ung thư thường gặp ở châu Phi, Trung hoa và các nước Đông Nam Á. Ung thư thường tiến triển âm thầm, khi được phát hiện thì đã xâm nhập vào sụn sọ hoặc di căn hạch cổ. Tổn thương ban đầu là một đám sùi trong vùng hầu mũi. Về mặt vi thể, carcinôm hầu mũi có 3 dạng: carcinôm tế bào gai sừng hoá, carcinôm không sừng hoá và carcinôm không biệt hoá. Trong loại thứ ba, tế bào ung thư có kích thước lớn, nhiều bào tương, nhân bầu dục sáng, có hạch nhân to; các tế bào ung thư hợp thành từng đám, được bao quanh bởi nhiều lymphô bào hoặc nằm xen kẽ với các lymphô bào (xem hình 14, bệnh lý U).



Hình 26: Polyp dây thanh (A); carcinôm tế bào gai thanh quản (B).

3. Polyp thanh quản: thường xảy ra ở người nghiện thuốc là nặng hoặc có nghề nghiệp phải sử dụng dây thanh âm quá nhiều. Tổn thương nằm trên dây thanh âm, có dạng cục tròn, láng, kích thước vài mm, có hoặc không có cuống. Polyp được phủ bởi biểu mô lát tầng tăng sản, mô đệm tạo bởi mô liên kết thưa dạng niêm, chứa nhiều mạch máu dẫn rộng (Hình 26A).

4. U nhú thanh quản:

Ở người lớn, u nhú thường đơn độc, nằm trên dây thanh âm, kích thước <1cm, cấu tạo bởi các nhú gồm một trục liên kết mạch máu có biểu mô lát tầng phủ bên ngoài. U nhú này không có tiềm năng hoá ác, hiếm khi tái phát sau mổ cắt bỏ.

Đối với trẻ em, u nhú thanh quản thường gồm nhiều u nằm rải rác nên còn gọi là bệnh nhú (papillomatosis); nguyên nhân do nhiễm virus HPV (human papillomavirus). U hay tái phát sau cắt bỏ; những trường hợp bệnh kéo dài có thể dẫn đến ung thư.

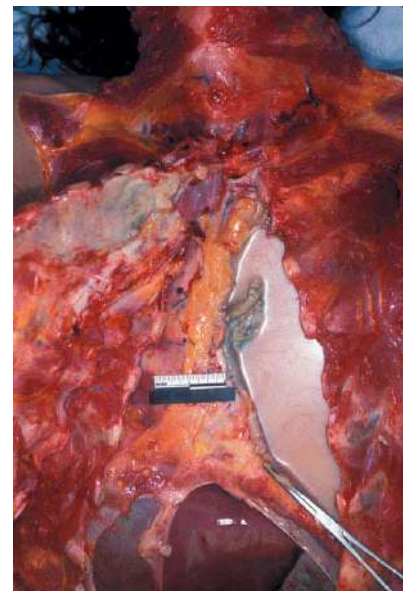
5. Ung thư thanh quản: biểu mô lát tầng của dây thanh âm có thể bị nghịch sản do các tác nhân sinh ung (thuốc lá, HPV, asbestos) và chuyển thành carcinôm tế bào gai. Tổn thương trên đại thể là các đám sùi loét nằm trên dây thanh âm. Hình ảnh vi thể là các đám carcinôm tế bào gai (Hình 26B).

BỆNH LÝ MÀNG PHỔI

Đa số các bệnh lý của màng phổi là biến chứng của một bệnh khác tại phổi hoặc ngoài phổi. Chỉ một số rất ít trường hợp là nguyên phát như viêm màng phổi nguyên phát (do vi khuẩn từ trong máu đi thẳng vào màng phổi) và ung thư màng phổi nguyên phát.

1. TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI VÀ TRÀN KHÍ MÀNG PHỔI

Bình thường 2 lá màng phổi áp sát vào nhau và chỉ có 1 ít dịch trong khoang màng phổi (khoảng 15ml) để bôi trơn bề mặt màng phổi. Khi có một lượng dịch nhiều hơn tụ lại hoặc có khí thì gọi là tràn dịch màng phổi và tràn khí màng phổi (Hình 27). Bảng sau đây trình bày tóm tắt các loại tràn dịch, tràn khí và các nguyên nhân tương ứng thường gặp:



Hình 27: Tràn mủ màng phổi

Tổn thương	Loại dịch	Nguyên nhân thường gặp
Tràn dịch MP	Dịch thấm	Suy tim, xơ gan, suy thận
Tràn máu MP	Máu	Chấn thương, vỡ phình động mạch chủ
Tràn mủ MP	Mủ	Phế quản-phế viêm, Viêm phổi
Tràn bạch huyết MP	Dịch bạch huyết	Tắc nghẽn mạch bạch huyết do u bướu
Tràn khí MP	Khí	Vỡ phế nang (khí phế thũng, hang lao), chấn thương

2. VIÊM MÀNG PHỔI

Thường gặp trong các bệnh lý sau:

- Bệnh hệ tạo keo: sốt thấp, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống.
- Nhiễm khuẩn: viêm phổi, lao phổi, áp xe phổi.
- Nhồi máu phổi.
- Ung thư phổi.

Hầu hết các viêm màng phổi đều có tràn dịch màng phổi kèm theo. Tùy theo nguyên nhân, dịch ứ lại có thể là dịch tiết thanh - tơ huyết, mủ hoặc máu. Tùy mức độ viêm, viêm màng phổi có thể khỏi hoàn toàn hoặc có hoá sợi gây xơ hoá màng phổi.

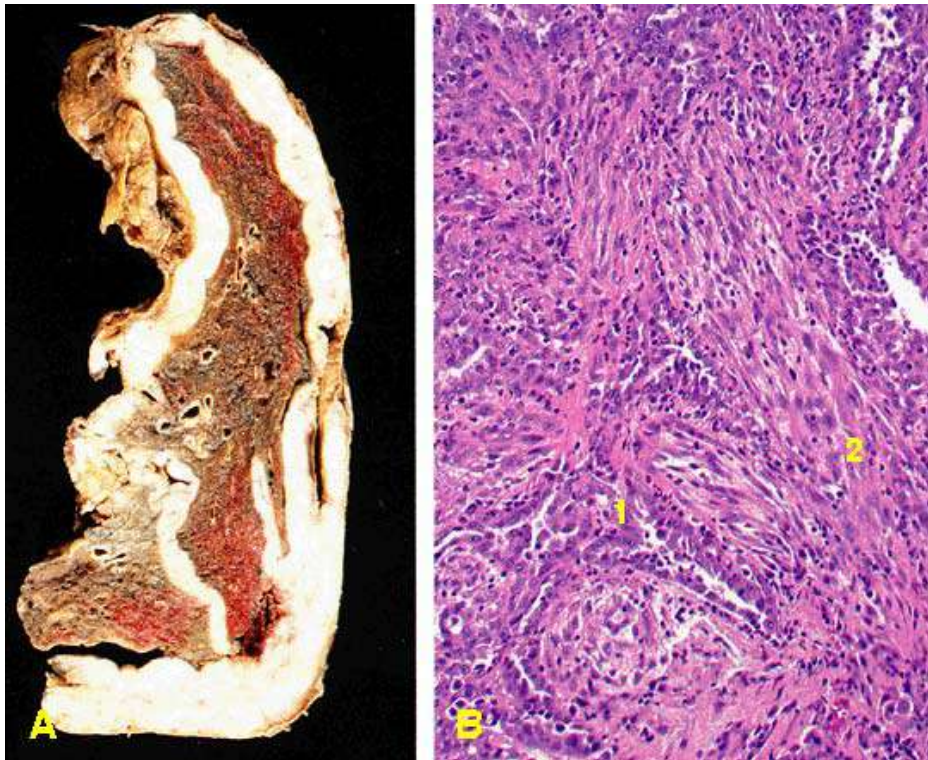
3. UNG THƯ MÀNG PHỔI NGUYÊN PHÁT

Còn gọi là u tế bào trung biểu mô ác tính (malignant mesothelioma), có liên quan chặt chẽ với bệnh bụi phổi asbestos. Thời gian từ lúc tiếp xúc asbestos đến lúc phát triển ung thư thường ước tính khoảng 30 năm. Bệnh nhân bị đau ngực, khó thở càng lúc càng nặng và thường chết trong vòng 2 năm kể từ khi được chẩn đoán.

Hình thái tổn thương

Đại thể: ung thư lan rộng khắp màng phổi, xâm nhập vào các cấu trúc của lồng ngực (thần kinh liên sườn, mạch bạch huyết, hạch trung thất). Toàn bộ phổi bị bao bởi mô u dày, màu xám.

Vi thể: u cấu tạo bởi 2 thành phần trộn lẫn với nhau. Thành phần biểu mô gồm các tế bào hình vuông hoặc trụ, tạo thành nhú hoặc các ống tuyến. Thành phần trung mô gồm các tế bào hình thoi trông giống như sarcôm sợi (Hình 28).



Hình 28: Ung thư màng phổi nguyên phát, toàn bộ phổi bị bao bởi mô u (A);
U cấu tạo bởi thành phần tuyến (1) và thành phần giống sarcôm sợi (2, B)

BỆNH LÝ ỚNG TIÊU HÓA

Mục tiêu :

1. Kể tên các tổn thương viêm và u ở khoang miệng và tuyến nước bọt
2. Mô tả và phân tích 5 loại tổn thương ở thực quản.
3. Mô tả tổn thương của viêm dạ dày cấp và mạn tính
4. Mô tả và phân tích tổn thương loét dạ dày.
5. Kể tên các loại u dạ dày.
6. Mô tả và phân tích tổn thương carcinôm dạ dày.
7. Kể tên các loại tổn thương ở ruột non và đại tràng.
8. Mô tả, phân tích, so sánh các tổn thương trong bệnh viêm loét đại tràng và bệnh Crohn.
9. Mô tả các tổn thương u ở đại tràng.
10. Mô tả và phân tích các tổn thương carcinôm đại tràng.
11. Kể các tổn thương ở ruột thừa.

KHOANG MIỆNG

I. TỔN THƯƠNG VIÊM LOÉT

A. Viêm loét miệng aptơ (*Aphthous ulcer*)

Dịch tế học: bệnh thường gặp trước 20 tuổi.

Bệnh sinh: bệnh khởi phát do stress, sốt, dùng một loại thức ăn nào đó, bị kích hoạt bởi bệnh viêm ruột. Nguyên nhân gây bệnh chưa được biết rõ. Bệnh tự giới hạn và lành sau 7-10 ngày; có thể tái phát chỗ cũ hay nơi khác.

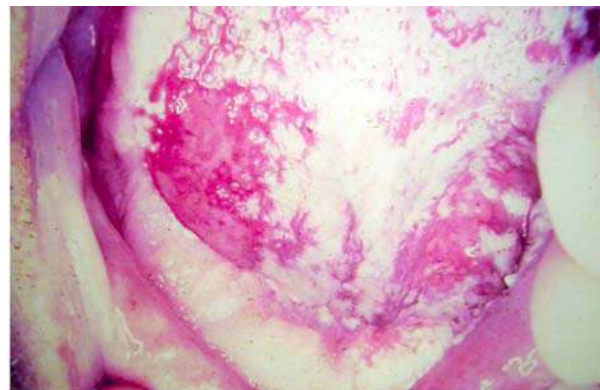
Hình thái tổn thương: (Hình 1)

- **Đại thể:** Vết loét thường nhỏ đường kính < 5mm, nông, màu trắng xám, bờ rõ, xung quanh có viền đỏ, thường ở nếp lợi-má, đầu và bờ lưỡi.

- **Vi thể:** niêm mạc miệng vùng tổn thương khởi đầu thấm nhập tế bào viêm đơn nhân, sau đó là bạch cầu đa nhân trung tính khi có bội nhiễm.



Hình 1: Vết loét nông trong viêm loét miệng aptơ.



Hình 2: Mảng trắng ở miệng do nhiễm nấm candida.

B. Nhiễm nấm

Dịch tế học: Thường do nấm *Candida albicans*, loại nấm này có thể vẫn thường trú trong khoang miệng (30-40% dân số) nhưng chỉ trở thành tác nhân gây bệnh ở những người bị suy giảm miễn dịch do bệnh tiểu đường, thiếu máu, dùng kháng sinh hay corticoid kéo dài, ung thư.

Hình thái tổn thương: (Hình 2)

- **Đại thể:** tổn thương có dạng mảng trắng như váng sữa, dính, bờ rõ; khi bị cạo đi, để lộ nền mô viêm đỏ bên dưới.

- **Vi thể:** mảng trắng chứa vô số thể nấm (sợi nấm, bào tử).

C. Nhiễm virút Herpes

Dịch tế học: viêm miệng do virút Herpes (hầu hết là HSV týp1) là bệnh rất thường gặp. Trên ¾ dân số tuổi trung niên có mang mầm bệnh trong miệng nhưng chỉ một số ít trường hợp là có biểu hiện lâm sàng do virút được tái hoạt hoá.. Sốt, nhiễm lạnh, nắng, gió, nhiễm trùng hô hấp, dị ứng...đều có thể tái hoạt hoá virút.

Hình thái tổn thương

- **Đại thể:** tổn thương là một hay nhiều bóng nước, kích thước < 5mm, chứa dịch trong. Tổn thương thường ở môi, quanh lỗ mũi, gây đau. Các bóng nước này có thể vỡ tạo vết loét nông, lành sau vài tuần nhưng thường tái phát.

- **Vi thể:** Tế bào biểu mô bị nhiễm virút phồng to, trong nhân chứa thể vùi ái toan. Đôi khi các tế bào gần nhau hợp thành đại bào nhiều nhân. Các tế bào này nằm ở vách bóng nước hoặc trôi lơ lửng trong dịch bóng nước.

II. BẠCH SẢN (*Leukoplakia*)

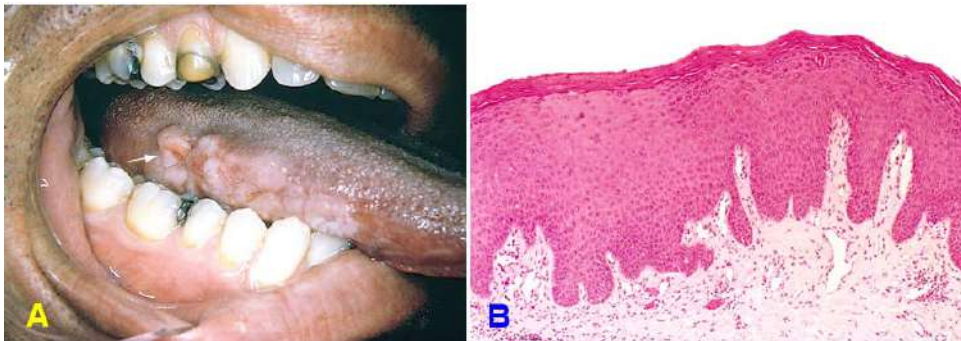
Bạch sản là các mảng trắng ở niêm mạc miệng, giới hạn rõ, không cạo tróc được; tạo bởi sự tăng sinh biểu mô phủ. Bạch sản được xem là tổn thương tiền ung vì có 5-6% trường hợp sẽ chuyển thành ung thư.

Dịch tế học: mảng này thường gặp ở người lớn tuổi, liên quan chặt chẽ với việc dùng thuốc lá, uống rượu, dùng thức ăn kích thích, viêm mãn tính hoặc nhiễm HPV.

Hình thái tổn thương: (Hình 3)

- **Đại thể:** tổn thương có dạng một hoặc nhiều mảng trắng, gồ cao; bề mặt trơn láng hoặc sần sùi; cứng; xuất hiện ở niêm mạc má, sàn miệng, bụng lưỡi.

- **Vi thể:** có hiện tượng tăng sừng, tăng gai của lớp biểu mô lát tầng niêm mạc miệng. Biểu mô này có thể chuyển dạng thành nghịch sản và sau đó là carcinôm tại chỗ.



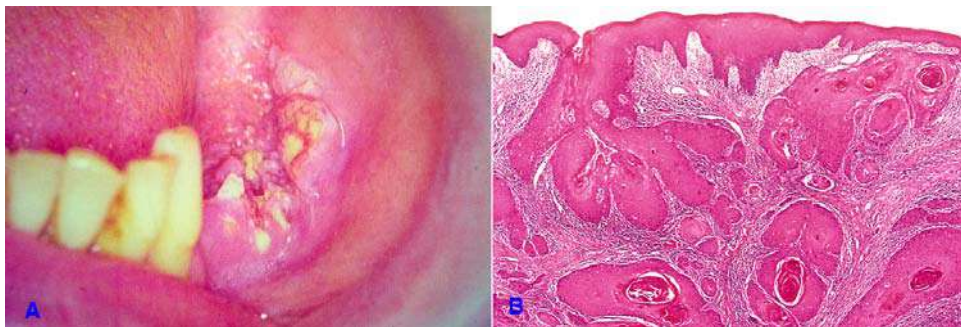
Hình 3: Bạch sản ở bờ lưỡi (A); Biểu mô dày lên do hiện tượng tăng gai và tăng sừng (B)

III. UNG THƯ KHOANG MIỆNG VÀ LƯỠI

Loại ung thư thường gặp nhất của khoang miệng và lưỡi là carcinôm tế bào gai.

Dịch tế học: thường xảy ra sau 40 tuổi.

Yếu tố nguy cơ của ung thư miệng: bạch sản; dùng thuốc lá (đặc biệt là thói quen ăn trầu xỉa thuốc); nghiện rượu; nhiễm HPV týp 16,18.



Hình 4: Tổn thương sùi loét niêm mạc miệng (A); Các đám tế bào gai xâm nhập mô đệm (B)

Hình thái tổn thương: (Hình 4)

- **Đại thể:** tổn thương chồi sùi, loét ở bề mặt, có thể bị bội nhiễm.

- **Vi thể:** các đám tế bào gai có nhân dị dạng, hạch nhân to, phân bào bất thường, xếp thành ổ, xâm nhập mô đệm bên dưới.

Liên hệ lâm sàng: Khởi phát không đau nên thường phát hiện trễ, nhất là khi tổn thương nằm ở 1/3 sau lưỡi; làm giảm kết quả điều trị và khả năng sống còn của bệnh nhân.

TUYẾN NƯỚC BỌT

Tuyến nước bọt bao gồm các tuyến chính là tuyến mang tai, tuyến dưới hàm và tuyến dưới lưỡi, ngoài ra còn có các tuyến nước bọt phụ nằm rải rác trong niêm mạc miệng và niêm mạc vòm khẩu cái. Bệnh lý tuyến nước bọt hay gặp ở tuyến mang tai. Hai loại bệnh lý thường gặp nhất là viêm và u tuyến nước bọt.

I. VIÊM TUYẾN NƯỚC BỌT

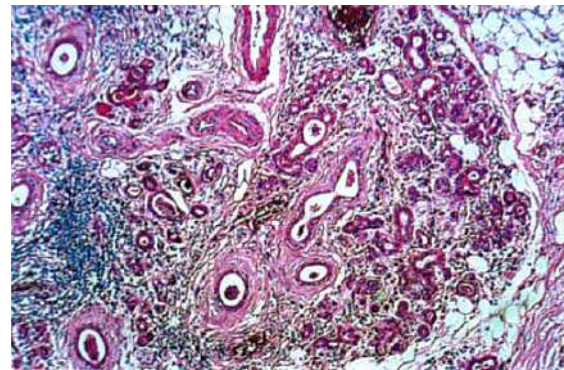
Viêm tuyến nước bọt có thể do virút, vi khuẩn, hay do nguyên nhân tự miễn; trong đó nhiễm virút quai bị (paramyxovirus) là nguyên nhân thường gặp nhất. Bệnh quai bị ở trẻ em có tổn thương giới hạn ở tuyến nước bọt; trái lại ở người trưởng thành thì có thể bị biến chứng viêm tụy và viêm tinh hoàn (dẫn đến vô sinh về sau).

A. Viêm tuyến nước bọt do virút quai bị

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** paramyxovirus gây sưng to toàn bộ các tuyến chính, đặc biệt là tuyến mang tai.

- **Vi thể:** paramyxovirus thường gây viêm mô kẽ lan tỏa, phù và thấm nhập tế bào đơn nhân; đôi khi có các ổ hoại tử.



Hình 5 : viêm tuyến nước bọt mạn tính do tắc ống dẫn. Một số nang tuyến bị teo, mô đệm thấm nhập lymphô bào và tương bào.

B. Viêm tuyến nước bọt do cơ chế tự miễn

trong hội chứng Sjögren thì hầu như luôn tấn công hai bên. Tất cả tuyến nước bọt (chính và phụ), tuyến lệ đều bị tổn thương, gây ra chứng khô miệng và khô mắt (viêm kết-giác mạc khô)

C. Viêm tuyến nước bọt do vi khuẩn thường xảy ra thứ phát sau tắc ống tuyến do sỏi (Hình 5).

Vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhất là Staphylococcus aureus và Streptococcus viridans. Phản ứng viêm xảy ra trong mô kẽ, có thể gây hoại tử hoá mủ, hình thành ổ áp-xe.

II. U TUYẾN NƯỚC BỌT

Dịch tễ học: Nói chung, u tuyến nước bọt tương đối ít gặp, chiếm không quá 2% các loại u ở người. Tỷ lệ nam nữ mắc bệnh như nhau; xảy ra ở người lớn nhiều hơn trẻ em. U thường xuất hiện ở tuyến mang tai, chiếm 65-80% trường hợp, trong đó có khoảng 15% là ác tính; 10% u xảy ra ở tuyến dưới hàm trong đó có 40% là ác tính; số ít còn lại xuất hiện ở tuyến nước bọt dưới lưỡi và các tuyến nước bọt phụ nhưng quá nửa là u ác. Như vậy, tỷ lệ u ác tính của u tuyến nước bọt tỷ lệ nghịch với kích thước tuyến.

Dạng đại thể thường thấy là 1 khối u ở trước tai, thường di động khi sờ nắn, kích thước từ 4-6 cm. Chỉ có thể chẩn đoán phân biệt lành ác một cách chắc chắn bằng khảo sát mô bệnh học. Hai loại u lành tuyến nước bọt thường gặp là u tuyến đa dạng và u Warthin. Loại u ác nguyên phát thường gặp nhất của tuyến nước bọt là carcinôm nhầy bì.

A. U tuyến đa dạng (pleomorphic adenoma, mixed tumor)

Còn gọi là u hỗn hợp, là u lành thường gặp ở tuyến mang tai;

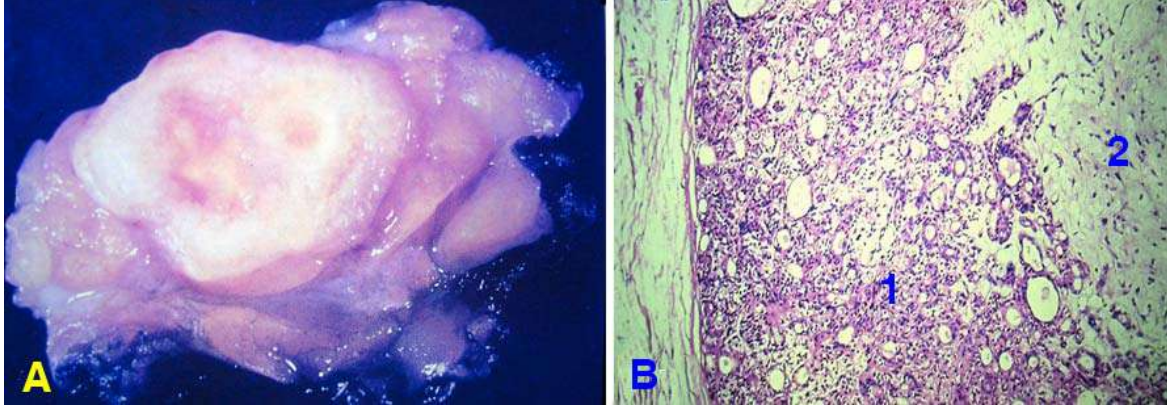
Hình thái tổn thương: (Hình 6)

- **Đại thể:** u lành, phát triển chậm, kích thước < 6 cm. bờ tương đối rõ, có vỏ bao sợi, bề mặt trơn láng.

- **Vi thể:** u được đặc trưng bởi sự đa dạng về thành phần cấu tạo. Thành phần biểu mô gồm các tế bào nhỏ hình tròn hoặc hình thoi, sắp xếp thành cấu trúc ống, túi, dây, đám đặc. Thành phần biểu mô hòa trộn với mô đệm dạng niêm, lỏng lẻo, đôi khi chứa các đảo dạng sụn

hoặc xương. Bằng chứng hóa mô miễn dịch cho thấy tất cả các loại tế bào khác nhau này trong u đều xuất phát từ tế bào cơ biểu mô.

Liên hệ lâm sàng: U phát triển chậm, không đau nên bệnh nhân thường để nhiều năm mới đi khám bệnh. U thường xuất phát từ thủy nang tuyến mang tai, tạo ra một khối phồng ở góc hàm sờ thấy dễ dàng. U có vỏ bao không hoàn toàn nên dễ tái phát nếu phẫu thuật cắt bỏ không đủ rộng. Khoảng 2-3 % các trường hợp tái phát hoá ác, gọi là carcinôm trên nền u tuyến hỗn hợp (carcinoma ex mixed tumors).



Hình 6 : U tuyến đa dạng tuyến nước bọt có giới hạn rõ (A). Cấu tạo vi thể gồm nhiều thành phần như các ống tuyến (1), mô đệm dạng niêm (2) (B).

B. U Warthin

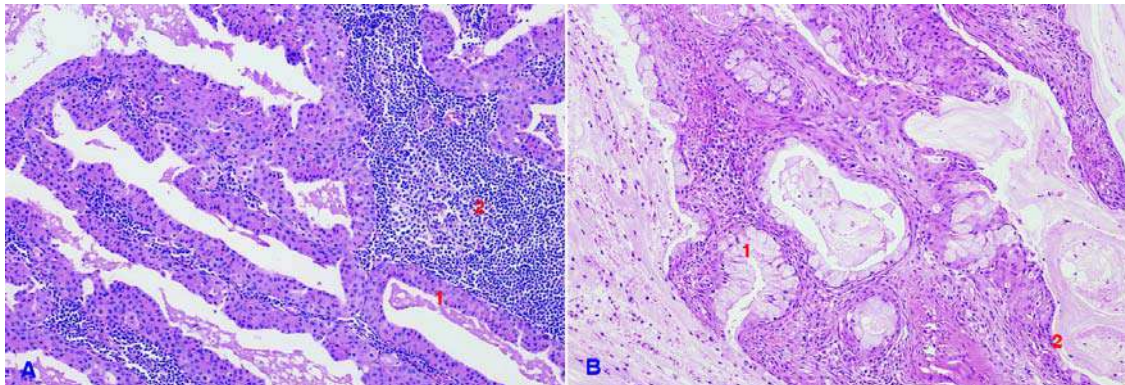
Là u lành, hầu như chỉ xuất hiện ở tuyến mang tai.

Hình thái tổn thương: (Hình 7A)

- **Đại thể:** thường là khối nhỏ, tròn hay bầu dục, có vỏ bao, mặt cắt màu trắng xám, thường có các khe hoặc bọng nhỏ chứa dịch nhầy hoặc dịch thanh.

- **Vi thể:** có 2 hình ảnh đặc thù :

- * Lớp biểu mô có 2 lớp tế bào ái toan lót trong các khoang bọng, phân nhánh.
- * Mô limphô bên dưới biểu mô rất phát triển, đôi khi tạo thành nang limphô.



Hình 7: U Warthin: biểu mô 2 lớp (1), mô limphô bên dưới tạo thành nang limphô với trung tâm mầm (2)(A) Carcinôm nhầy bì gồm các đám tế bào tiết nhầy (1) và tế bào gai (2) (B).

C. Carcinôm nhầy bì (mucoepidermoid carcinoma)

Là loại u ác nguyên phát tuyến nước bọt thường gặp nhất, thường xảy ra ở tuyến mang tai.

Hình thái tổn thương: (Hình 7B)

- **Đại thể:** u có kích thước từ 1-8 cm, giới hạn rõ, chắc, di động kém, có thể gây đau nếu có xâm nhiễm thần kinh.

- **Vi thể:** u không có vỏ bao, xâm nhập vào mô tuyến nước bọt xung quanh; mặt cắt trắng xám, thường có vài bọng nhỏ chứa chất nhầy. Cấu tạo của u gồm các tế bào gai và tế bào tiết nhầy, sắp xếp thành dải, bè hoặc bao quanh các bọng nhỏ. Carcinôm nhầy bì được phân loại grad mô học thấp, vừa hay cao tùy theo tỉ lệ thành phần tế bào gai trong u, sự dị dạng tế bào, mức độ phân bào và hoại tử; grad mô học càng cao thì u có độ ác tính càng lớn, xâm nhập tại chỗ và cho di căn xa càng nhanh.

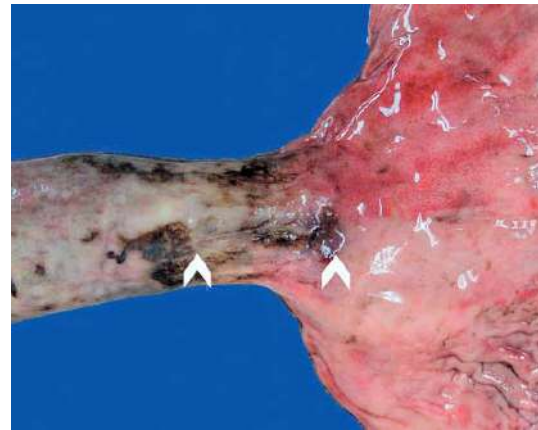
THỰC QUẢN

Thực quản là 1 ống cơ nối giữa vùng hầu và tâm vị của dạ dày, dài 10 cm ở trẻ sơ sinh và 23 đến 25 cm ở người lớn. Ở đầu trên của thực quản, cơ nhắt hầu tạo thành cơ thắt thực quản trên; đoạn dưới của thực quản ngang với cơ hoành, dài khoảng 2-4 cm, tạo thành cơ thắt thực quản dưới. Thành thực quản gồm 4 lớp: niêm mạc, dưới niêm mạc, cơ và áo ngoài. Lớp niêm mạc được lót bởi biểu mô lát tầng không sừng hoá; lớp áo ngoài không tạo ra được 1 lớp thanh mạc thực sự như trong phần còn lại của ống tiêu hoá, chính vì vậy, các tổn thương nhiễm khuẩn và ung thư của thực quản dễ lan rộng vào trung thất sau, đến các tạng khác trong lồng ngực. Thức ăn nuốt vào được đưa xuống dạ dày nhờ vào sự phối hợp nhịp nhàng giữa các nhu động thực quản và hoạt động đóng mở của cơ thắt thực quản dưới.

Các tổn thương của thực quản khá đa dạng: viêm, u, trướng nở tĩnh mạch... nhưng lại có triệu chứng khá giống nhau: khó nuốt, nóng rát sau xương ức, ói máu. Vì vậy, để chẩn đoán chính xác các loại tổn thương thực quản, phải phối hợp nhiều phương pháp khác nhau như nội soi sinh thiết, chụp X-quang có cản quang thực quản, đo áp lực lòng thực quản. Sau đây là các loại bệnh lý thường gặp của thực quản.

I. XƯỚC THỰC QUẢN (*Lacerations*)

Thường gặp ở người nghiện rượu, tình trạng nôn mửa quá mức sau uống rượu có thể gây ra các vết xước dọc tại chỗ nối thực quản- dạ dày, còn gọi là vết xước Mallory-Weiss, có chiều dài thay đổi từ vài mm đến vài cm. Vết xước có thể chỉ nông ở lớp niêm mạc hoặc sâu tới mức xuyên thấu thành thực quản. Về mặt vi thể, có hiện tượng xuất huyết tại bờ vết xước, thấm nhập tế bào viêm; diễn tiến nói chung nhẹ nhàng, lượng máu ói ra không nhiều, ít khi phải can thiệp ngoại khoa; các vết xước sẽ lành và không để lại di chứng. (Hình 8)

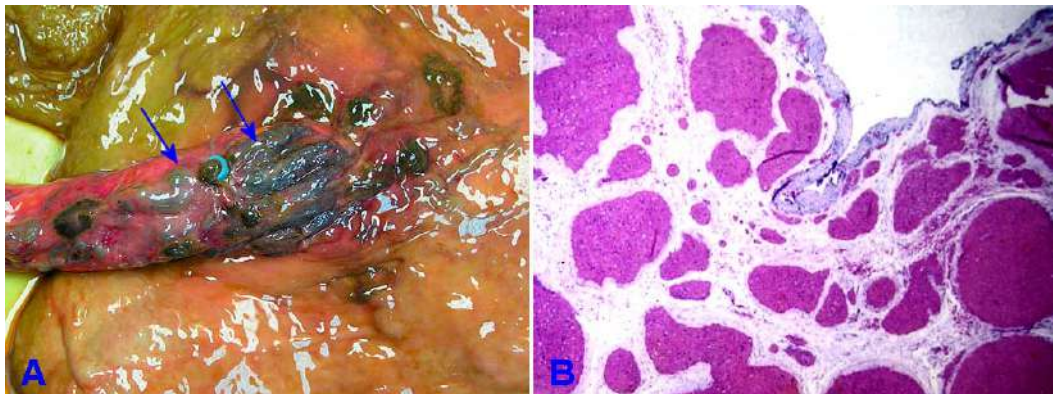


Hình 8: Vết xước thực quản (mũi tên)

II. TRƯỚNG NỞ TĨNH MẠCH THỰC QUẢN (*varices*)

Là hậu quả của tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa do xơ gan (chủ yếu là xơ gan rượu); máu từ tĩnh mạch cửa phải đi vòng theo các nhánh tĩnh mạch bàng hệ, nằm trong lớp niêm mạc và dưới niêm của đoạn dưới thực quản để trở về tim, kết quả là các tĩnh mạch này sẽ bị trướng nở dần do sự gia tăng áp lực máu trong lòng mạch.

Các tĩnh mạch trướng nở chạy ngoằn ngoèo, tập trung chủ yếu trong lớp dưới niêm mạc của đoạn 1/3 dưới thực quản; lớp niêm mạc bị đẩy nhô vào lòng thực quản nên dễ bị viêm loét, có thể làm vỡ tĩnh mạch thực quản gây ói máu ô ạt; đây cũng là nguyên nhân gây tử vong thường gặp ở các bệnh nhân xơ gan. (Hình 9)



Hình 9: Các tĩnh mạch trướng nở ngoằn ngoèo (mũi tên, A); Các tĩnh mạch trong lớp dưới niêm mạc giãn rộng chứa đầy hồng cầu (B)

III. VIÊM THỰC QUẢN (*esophagitis*)

Viêm thực quản là một bệnh lý rất thường gặp ở người lớn nhưng ít thấy ở trẻ em. Viêm thực quản có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau:

- Trào ngược dịch vị lên thực quản: là nguyên nhân hàng đầu, dịch vị có tính acid làm tổn thương niêm mạc thực quản, gây ra tình trạng viêm thực quản (viêm thực quản trào ngược) (reflux esophagitis)
- Các tác nhân kích thích như đặt ống sonde dạ dày quá lâu; dùng các chất kích thích như rượu, các dung dịch acid hoặc kiềm, thức uống quá nóng, các hoá chất điều trị ung thư, tia xạ...
- Các tác nhân nhiễm trùng như vi khuẩn, virút (HSV...), nấm.

Hình thái tổn thương:

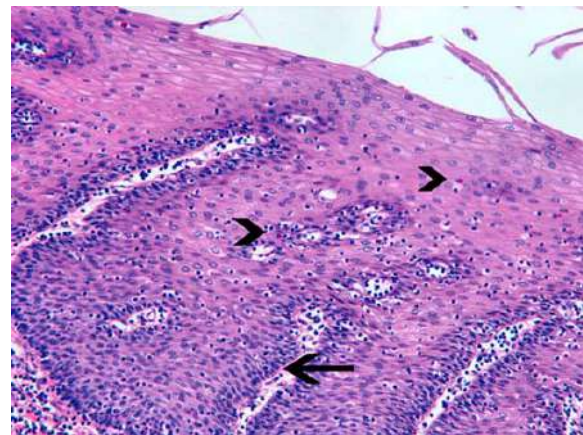
- **Đại thể:** Thay đổi tùy loại viêm thực quản, thời gian và mức độ tác động của tác nhân gây viêm. Đối với viêm thực quản trào ngược; nếu viêm nhẹ, chỉ thấy niêm mạc thực quản sung huyết hơi đỏ; trường hợp viêm nặng, niêm mạc có thể bị loét, hoại tử, xuất huyết, hình thành mô hạt viêm và hoá xơ gây hẹp lòng thực quản.

- Vi thể:

Trong trường hợp viêm thực quản trào ngược mức độ nhẹ, có 3 hiện tượng sau:

- * Thẩm nhập các tế bào viêm trong lớp biểu mô như bạch cầu đa nhân ái toan (xuất hiện sớm nhất), BCDNTT, limphô bào.
- * Tăng sản lớp đáy biểu mô (>20% chiều dày biểu mô).
- * Các nhú của mô đệm niêm mạc bị sung huyết, nhô cao đến 1/3 trên lớp biểu mô. (Hình 10).

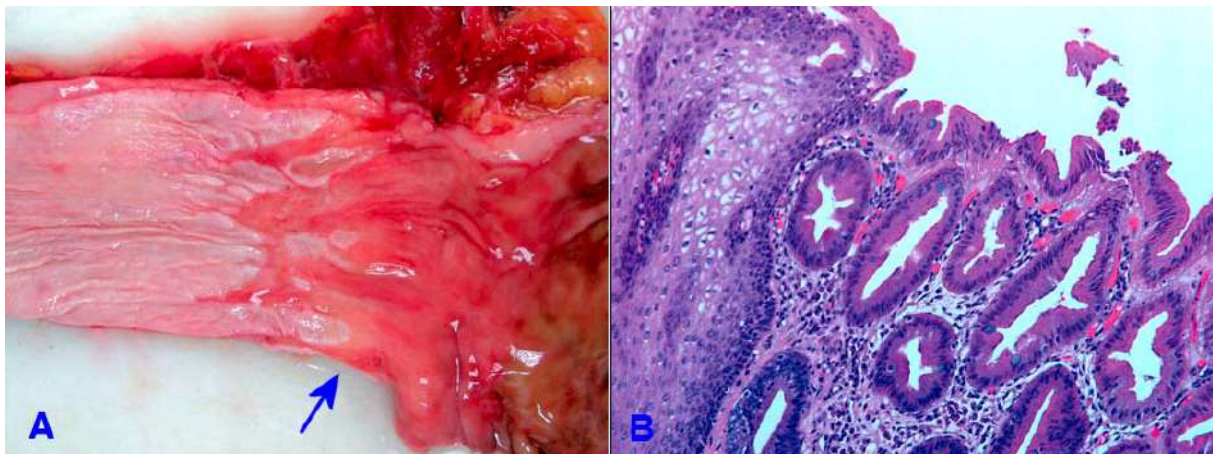
Liên hệ lâm sàng: Triệu chứng của viêm thực quản thay đổi tùy theo mức độ viêm, gồm có ợ chua, cảm giác nóng rát sau xương ức, khó nuốt, ói máu, đi cầu phân đen. Viêm thực quản trào ngược kéo dài có thể dẫn đến thực quản Barrett cùng với nguy cơ hoá ác của nó.



H.10: Tăng sản lớp đáy biểu mô (mũi tên dài) và thẩm nhập bạch cầu ái toan (đầu mũi tên)

IV. THỰC QUẢN BARRETT

Là biến chứng của tình trạng trào ngược kéo dài của dịch vị lên thực quản. Trong thực quản Barrett, lớp biểu mô lát tầng không sừng hóa bình thường ở đoạn dưới thực quản được chuyển sản thành biểu mô trụ tiết nhầy (kiểu dạ dày-ruột), có lẽ để thích nghi tốt hơn với môi trường acid gây nên bởi sự trào ngược dịch vị.



Hình 11: Vùng niêm mạc đỏ mượt của thực quản Barrett (A) Biểu mô lát tầng của thực quản được thay thế bởi biểu mô trụ kiểu dạ dày-ruột.

Hình thái tổn thương: (Hình 11)

- **Đại thể:** biểu hiện của thực quản Barrett là một vùng niêm mạc có màu đỏ mượt, xuất hiện ở chỗ nối thực quản - dạ dày, chạy vòng hết chu vi lòng thực quản hoặc phân bố thành nhiều đám rải rác; tương phản rõ rệt với màu hồng nhạt của niêm mạc thực quản bình thường ở phía trên và màu hồng nâu của niêm mạc dạ dày bên dưới.

- **Vi thể:** biểu mô lát tầng không sừng hóa của thực quản bị thay thế bởi biểu mô trụ tiết nhầy (kiểu dạ dày-ruột); trong đó có thể tìm thấy những vùng bị nghịch sản từ nhẹ đến nặng, với hình ảnh nhân tăng sắc, xếp chồng chất lên nhau.

Liên hệ lâm sàng: Người bị thực quản Barrett có nguy cơ carcinôm tuyến thực quản tăng 30-40 lần so với người bình thường, do lớp biểu mô trụ chuyển sản có thể bị nghịch sản, rồi chuyển thành ung thư.

V. U THỰC QUẢN

U lành tương đối ít gặp, chỉ chiếm khoảng 5% các loại u thực quản. Hầu hết các u lành này có nguồn gốc từ trung mô; trong đó u cơ trơn là loại thường gặp nhất. U ác thực quản, theo số liệu ghi nhận 2003-2004, là loại ung thư đứng hàng thứ 5 và thứ 8 trong các loại ung thư của giới nam ở thành phố Hà Nội và Hồ Chí Minh, nhưng không nằm trong số 10 loại ung thư thường gặp nhất của giới nữ ở cả 2 thành phố. Ung thư thực quản có diễn tiến âm thầm, khi phát hiện thì thường đã quá trễ không còn khả năng phẫu thuật, khả năng sống thêm 5 năm của bệnh nhân chỉ vào khoảng 5%. Carcinôm tế bào gai thường gặp nhất, chiếm tỉ lệ 90% u ác thực quản; số còn lại là carcinôm tuyến và một số loại hiếm gặp khác như melanôm, carcinoid... Hiện nay, tỉ lệ carcinôm tuyến ở đoạn 1/3 dưới thực quản có khuynh hướng tăng lên; có lẽ nhờ vào phương tiện nội soi giúp phát hiện nhiều hơn các trường hợp thực quản Barrett, qua đó xác định được carcinôm tuyến tại đây là của thực quản hơn là của dạ dày xâm nhập lên.

A. Carcinôm tế bào gai thực quản

Dịch tễ học: Carcinôm tế bào gai thực quản chiếm 6% ung thư ống tiêu hóa; thường gặp ở tuổi sau 50; xuất độ mắc bệnh ở giới nam nhiều hơn giới nữ từ 2/1 đến 20/1. Một số yếu tố nguy cơ được ghi nhận:

- Bệnh lý thực quản: viêm thực quản kéo dài, hội chứng Plummer-Vinson (màng thực quản, thiếu máu nhược sắc, viêm teo lưỡi).
- Uống rượu, hút thuốc lá, nhai trầu
- Chế độ ăn thiếu vitamin (A,C, riboflavin, thiamin, pyridoxin), thiếu yếu tố vi lượng kim loại (kẽm, molybdenum), thức ăn bị nhiễm nấm hoặc có chứa nitrosamines.
- Một số cơ địa di truyền : chứng da dày sừng (tăng sừng lòng bàn tay và bàn chân).

Hình thái tổn thương: (Hình 12)

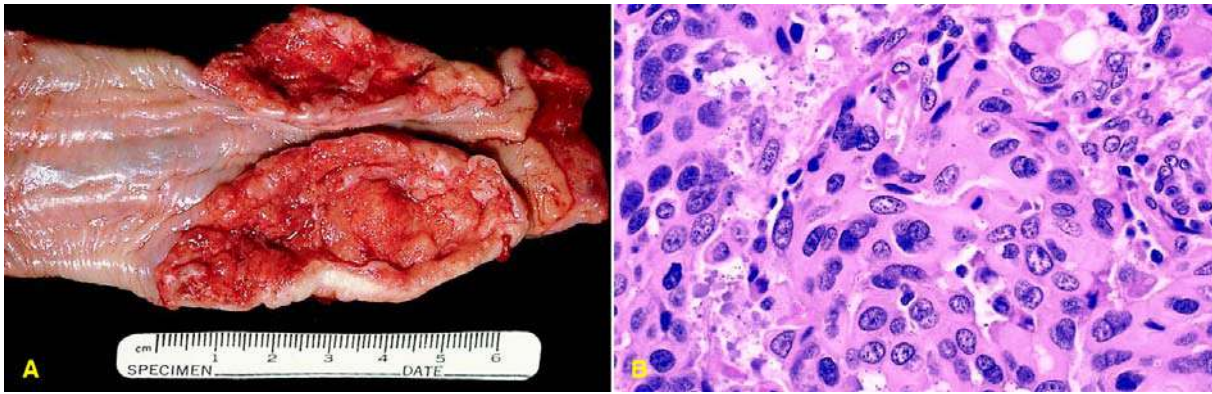
- **Đại thể:** Vị trí ung thư: 20% ở 1/3 trên, 50% ở 1/3 giữa và 30% ở 1/3 dưới thực quản.

Khởi đầu là 1 vùng dày lên của niêm mạc có màu trắng xám; sau khoảng thời gian từ vài tháng đến vài năm, tổn thương phát triển thành các dạng sau (riêng biệt hoặc phối hợp):

- Dạng chồi sùi nhô vào lòng ống (60%).
- Dạng loét (25%) do khối u bị hoại tử, ăn sâu xuống bên dưới; có thể làm thủng cây phế quản, động mạch chủ, hoặc màng bao tim
- Dạng thâm nhiễm lan tỏa (15%) làm dày cứng thành thực quản và hẹp lòng ống.

- **Vi thể:** hầu hết là carcinôm tế bào gai có độ biệt hóa tốt hoặc vừa.

Liên hệ lâm sàng: Diễn tiến ban đầu âm thầm, về sau mới có triệu chứng khó nuốt ngày càng tăng (nghẹn đặc sắc lỏng), bệnh nhân bị suy dinh dưỡng do ăn uống kém, có thể bị xuất huyết hoặc nhiễm khuẩn nhiễm độc do khối u lở loét hoại tử. Khi được phát hiện, u thường đã quá lớn, xâm nhập nên khó phẫu thuật được; ngay cả khi có thể cắt bỏ, tỉ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa cũng cao. Ung thư 1/3 trên thường di căn đến hạch cổ, 1/3 giữa đến hạch trung thất và hạch cạnh khí quản, 1/3 dưới đến hạch thân tạng (Celiac) và hạch quanh dạ dày.



Hình 12 : Carcinôm tế bào gai thực quản dạng sùi loét (A); Các đám tế bào gai biệt hoá vừa xâm nhập (B).

B. Carcinôm tuyến :

Hầu như tất cả các trường hợp carcinôm tuyến thực quản đều xuất hiện trên nền thực quản Barrett, với tỉ lệ ngày càng tăng; ở Mỹ, tỉ lệ này ngang bằng với carcinôm tế bào gai. Bệnh nhân thường trên 40 tuổi, xuất độ mắc bệnh của giới nam cao hơn giới nữ.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** thường xuất hiện trên nền thực quản Barrett, ở 1/3 dưới của thực quản và có thể xâm lấn xuống tâm vị của dạ dày. Tổn thương ban đầu có dạng phẳng hoặc hơi gồ lên với lớp niêm mạc bên trên còn nguyên vẹn, về sau phát triển thành khối lớn sần sùi hoặc xâm nhiễm lan toả hoặc loét sâu xuống bên dưới. (Hình 13)

- **Vi thể:** Đa số là carcinôm tuyến tiết nhầy giống carcinôm tuyến của ruột, độ biệt hoá tốt, vừa hoặc kém; các tế bào tuyến ác tính dị dạng, nhân tăng sắc; tạo thành ống tuyến hoặc các đám đặc tùy theo độ biệt hoá. Một số rất ít trường hợp có dạng ung thư tế bào mặt nhẵn của dạ dày.



Hình 13: Carcinôm tuyến thực quản

ĐẠ DÀY

Dạ dày là 1 cơ quan hình túi có dung tích từ 1200 - 1500 ml, là nơi nhào trộn thức ăn với dịch vị. Về mặt giải phẫu học, dạ dày được chia thành 5 phần: tâm vị, đáy vị, thân vị, hang vị và môn vị; tại môn vị lớp cơ trơn dày lên tạo thành cơ thắt môn vị. Thành dạ dày gồm 4 lớp: niêm mạc, dưới niêm mạc, cơ trơn và thanh mạc. Toàn bộ niêm mạc được phủ bởi biểu mô trụ đơn tiết nhày, trong mô đệm có chứa các tuyến dạ dày khác nhau tùy vùng, gồm 3 loại: tuyến tâm vị và tuyến hang-môn vị tiết nhày; tuyến vị phân bố trong vùng đáy vị và thân vị, cấu tạo gồm tế bào chính và tế bào viền, sản xuất ra pepsin và HCl, là thành phần chính của dịch vị. Toàn bộ chất nhày được tiết ra sẽ tạo thành hàng rào bảo vệ niêm mạc chống lại tác động tiêu hoá của dịch vị.

Về mặt bệnh lý học, có thể gặp các tổn thương viêm, loét, u và một số dị tật bẩm sinh ít gặp như hẹp môn vị phì đại, thoát vị hoành...

I. VIÊM ĐẠ DÀY

Là tình trạng viêm niêm mạc dạ dày. Viêm dạ dày có thể cấp tính hoặc mạn tính.

A. Viêm dạ dày cấp tính (*Acute gastritis*)

Là tình trạng viêm cấp tính niêm mạc dạ dày; diễn tiến thường nhẹ nhàng nhưng đôi khi có loét trợt niêm mạc hoặc những ổ loét thực sự (còn gọi là loét do stress); đưa đến xuất huyết tiêu hoá (ói máu, đi cầu phân đen).

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh:

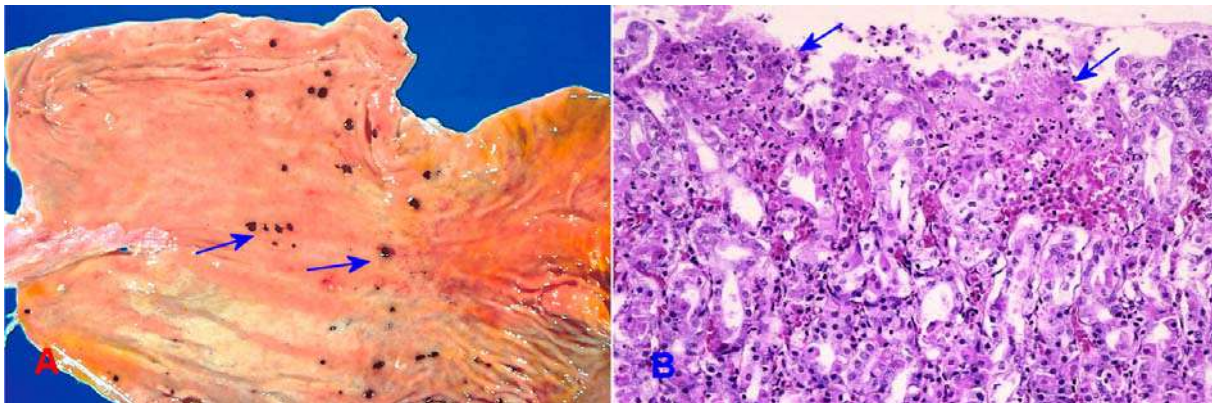
Nhiều tác nhân khác nhau có thể gây ra viêm dạ dày cấp tính: các thuốc giảm đau không steroid nhất là aspirin, rượu, các dung dịch acid hoặc kiềm, các thuốc hoá trị ung thư, tia xạ, tình trạng stress (do chấn thương nặng, bỏng), nhiễm khuẩn nhiễm độc hoặc sốc. Các tác nhân này trực tiếp làm tổn thương các tế bào biểu mô, hoặc gián tiếp thông qua sự kích thích tăng tiết acid, giảm sản xuất chất đệm bicarbonat HCO_3^- , phá vỡ lớp chất nhầy bảo vệ, giảm lượng máu nuôi niêm mạc.

Hình thái tổn thương:

Thay đổi khác nhau tùy mức độ viêm.

Trường hợp viêm nhẹ: niêm mạc dạ dày sung huyết đỏ; dưới KHVQH, niêm mạc có mô đệm bị phù nề sung huyết, biểu mô bên trên vẫn còn nguyên vẹn nhưng có sự thấm nhập của nhiều BCDNTT vào giữa các tế bào biểu mô.

Trường hợp viêm nặng hơn: niêm mạc bị loét trợt (erosion) và xuất huyết tạo thành những đốm máu nâu trên nền sung huyết đỏ; trong trường hợp bị loét do stress, các ổ loét hình tròn, nhỏ (đường kính < 1cm), bờ và đáy ổ loét vẫn mềm mại, phân bố rải rác ở mọi vùng dạ dày. Dưới KHVQH, loét trợt là những vùng niêm mạc bị mất chất nhưng chưa sâu quá lớp cơ niêm, mô đệm niêm mạc phù nề, thấm nhập nhiều BCDNTT, có thể tụ thành dịch xuất mủ - tơ huyết phủ lên trên bề mặt niêm mạc. Đối với ổ loét do stress (ở bệnh nhân bị bỏng hay chấn thương nặng), tổn thương mất chất cùng với hiện tượng xuất huyết và thấm nhập tế bào viêm có thể ăn sâu xuống đến lớp dưới niêm mạc. (Hình 14)



Hình 14 : Viêm dạ dày cấp tính do stress với những ổ loét trợt xuất huyết rải rác (A), niêm mạc phù nề, thấm nhập BCDNTT, có dịch xuất mủ-tơ huyết trên bề mặt biểu mô (B)

Liên hệ lâm sàng: Trường hợp viêm dạ dày cấp tính nhẹ, bệnh nhân có thể chỉ thấy hơi khó chịu hoặc đau vùng thượng vị, có thể có cảm giác buồn nôn hoặc ói. Trường hợp viêm nặng có loét trợt hoặc loét, bệnh nhân có thể ói ra máu và đi cầu phân đen. Khi tác nhân gây viêm đã bị loại bỏ, các vết loét trợt và ổ loét sẽ lành hoàn toàn, không để lại di chứng.

B. Viêm dạ dày mãn tính (VDDMT) (*Chronic gastritis*)

Định nghĩa: là tình trạng viêm mãn tính niêm mạc dạ dày, dẫn đến sự teo dẹt niêm mạc và chuyển sản biểu mô, nhưng thường không gây loét trợt như trong viêm cấp tính.

Nguyên nhân :

Hai tác nhân chính gây ra VDDMT:

- Tình trạng nhiễm khuẩn mãn tính *Helicobacter pylori*: *H.pylori* là 1 loại vi khuẩn gram âm hình que hơi cong, dài khoảng 3,5 μm . Vi khuẩn có các roi giúp nó di chuyển trong lớp chất nhầy của dạ dày, gắn lên bề mặt các tế bào biểu mô và sản xuất ra các độc tố làm tổn thương niêm mạc dạ dày. Có thể tìm thấy *H.pylori* trong vùng hang vị của 90% số bệnh nhân VDDMT.

- Phản ứng tự miễn chống lại tế bào viêm của tuyến vị: là nguyên nhân gây bệnh của 10% số bệnh nhân VDDMT. Ở những người này, sự hiện diện của các tự kháng thể chống tế bào

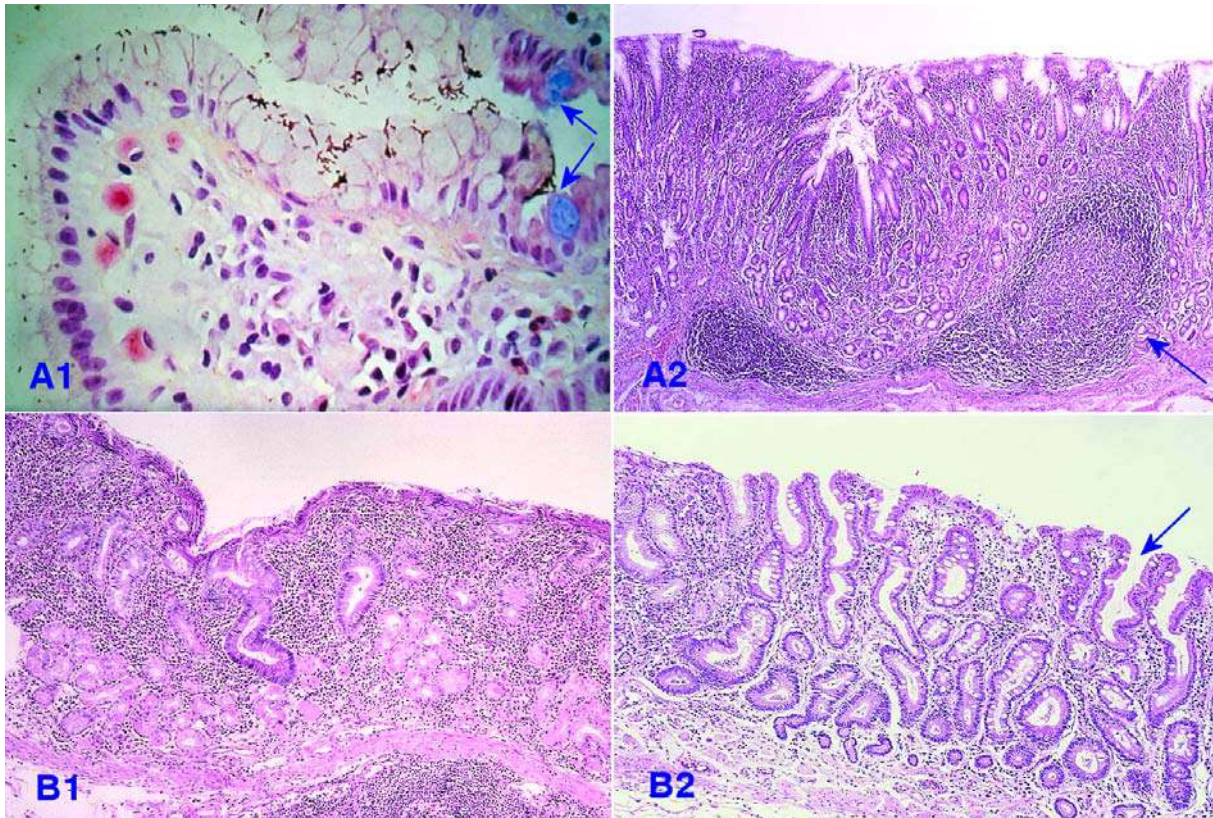
viên sẽ phá hủy các tuyến vị, làm teo hết niêm mạc dạ dày, làm giảm sự sản xuất acid và yếu tố nội tại (cần cho sự hấp thụ vitamin B12 tại hồi tràng); kết quả bệnh nhân sẽ bị thiếu máu ác tính (pernicious anemia) do thiếu vitamin B12.

Tổn thương tế bào biểu mô tuyến dạ dày, dù do *H.pylori* hoặc do kháng thể tự miễn, sẽ thu hút các limphô bào và tương bào thấm nhập vào lớp niêm mạc, các tế bào viêm này được hoạt hoá sản xuất ra các chất trung gian hoá học có thể làm tổn thương thêm niêm mạc, tạo ra các biến đổi hình thái của VDDMT.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Vị trí tổn thương khác nhau tùy theo nguyên nhân gây bệnh: VDDMT do phản ứng tự miễn có tổn thương chủ yếu ở niêm mạc vùng thân-đáy vị (nơi chứa các tuyến vị); tổn thương trong VDDMT do *H.pylori* thì lại được thấy chủ yếu ở vùng hang vị.

Trong giai đoạn đầu của viêm mãn tính, niêm mạc dạ dày có mầu đỏ, dày lên, làm tăng kích thước các nếp gấp niêm mạc; khi đã chuyển sang giai đoạn teo hết, lớp niêm mạc mỏng đi và xẹp xuống.



Hình 15: VDDMT *H.pylori*, biểu mô dạ dày có vi khuẩn trên bề mặt, có vùng chuyển sản ruột (mũi tên, A1); mô đệm thấm nhập limphô bào, có nang limphô (A2). VDDMT do phản ứng tự miễn, niêm mạc bị teo hết dần do giảm số lượng tuyến (B1).

- **Vi thể:** VDDMT do *H.pylori* hoặc do phản ứng tự miễn đều có những đặc điểm vi thể sau: (Hình 15)

- Thấm nhập limphô bào và tương bào trong mô đệm của niêm mạc; các limphô bào có thể tập hợp lại thành các nang limphô sơ cấp hoặc thứ cấp trong lớp niêm mạc.
- Tăng sinh tái tạo các tuyến bị tổn thương, biểu hiện qua sự gia tăng hình ảnh phân bào trong các tuyến niêm mạc, sự hiện diện của các tế bào tuyến tăng sinh có nhân to, tăng sắc (nhiều khi khó phân biệt với các tế bào nghịch sản).
- Chuyển sản ruột: biểu mô dạ dày vùng hang vị, thân-đáy vị được thay thế bởi các tế bào trụ có vi nhung mao và tế bào hình đài tiết nhầy.
- Teo hết niêm mạc: do các tuyến dạ dày bị phá hủy, giảm số lượng.
- Nghịch sản: có thể xuất hiện ở những trường hợp VDDMT kéo dài lâu năm; các tế bào biểu mô nghịch sản có hình dạng và kích thước thay đổi, nhân to tăng sắc, định hướng sắp xếp bị rối loạn. Mức độ nghịch sản thay đổi từ nhẹ đến nặng, có nơi biến thành carcinôm tại chỗ.

10% các trường hợp nghịch sản vừa và nặng sẽ phát triển thành ung thư dạ dày sau 1 khoảng thời gian từ 1-6 năm. Chính vì vậy, cần theo dõi để phát hiện kịp thời các tổn thương nghịch sản ở các trường hợp VDDMT.

Liên hệ lâm sàng: Biểu hiện lâm sàng của VDDMT khá nghèo nàn như buồn nôn, ói mửa, khó chịu hoặc đau nhẹ vùng thượng vị. Đối với VDDMT do *H.pylori*, do vẫn còn một số lượng tế bào viêm chưa bị phá hủy nên những bệnh nhân này không bị vô toan dạ dày hoặc thiếu máu ác tính; ngược lại với VDDMT do phản ứng tự miễn, hầu hết tế bào viêm bị phá hủy nên bệnh nhân sẽ bị vô toan dạ dày và khoảng 10% trong số đó sẽ bị thiếu máu ác tính. Điều đáng quan tâm hơn cả là khả năng chuyển thành carcinôm dạ dày từ các tổn thương nghịch sản xuất hiện trong VDDMT.

II. LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG MÃN TÍNH (LDDTTMT) (*Peptic ulcer*)

Loét do tác động của acid và pepsin trong dịch vị (*peptic ulcer*) là những ổ loét mãn tính, đơn độc; có thể xuất hiện ở bất kỳ đoạn nào của ống tiêu hoá nhưng đại đa số đều tập trung vào đoạn đầu tá tràng hoặc dạ dày. Chính vì vậy, cụm từ loét dạ dày-tá tràng mãn tính (LDDTTMT) được xem đồng nghĩa với loét do tác động của acid và pepsin trong dịch vị.

Dịch tế học :

LDDTTMT là 1 bệnh lý mãn tính, dai dẳng, tái đi tái lại. Bệnh thường gặp ở người lớn; xuất độ mắc bệnh ở giới nam cao hơn giới nữ từ 2-3 lần. Phụ nữ thường bị LDDTTMT vào giai đoạn mãn kinh hoặc sau mãn kinh.

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh:

LDDTTMT là hậu quả của tình trạng mất cân bằng giữa các cơ chế bảo vệ niêm mạc dạ dày-tá tràng và tác động tiêu hoá của acid và pepsin trong dịch vị.

Các cơ chế bảo vệ niêm mạc dạ dày-tá tràng gồm:

- Sự tiết nhầy của tế bào biểu mô bề mặt, tạo ra lớp chất nhầy phủ trên bề mặt niêm mạc.
- Các tế bào biểu mô bề mặt chế tiết bicarbonat HCO_3^- vào trong lớp chất nhầy, tạo ra vi môi trường pH trung tính cho bề mặt tế bào.
- Các tế bào biểu mô có khả năng tăng sinh tái tạo nhanh chóng, thay thế các tế bào bị tổn thương, đảm bảo sự toàn vẹn lớp biểu mô bề mặt.
- Hệ thống tưới máu niêm mạc phong phú, cung cấp oxy, bicarbonat và các chất dinh dưỡng cần thiết cho biểu mô, đồng thời chuyển đi các ion H^+ bị khuếch tán ngược từ lòng ống vào trong niêm mạc, duy trì tốt hoạt động chuyển hóa tế bào và tái tạo.
- Mô đệm niêm mạc sản xuất prostaglandin, kích thích sự tiết nhầy và bicarbonate, duy trì việc tưới máu niêm mạc.

Có nhiều tác nhân có thể gây ra sự mất cân bằng giữa cơ chế bảo vệ niêm mạc và tác động của acid-pepsin, dẫn đến LDDTTMT như: *H.pylori*, thuốc lá, rượu, thuốc kháng viêm không steroid, corticoid, u sản xuất gastrin (*gastrinoma*).

H.pylori là tác nhân quan trọng nhất, gây ra tình trạng mất cân bằng trên. Nó được tìm thấy ở hầu hết các bệnh nhân bị loét tá tràng và 70% bệnh nhân loét dạ dày. Cơ chế tác động của *H.pylori* rất phức tạp:

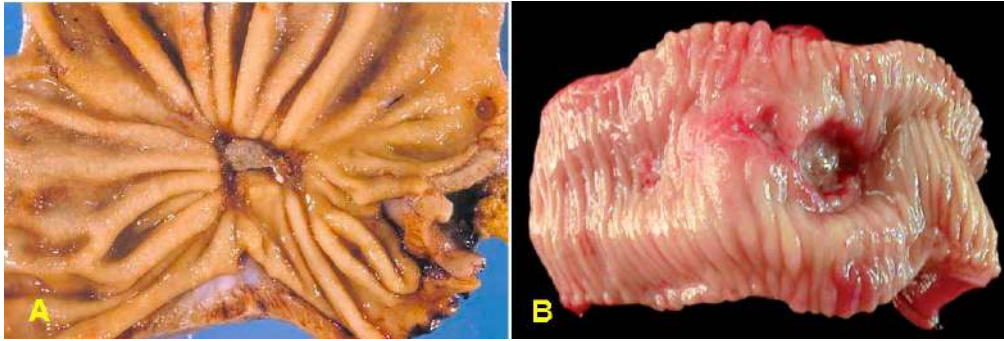
- *H.pylori* sản xuất protease làm hủy glycoprotein trong chất nhầy dạ dày.
- *H.pylori* sản xuất phospholipases làm tổn thương tế bào biểu mô bề mặt, giải phóng các chất trung gian hoá học thu hút và hoạt hoá các tế bào viêm, làm niêm mạc càng bị tổn thương hơn nữa, khiến sự sản xuất chất nhầy càng giảm.
- Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu do *H.pylori* sản xuất thúc đẩy sự hình thành huyết khối làm tắc nghẽn các mạch máu nuôi niêm mạc.
- *H.pylori* kích thích sự tiết gastrin, làm tăng sản xuất acid.

Chính vì vậy, khi dùng kháng sinh tiêu diệt *H.pylori*, ổ loét sẽ mau lành hơn và ít bị tái phát.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Trong bệnh LDDTTMT, ổ loét thường ở tá tràng hơn dạ dày, với tỉ lệ 4:1. Vị trí thường thấy nhất của ổ loét tá tràng là ở đoạn ngắn vài cm ngay sau cơ thắt môn vị, ở thành trước nhiều hơn thành sau. Vị trí thường thấy nhất của ổ loét dạ dày là ở bờ cong nhỏ, gần chỗ khuyết góc (*incisura angularis*), ít gặp ở thành trước, thành sau và bờ cong lớn. Đa số bệnh nhân chỉ có 1 ổ loét; khoảng 10 - 20% số bệnh nhân có đồng thời ổ loét ở dạ dày và ở tá tràng.

Ổ loét có hình tròn hoặc bầu dục, đa số có đường kính nhỏ hơn 2cm nhưng 10% trường hợp có đường kính > 4cm; vách ổ loét dựng đứng; bờ ổ loét không gồ cao như trong các tổn thương ác tính. Đáy ổ loét thường nhẵn và sạch, nhờ hoạt động tiêu hoá của dịch vị làm phân hủy các dịch viêm; có thể để lộ ra các mạch máu đã được bịt lại bằng cục huyết khối. Độ sâu của ổ loét còn giới hạn ở lớp niêm mạc và dưới niêm mạc, hoặc đã ăn sâu đến lớp cơ. Trường hợp ổ loét xuyên thủng toàn bộ vách dạ dày, đáy ổ loét có thể được bịt lại bằng mạc nối, gan, tụy. Khi ổ loét lành và hóa sẹo, nó có thể gây co kéo, tạo ra các nếp gấp niêm mạc toả ra xung quanh theo hình nan hoa hoặc gây hẹp môn vị. (Hình 16)



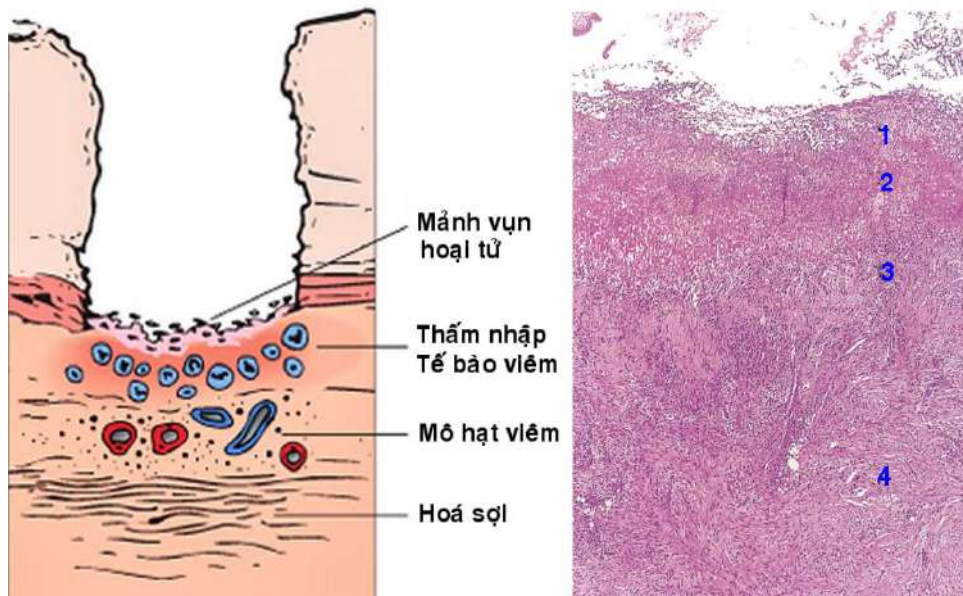
Hình 16: Ổ loét ở dạ dày (A) và tá tràng (B), có vách dựng đứng, bờ không gồ cao, đáy sạch.

- **Vi thể** : Hình ảnh vi thể có thể thay đổi tùy theo ổ loét đang ở trong thời điểm viêm hoại tử, viêm mãn tính hoặc đang lành sẹo. Tại ổ loét đang bị hoại tử tiến triển, có thể phân biệt rõ 4 vùng từ nông đến sâu: (Hình 17)

- + Bờ và đáy ổ loét được phủ một lớp mỏng những *mảnh vụn hoại tử* dạng tơ huyết (fibrinoid)
- + Bên dưới lớp này là *vùng thấm nhập tế bào viêm* không đặc hiệu mà chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính
- + Sâu hơn là *mô hạt viêm* với các tế bào đơn nhân.
- + Dưới cùng là *mô sẹo* có nhiều sợi collagen, trải rộng đến bờ ổ loét. Mạch máu trong vùng này có thành dày là do hiện tượng viêm bao quanh và thường bị huyết tắc huyết khối.

Ổ loét được làm lành nhờ vào sự tái tạo lớp niêm mạc từ bờ ổ loét, phủ lên trên mô sẹo giàu sợi collagen.

Lớp niêm mạc xung quanh ổ loét thường có hình ảnh viêm dạ dày mãn tính (85-100% trường hợp loét tá tràng và 65% loét dạ dày). Điều này giúp phân biệt với loét loét và loét do stress trong viêm dạ dày cấp, lớp niêm mạc xung quanh vẫn còn tương đối bình thường.



Hình 17: Bốn vùng của ổ loét

Liên hệ lâm sàng :

Các triệu chứng chính của LDDTTMT là ợ chua, đau vùng thượng vị, đau tăng lên sau bữa ăn và về đêm. Các biến chứng chính của LDDTTMT gồm có xuất huyết gây ói máu và đi cầu phân đen; thủng gây viêm phúc mạc; hoá sẹo gây hẹp môn vị.

LDDTTMT là một bệnh mãn tính, dai dẳng, tái đi tái lại; tuy không rút ngắn đời sống nhưng lại làm suy giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nếu không được điều trị thì trung bình phải mất 15 năm, ổ loét mới có thể lành được. Loét tá tràng không bao giờ hoá ác; một vài trường hợp loét dạ dày hoá ác có lẽ xuất phát từ biểu mô nghịch sản trong viêm dạ dày mãn tính đi kèm với loét dạ dày hơn là từ chính bản thân ổ loét.

III. U

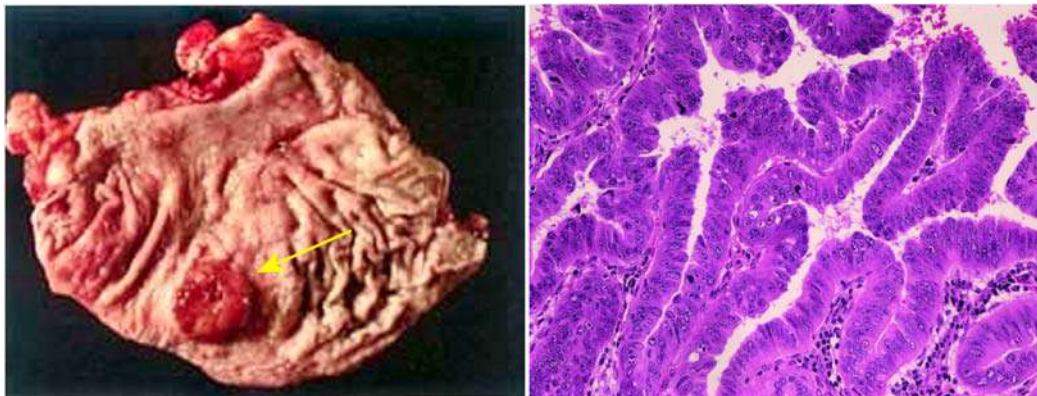
U dạ dày thường xuất phát từ biểu mô. U thường được chia thành 2 nhóm là polyp và carcinôm. Trong số các u ác tính ở dạ dày, thường gặp nhất là carcinôm chiếm tỉ lệ 90-95%; ngoài ra, còn có limphôm (4% u ác dạ dày), carcinoid (3%), u mô đệm dạ dày-ruột (Gastrointestinal Stromal Tumor-GIST) (2%).

A. Polyp dạ dày

Polyp dạ dày ít gặp, thường được phát hiện một cách tình cờ trong khi làm nội soi dạ dày (khoảng 2-3% các trường hợp nội soi) để tìm nguyên nhân gây xuất huyết tiêu hoá. Phân biệt 2 loại :

- Polyp tăng sản (hyperplastic polyp): chiếm hơn 90% các polyp dạ dày. Đây là một tổn thương giả u, thường xuất hiện trên nền viêm dạ dày mãn tính, rất hiếm khi hoá ác. Polyp tăng sản thường nhỏ, đường kính không quá 2cm, bề mặt láng, có hoặc không có cuống. Cấu tạo vi thể gồm biểu mô bề mặt tăng sản lành tính; bên trong là mô đệm phù nề, thấm nhập các tế bào viêm và có chứa các tuyến giãn rộng.

- U tuyến dạng polyp (adenomatous polyp): còn gọi là polyp tuyến, chiếm 5 -10% các polyp dạ dày. U thường ở hang vị, đơn độc, đường kính 3 - 4cm, có hoặc không có cuống. Đây là u thực, có thể chứa biểu mô nghịch sản, vì vậy có tiềm năng ác tính. Khi khảo sát kỹ, 8- 59% u tuyến dạng polyp có chứa một ổ carcinôm. (Hình 18)



Hình 18: Đại thể và vi thể của một u tuyến dạng polyp ở dạ dày.

B. Carcinôm dạ dày

Dịch tễ học: Carcinôm dạ dày là loại ung thư phổ biến trên toàn thế giới và được xếp vào nhóm 10 loại ung thư thường gặp nhất. Xuất độ ung thư dạ dày thay đổi tùy theo vùng địa dư; Nhật, Trung quốc, Nga, Colombia là các quốc gia có xuất độ carcinôm dạ dày rất cao, gấp 4-6 lần xuất độ ở Anh, Mỹ, Pháp. Số liệu của Việt nam (2003-2004) cho thấy ung thư dạ dày đứng hàng thứ 2 ở cả 2 giới nam và nữ của thành phố Hà nội; hàng thứ 3 và 6 đối với giới nam và nữ ở thành phố Hồ chí Minh.

Phân loại: theo hình thái mô học, phân biệt 2 loại carcinôm dạ dày: kiểu ruột và kiểu lan tỏa. Carcinôm kiểu ruột xảy ra ở bệnh nhân có tuổi trung bình là 55 tuổi; nam bị nhiều hơn nữ (tỉ lệ 2:1); loại carcinôm này có xu hướng biệt hoá tốt và được cho là xuất phát từ biểu mô nghịch sản trong VDDMT. Carcinôm kiểu lan tỏa xảy ra ở bệnh nhân trẻ hơn, trung bình 48 tuổi, và không có sự khác biệt về giới (tỉ lệ 1:1). loại này có xu hướng biệt hoá kém, không có mối liên

hệ với VDDMT và được cho là xuất phát từ các đột biến mới (de novo) của các tế bào tiết nhầy trong tuyến dạ dày.

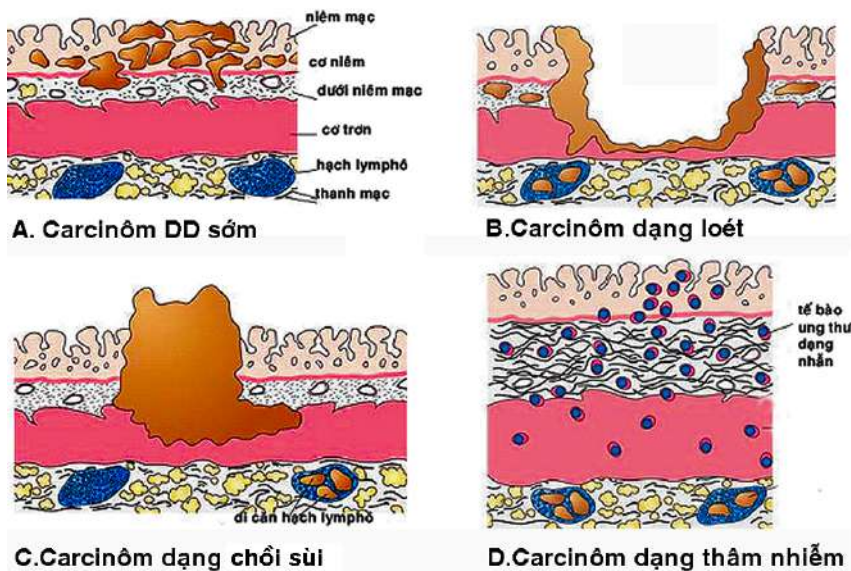
Bệnh sinh: Các yếu tố môi trường được cho là giữ vai trò chính làm phát sinh ung thư dạ dày, yếu tố cơ địa di truyền thuận lợi chỉ đóng vai trò thứ yếu.

- Đối với carcinôm tuyến kiểu ruột: đã xác định được các yếu tố nguy cơ làm phát sinh ung thư như chế độ ăn quá nhiều muối hoặc gia vị, các thực phẩm chế biến có sử dụng nitrat làm chất bảo quản; viêm dạ dày mãn tính do *H.pylori*.

- Đối với carcinôm kiểu lan tỏa: chưa xác định được các yếu tố nguy cơ. Ung thư xuất hiện không thông qua con đường nghịch sản; bệnh nhân thường không có nhiễm Hp và không có viêm dạ dày mãn tính. Ngoài ra, người ta cũng ghi nhận có sự tăng nhẹ nguy cơ ung thư loại này ở người nhóm máu A.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Vị trí tổn thương của carcinôm dạ dày được phân bố như sau : 50-60% ở hang vị và môn vị, 25% ở tâm vị, và phần còn lại ở thân vị và đáy vị. Bờ cong nhỏ bị tổn thương trong 40% các trường hợp, nhiều hơn so với bờ cong lớn, chỉ có 12%. Như vậy, vị trí thường gặp nhất của tổn thương là ở bờ cong nhỏ của vùng hang-môn vị.



Hình 19 : Các dạng đại thể của carcinôm tuyến dạ dày

Dựa vào mức độ xâm nhập, phân biệt ra 2 loại carcinôm dạ dày:

- * **Carcinôm dạ dày sớm:** tổn thương còn khu trú ở lớp niêm mạc và dưới niêm mạc, bất kể tình trạng đã có hoặc chưa di căn vào các hạch xung quanh dạ dày.
- * **Carcinôm dạ dày tiến triển:** là trường hợp ung thư đã xâm nhập vào lớp cơ hoặc sâu hơn nữa

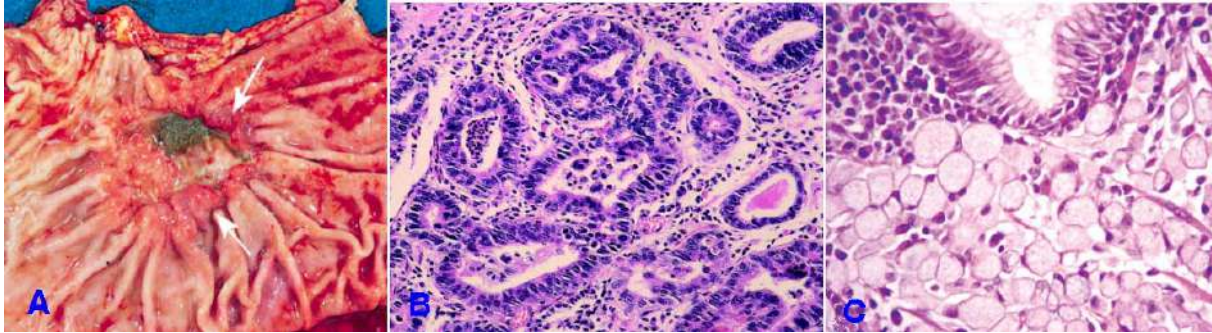
Carcinôm dạ dày tiến triển có 3 dạng đại thể của: dạng chồi sùi nhô vào lòng dạ dày, chiếm tỉ lệ 40 -50%; dạng thâm nhiễm, 26% và dạng loét, 25%.

- * **Dạng chồi sùi** nhô vào lòng dạ dày, tạo thành một khối sần sùi như nấm hoặc giống polyp (polypoid).
- * **Dạng thâm nhiễm** nhìn không thấy rõ khối u nhưng có thể thấy sự xoá mất các nếp gấp niêm mạc bình thường tại vùng này. Khi ung thư đã tiến triển, toàn bộ thành dạ dày có thể bị xâm nhập, trở nên dày và cứng, giống như 1 cái chai bằng da (linitis plastica).
- * **Dạng loét**, ổ loét có đường kính > 4cm, bờ ổ loét gồ cao và nham nhở, đáy ổ loét thường có chứa chất hoại tử lùi xìu, niêm mạc quanh ổ loét xếp nếp theo hình nan hoa. Trên thực tế, có một số trường hợp carcinôm dạng loét không thể phân biệt được với ổ lành tính nếu chỉ dựa vào đại thể. (Hình 19, 20A)

- **Vi thể:** Như đã trình bày ở trên, carcinôm dạ dày có 2 hình thái mô học chính là kiểu ruột và kiểu lan tỏa.

* Kiểu ruột gồm những tế bào ác tính, sắp xếp thành cấu trúc tuyến giống như trong carcinôm tuyến đại tràng (Hình 20B).

* Kiểu lan tỏa gồm những tế bào giống tế bào tiết nhầy trong tuyến dạ dày; các tế bào này có hình nhẵn, không sắp xếp thành tuyến, xâm nhập vào trong tất cả các lớp của thành dạ dày dưới dạng những tế bào nằm rải rác hoặc tập trung thành từng đám nhỏ (Hình 20C).



Hình 20: Carcinôm dạ dày tiến triển dạng loét, bờ gồ cao(A), Kiểu ruột (B), Kiểu lan tỏa, tế bào nhẵn (C)

Cho dù là kiểu mô học nào thì các carcinôm dạ dày cuối cùng sẽ vượt qua lớp thanh mạc, xâm nhập vào các cơ quan lân cận như tá tràng, tụy tạng; di căn đến các hạch quanh dạ dày và di căn theo đường máu đến gan và phổi. Carcinôm dạ dày có thể cho di căn sớm đến hạch thượng đòn (hạch Virchow). Ở bệnh nhân nữ, carcinôm dạ dày có thể di căn vào phúc mạc, đến cả hai buồng trứng tạo nên u Krukenberg.

Liên hệ lâm sàng :

Carcinôm giai đoạn sớm thường không có triệu chứng và có thể chỉ được khám phá qua khám nội soi tầm soát định kỳ ở những vùng có xuất độ ung thư dạ dày cao (được áp dụng ở Nhật). Carcinôm dạ dày tiến triển có thể chỉ biểu hiện bằng vài triệu chứng mơ hồ như cảm giác đầy bụng khó tiêu,...hoặc rõ rệt hơn như đau thượng vị, chán ăn, sụt cân, xuất huyết tiêu hoá, triệu chứng hẹp môn vị do khối u chèn ép.

Nếu bệnh được phát hiện trong giai đoạn carcinôm dạ dày sớm, có khả năng chữa khỏi bằng phẫu thuật, tỉ lệ sống 5 năm đạt đến 95-100%; khi bệnh đã tiến triển, tỉ lệ này chỉ còn 10-20%.

RUỘT NON VÀ ĐẠI TRÀNG

Ở người lớn, ruột non dài khoảng 6m và ruột già (đại tràng) khoảng 1,5m. Ruột non gồm 3 phần: tá tràng, hỗng tràng và hồi tràng. Đại tràng gồm 6 phần: manh tràng, đạ tràng lên, đại tràng ngang, đại tràng xuống và đại tràng sigma và trực tràng. Cấu tạo chung của thành ruột gồm 4 lớp: niêm mạc, dưới niêm mạc, cơ và thanh mạc.

Hai chức năng chính của ruột non là tiêu hóa các thức ăn bằng hoạt động của các enzym và hấp thu các chất dinh dưỡng; chính vì vậy, lớp niêm mạc ruột non có rất nhiều nhung mao (villi) để làm tăng diện tích hấp thu của ruột. Ruột già là nơi tạm trữ chất cặn bã, giữ vai trò quan trọng trong việc duy trì cân bằng nước điện giải cho cơ thể

Nhiều loại nhiễm khuẩn, viêm và u, tác động cùng lúc trên cả đại tràng và ruột non; do vậy, bệnh lý của 2 cơ quan này được khảo sát cùng với nhau.

I. DỊ DẠNG BẨM SINH

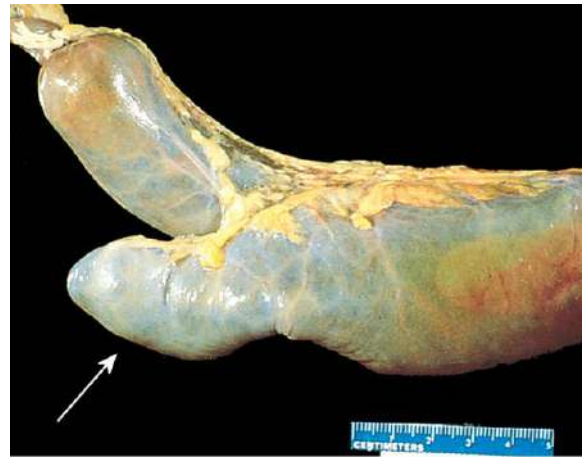
Ở ruột non, có thể gặp 1 số dị dạng bẩm sinh sau:

1. Teo hoặc hẹp : thường chỉ tác động lên một đoạn ruột ; ruột bị teo do quá trình rối loạn tạo lòng trong thời kỳ phôi thai bị đình trệ hoặc tuy có lòng nhưng lại thắt hẹp.

2. Ruột chẻ đôi : thường có dạng túi hoặc bọc-ống, có hoặc không thông nối với lòng ruột non.

3. Thoát vị rốn : là sự thoát vị ruột non ra ngoài ổ bụng, do sự suy yếu bẩm sinh của thành bụng quanh rốn.

4. Túi thừa Meckel : dị dạng thường gặp nhất, xảy ra do ống mạc treo - rốn không teo lại, tạo thành 1 ống bịt có chiều dài khoảng 5-6 cm, đường kính có thể đạt gần bằng kích thước của ruột non. Túi thừa Meckel thường thấy ở hồi tràng (trong khoảng 85cm tính từ manh tràng), vách có cấu tạo 4 lớp như ruột non bình thường. (Hình 21)



Hình 21 : Túi thừa Meckel, dạng ống bịt nhỏ.

Túi thừa Meckel thường vô hại, không gây triệu chứng. Trong một số trường hợp, túi thừa Meckel có chứa một ổ niêm mạc dạ dày lạc chỗ, có thể gây loét niêm mạc ruột kế cận đưa đến xuất huyết tiêu hóa. Mô tụy lạc chỗ ở túi thừa Meckel cũng có thể gặp nhưng hiếm hơn.

Ở đại tràng, có 2 dị dạng bẩm sinh chính sau:

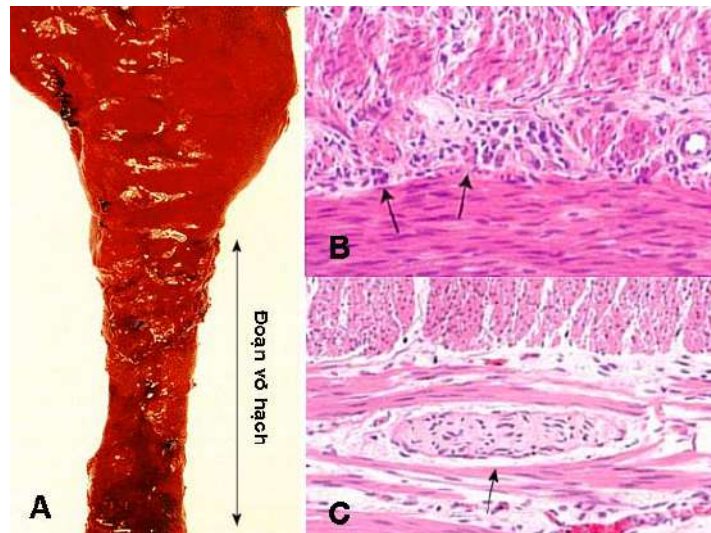
5. Quay ruột quay chưa hết trong thời kỳ phát triển phôi thai, khiến cho các đoạn ruột không được sắp xếp vào đúng vị trí bình thường của chúng. Thí dụ như manh tràng lại nằm ở góc trên phải hoặc trên trái của ổ bụng. Loại dị dạng này dễ dẫn đến xoắn ruột.

6. Bệnh phình giãn đại tràng vô hạch bẩm sinh (bệnh Hirschsprung)

Trong giai đoạn phôi thai, các nguyên bào thần kinh sẽ di chuyển từ mào thần kinh đến thành ruột già để tạo thành đám rối Auerbach trong lớp cơ và đám rối Meissner trong lớp dưới niêm mạc. Khi sự di chuyển này bị ức chế, một đoạn ruột vô hạch sẽ được hình thành và gây tắc ruột cơ năng; phần đại tràng ở phía trên đoạn ruột vô hạch sẽ bị phình giãn dần do ứ đọng phân. Xuất độ bệnh Hirschsprung vào khoảng 1/5000 – 1/8000 trẻ sinh sống, giới nam mắc bệnh nhiều hơn nữ (tỷ lệ 4:1).

Hình thái tổn thương:

tại đoạn ruột vô hạch, không tìm thấy tế bào hạch thần kinh và đám rối Auerbach trong lớp cơ cũng như đám rối Meissner trong lớp dưới niêm mạc; cần nhớ là đoạn vô hạch này không bị phình giãn. Hầu hết các đoạn vô hạch đều nằm ở trực tràng và đại tràng sigma. Phần đại tràng ở phía trên đoạn vô hạch, tuy có đầy đủ tế bào hạch thần kinh, lại bị phình to, có thể đạt đến đường kính 15 – 20 cm; thành ruột bị mỏng dần do giãn ; đôi khi thành ruột có thể dày lên do lớp cơ phì đại bù trừ. Lớp niêm mạc lót trong đoạn giãn có thể còn nguyên vẹn hay bị loét nhẹ do cọ xát với khối phân cô đặc ứ lại trong ruột. (Hình 22)



Hình 22: Phần ruột trên đoạn vô hạch bị phình giãn (A), thành đoạn ruột vô hạch có sợi thần kinh (C) nhưng không có tế bào hạch thần kinh như ở người bình thường (B)

Liên hệ lâm sàng: Hầu hết các trường hợp đều được phát hiện sớm ngay sau sinh vì không thấy trẻ đi phân xu và ói nhiều. Nếu chỉ 1 đoạn ngắn ở đoạn dưới trực tràng bị vô hạch, bệnh nhân vẫn có thể đại tiện được khi cố sức rặn. Các biến chứng có thể gặp là viêm đại tràng và thủng đại tràng. Bệnh cần được chẩn đoán phân biệt với viêm loét đại tràng sinh độc tố hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng Trypanosoma.

II. BỆNH LÝ MẠCH MÁU

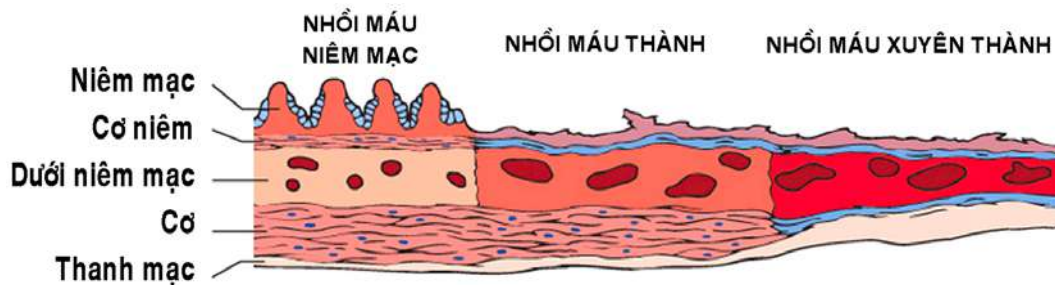
1. Bệnh ruột thiếu máu cục bộ (Ischemic bowel disease)

Tổn thương thiếu máu có thể giới hạn ở ruột non, đại tràng hoặc cả hai, tùy theo mạch máu nào bị tắc nghẽn. Tắc nghẽn cấp tính một trong ba động mạch chính nuôi ruột (động mạch mạc treo tràng trên, động mạch mạc treo tràng dưới, động mạch thân tạng) có thể gây nhồi máu nguyên một đoạn ruột dài vài mét; ngược lại, nếu sự tắc nghẽn diễn ra từ từ thì có thể không gây ra tác hại nào nhờ vào hệ thống thông nối rất phong phú giữa các mạch máu trên. Nhồi máu ruột do huyết khối tĩnh mạch mạc treo tương đối ít gặp hơn.

Phân biệt 3 mức độ nhồi máu ruột:

- Nhồi máu niêm mạc (mucosal infarction): tổn thương giới hạn trong lớp niêm mạc.
- Nhồi máu thành (mural infarction): tổn thương giới hạn trong lớp niêm mạc và lớp dưới niêm mạc.
- Nhồi máu xuyên thành (transmural infarction): tổn thương toàn bộ các lớp thành ruột.

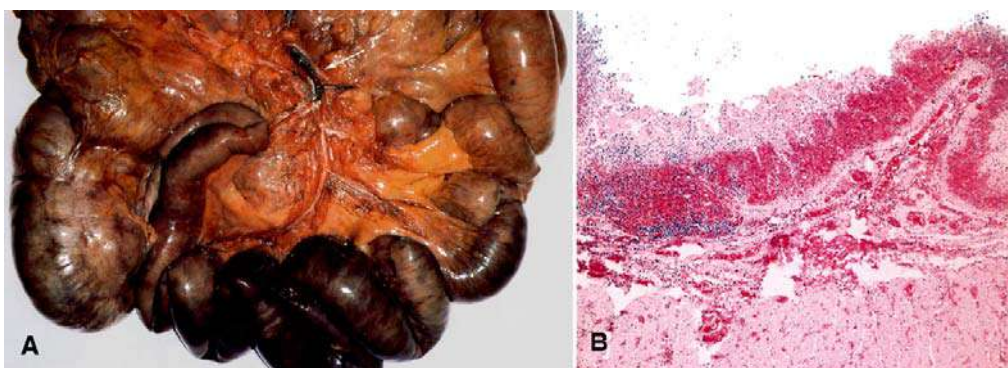
2 loại đầu thường do tắc nghẽn 1 nhánh động mạch nhỏ nằm trong thành ruột hoặc do sự giảm tưới máu; loại nhồi máu xuyên thành thường do tắc cấp tính 1 nhánh lớn của động mạch mạc treo (Hình 23)



Hình 23: Ba mức độ nhồi máu ruột

Các yếu tố thuận lợi làm bệnh ruột thiếu máu cục bộ dễ xảy ra:

- + Huyết khối động mạch : xơ vữa động mạch mạc treo, viêm động mạch, phình mạch tách, tai biến phẫu thuật.
- + Huyết tắc động mạch : cục huyết tắc bong từ nốt sùi trong tim (viêm nội tâm mạc, huyết khối vách tim) hoặc từ các mảng xơ vữa động mạch chủ.
- + Huyết khối tĩnh mạch : tình trạng máu tăng đông do uống thuốc ngừa thai, do bị ung thư...
- + Giảm tưới máu động mạch: suy tim, sốc, mất nước, dùng thuốc co mạch (vasopressin)



Hình 24: Nhồi máu ruột non do tắc động mạch mạc treo tràng trên (A); Vi thể của một nhồi máu niêm mạc ruột non, niêm mạc xuất huyết, lớp biểu mô bong tróc, các lớp khác còn nguyên vẹn (B)

Hình thái tổn thương: (Hình 24)

- Đoạn ruột bị nhồi máu xuyên thành có màu đỏ bầm, chiều dài thay đổi tùy theo động mạch nào bị tắc nghẽn. Tổn thương do thiếu máu nuôi xuất hiện đầu tiên tại lớp niêm mạc rồi lan dần xuống các lớp bên dưới; đến giờ thứ 18, sẽ có một lớp dịch xuất tở huyết phủ lên mặt ngoài lớp thanh mạc. Về vi thể, có thể thấy hiện tượng phù nề, xuất huyết, hoại tử tế bào và bong tróc niêm mạc. Thành ruột hoại tử có thể bị thủng ngay trong ngày đầu tiên do tác động của các vi khuẩn có sẵn trong ruột.

- Trong nhồi máu thành và nhồi máu niêm mạc, tổn thương phân bố rải rác xen kẽ với những vùng ruột bình thường. Tại vùng tổn thương, niêm mạc phù nề, xuất huyết, bị loét và có giả mạc phủ bên trên. Hình ảnh vi thể gồm có phù nề, xuất huyết, hoại tử tế bào. Phản ứng viêm tại bờ tổn thương tạo ra dịch xuất tử huyết, tương ứng với giả mạc thấy được trên đại thể.

Liên hệ lâm sàng: Triệu chứng của nhồi máu xuyên thành là một cơn đau bụng dữ dội, xuất hiện đột ngột, đi kèm với tiêu phân lỏng lẫn máu. Bệnh nhân có thể trụ tim mạch chỉ trong vài giờ. Tỷ lệ tử vong do nhồi máu ruột xuyên thành rất cao, có thể lên đến 90%, có lẽ do thời gian từ lúc bắt đầu có triệu chứng lâm sàng đến khi thủng ruột quá ngắn. Triệu chứng của nhồi máu niêm mạc nhẹ nhàng hơn, bệnh nhân có thể chỉ cảm thấy hơi đầy bụng; các tổn thương có thể lành hẳn nếu giải quyết được nguyên nhân gây thiếu máu ruột.

2. Trĩ (Hemorrhoids)

Trĩ là hiện tượng trướng nở các tĩnh mạch thuộc mạng lưới ở dưới niêm mạc của hậu môn và quanh hậu môn, do sự gia tăng áp lực kéo dài trong mạng lưới tĩnh mạch trĩ (hemorrhoidal venous plexus). Thường gặp ở những người trên 50 tuổi. Trĩ cũng có thể xuất hiện ở những phụ nữ trẻ do sự ứ máu tĩnh mạch trong lúc mang thai. Các yếu tố thuận lợi khác dẫn đến bệnh trĩ gồm có tình trạng táo bón mãn tính, tăng áp lực tĩnh mạch cửa do xơ gan.

Hình thái tổn thương:

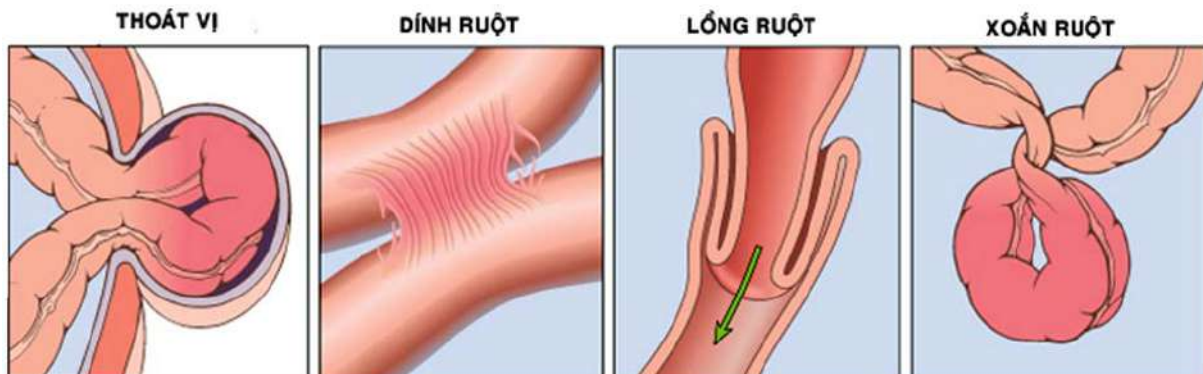
- **Đại thể:** Phân biệt 3 loại trĩ:

- * Trĩ nội, nằm ở phía trên đường nối hậu môn - trực tràng, do sự trướng nở mạng lưới tĩnh mạch trĩ trên tạo ra.
- * Trĩ ngoại, nằm ở phía dưới đường nối hậu môn - trực tràng, do sự trướng nở mạng lưới tĩnh mạch trĩ dưới tạo ra.
- * Trĩ hỗn hợp, thường gặp hơn cả, được tạo nên bởi sự kết hợp cả 2 loại trĩ trên

- **Vi thể:**

Các tĩnh mạch dưới niêm mạc trướng nở ngoằn ngoèo, có thành mỏng, làm cho lớp niêm mạc trực tràng và niêm mạc hậu môn bị đội nhô lên. Phần nhô ra này dễ bị nút, loét, xuất huyết và bội nhiễm do cọ xát với phân.

III. TẮC RUỘT : do các nguyên nhân cơ học như : lồng ruột, xoắn ruột (thường gặp ở trẻ nhỏ), thoát vị ruột qua các điểm yếu của vùng bụng (bẹn, rốn), hoặc các nguyên nhân khác như khối u, xơ hẹp do viêm, dính ruột sau mổ. Đoạn ruột bị xoắn, lồng hay thoát vị có thể bị nhồi máu, hoại tử hoặc thủng... gây viêm phúc mạc.



Hình 25 : Bốn nguyên nhân chính gây tắc ruột: thoát vị, dính ruột, lồng ruột, xoắn ruột

IV. NHÓM BỆNH LÝ VIÊM

1. Viêm ruột nhiễm trùng

Là tình trạng viêm ruột non hoặc đại tràng do các tác nhân như vi khuẩn, virút, ký sinh trùng.

- Bệnh viêm ruột do vi khuẩn thường gây tiêu chảy, là nguyên nhân gây tử vong cho hơn 12.000 trẻ em mỗi ngày tại các nước đang phát triển. Vi khuẩn vào ruột theo thức ăn; có nhiều loại vi khuẩn gây bệnh khác nhau như Clostridium botulinum, Staphylococcus aureus, Salmonella, Shigella, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli... Để gây viêm ruột,

vi khuẩn phải có khả năng bám dính hoặc xâm nhập vào trong tế bào biểu mô niêm mạc ruột hoặc sản xuất ra độc tố đối với ruột (enterotoxin).

Hình thái và vị trí tổn thương thay đổi khác nhau tùy loại vi khuẩn gây bệnh. Tổn thương đại thể thường gặp gồm có tình trạng niêm mạc phù nề sung huyết đỏ, có thể có loét sâu, đóng giả mạc thậm chí thủng ruột (như trong nhiễm Salmonella typhi gây bệnh thương hàn). Trong viêm ruột do Mycobacterium tuberculosis, có sự hình thành các u hạt lao trong lớp niêm mạc. Về vi thể, có thể gặp hình ảnh viêm cấp tính hoặc mãn tính niêm mạc ruột, các tế bào viêm thấm nhập vào trong mô đệm và lớp biểu mô bề mặt.

- Viêm ruột do virút cũng gây tiêu chảy. Các loại virút gây bệnh thường gặp là Rotavirus, adenovirus, calicivirus, astrovirus và virút Norwalk.

- Các ký sinh trùng gây viêm ruột thường gặp là *Entamoeba histolytica* và *Giardia lamblia*. *Entamoeba histolytica* chui vào lòng tuyến Lieberkühn của đại tràng, xâm nhập và phá hủy mô đệm niêm mạc, tạo ra các ổ loét hình chai thốt cổ, bên trong chứa chất hoại tử màu nâu sôcôla. *Giardia lamblia* thì bám dính và gây tổn thương niêm mạc ruột non.

2. Bệnh viêm ruột vô căn (idiopathic inflammatory bowel disease)

Bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng là 2 bệnh tuy có hình thái tổn thương khác biệt nhưng lại giống nhau ở chỗ đều gây ra tình trạng viêm ruột mãn tính, tái đi tái lại mà nguyên nhân thì chưa được biết; do đó người ta gọi chung 2 bệnh này là bệnh viêm ruột vô căn (VRVC). Cả 2 bệnh đều có thêm những tổn thương viêm ở nhiều cơ quan khác ngoài ruột và làm tăng nguy cơ ung thư ruột.

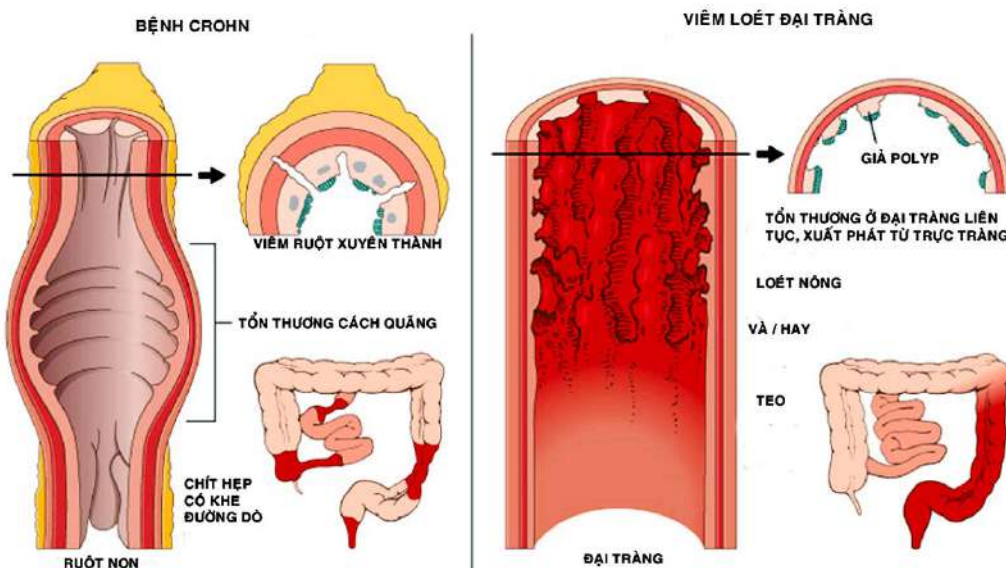
Cơ chế bệnh sinh của bệnh VRVC cho đến nay vẫn còn đang trong vòng nghiên cứu. Người ta cho rằng có sự tác động của nhiều yếu tố khác nhau trong cơ chế phát sinh bệnh:

- Yếu tố cơ địa di truyền dễ mắc bệnh: phản ánh qua sự xuất hiện những trường hợp VRVC có tính chất gia đình, 15% số bệnh nhân VRVC có thêm 1 thành viên khác trong gia đình cùng mắc bệnh. Như vậy, yếu tố này có thể liên quan đến một số thay đổi về gen khiến cho ruột trở nên nhạy cảm, dễ bị tổn thương bởi vi khuẩn, độc tố hoặc đáp ứng miễn dịch.

- Yếu tố nhiễm khuẩn: sự nhiễm các vi khuẩn như Chlamydia, Mycobacterium paratuberculosis có thể giữ vai trò khởi phát tình trạng viêm mãn tính; các BCĐNTT, BCĐN ái toan, limphô bào và đại thực bào được thu hút và hoạt hóa, giải phóng các chất trung gian hóa học gây tổn thương niêm mạc ruột

- Yếu tố miễn dịch: hoạt động điều hòa miễn dịch ở bệnh nhân VRVC bị suy yếu do đó không hạn chế được tác động có hại của các chất trung gian hóa học.

Sự phối hợp hoạt động giữa các yếu tố trên khiến phản ứng viêm được khởi phát và duy trì trong niêm mạc ruột, dẫn đến tình trạng viêm ruột mãn tính.



Hình 26 : So sánh các dạng tổn thương và vị trí tổn thương của bệnh Crohn (A) và viêm loét đại tràng (B)

a/ Bệnh Crohn:

Thường gặp ở các nước Châu Âu và Châu Mỹ hơn là ở các nước Châu Á; xuất độ bệnh ở người da trắng cao hơn người da màu. Tại Việt nam, đã có một số trường hợp bệnh Crohn được ghi nhận. Bệnh có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi nhưng đa số thường khởi bệnh trong khoảng tuổi 20 - 40.

Hình thái tổn thương:

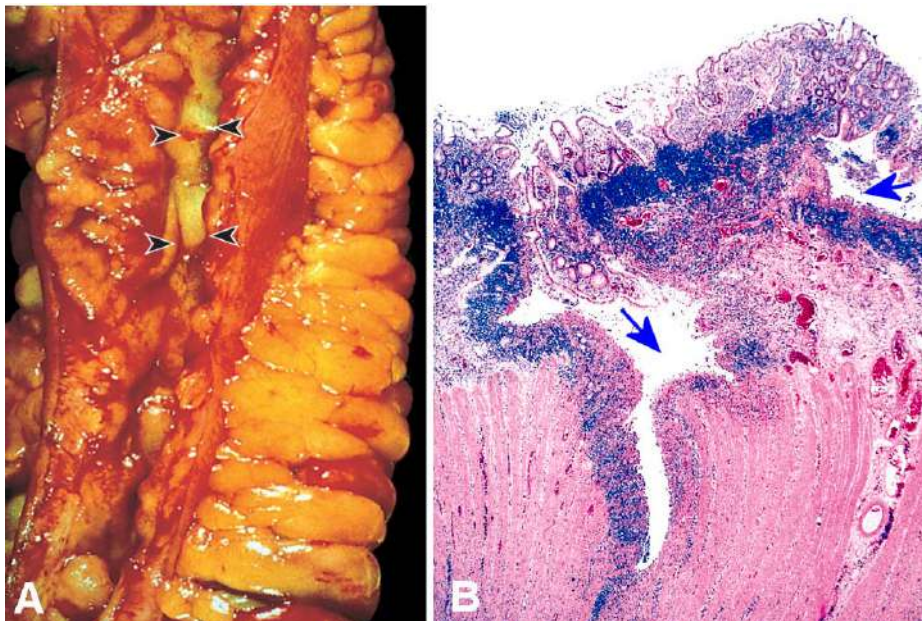
- **Đại thể:** Tổn thương có thể xuất hiện ở bất kỳ đoạn nào của ống tiêu hóa, từ thực quản đến hậu môn, nhưng hầu hết là ở ruột non và đại tràng. Tổn thương chỉ có ở ruột non trong 40% trường hợp, chỉ ở đại tràng 30%, và ở cả ruột non và đại tràng trong 30% trường hợp.

Đoạn ruột bị viêm có giới hạn rất rõ với đoạn bình thường lân cận; khi có nhiều đoạn ruột cùng bị tổn thương thì chúng được ngăn cách nhau bằng những đoạn ruột hoàn toàn bình thường. Thanh mạc vùng tổn thương sần sùi dạng hạt màu xám, mặt ngoài có thể được bao bởi các bờm mỡ mạc treo. Thành ruột dày và dai, làm hẹp lòng ruột. Niêm mạc phù nề, có những ổ loét nông phân bố rải rác. Các ổ loét này về sau sẽ hòa nhập lại theo trục dọc của ruột, tạo thành những rãnh loét dọc (linear ulcer) và làm cho bề mặt niêm mạc ruột có hình ảnh "đá cuội" rất đặc trưng cho bệnh Crohn. Các vết loét có thể tiếp tục chui sâu xuống qua các lớp của thành ruột, làm cho các quai ruột bị dính vào nhau hoặc tạo ra các đường dò thông nối giữa ruột với các cơ quan xung quanh (như bàng quang, âm đạo), hoặc gây thủng ruột và tạo ra các ổ áp xe trong khoang phúc mạc. (Hình 26, 27)

- **Vi thể:**

Các biến đổi mô học thay đổi tùy theo thời điểm quan sát.

Trong giai đoạn đầu có thể thấy hình ảnh niêm mạc phù nề với sự thấm nhập của BCDNTT vào trong lớp biểu mô và lòng các tuyến ruột, tạo thành những ổ áp xe nhỏ hoặc những ổ loét. Về sau, có thể thấy các tổn thương niêm mạc mãn tính như xóa các nhung mao ruột non; các tuyến Lieberkühn của ruột già bị giãn rộng, méo mó hoặc phân nhánh. Niêm mạc ruột bị teo dần, biểu mô bề mặt bị chuyển sản (chuyển sản dạ dày hoặc chuyển sản tế bào Paneth). Lớp cơ niêm, lớp dưới niêm mạc và lớp cơ dày lên, xơ hoá, gây chít hẹp lòng ruột. Trong khoảng 40-60% các trường hợp, có sự hình thành các u hạt không bã đậu hóa trong hoặc ngoài vùng ruột bị tổn thương.



Hình 27: Bệnh Crohn ở hồi tràng, thành ruột dày, hẹp lòng ruột, niêm mạc hình đá cuội và các rãnh loét dọc (mũi tên), mặt ngoài thanh mạc có bờm mỡ mạc treo bám (A); Trên vi thể, niêm mạc thấm nhập tế bào viêm, có 2 ổ loét trong đó một ổ đi sâu đến lớp cơ (B).

Liên hệ lâm sàng: Bệnh nhân bị những đợt sốt, đau bụng, tiêu chảy hoặc tiêu ra máu xen kẽ với giai đoạn không biểu hiện triệu chứng kéo dài hàng tháng. Về sau có thể xuất hiện thêm các triệu chứng do biến chứng tắc ruột, dò ruột - bàng quang hoặc áp xe trong khoang phúc

mạc. Ngoài ra, có thể thấy triệu chứng của các tổn thương ngoài ruột như viêm đa khớp, hồng ban nốt, ngón tay dùi trống. Nguy cơ ung thư ruột gia tăng tỉ lệ thuận với thời gian mắc bệnh, khoảng 5% bệnh nhân sẽ bị ung thư ruột sau khi bệnh đã kéo dài trên 7 năm. Điều trị bao gồm việc sử dụng các thuốc kháng viêm, ức chế miễn dịch kết hợp với can thiệp ngoại khoa để giải quyết các biến chứng.

b. Viêm loét đại tràng (*Ulcerative colitis*):

Tương tự như bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng thường gặp ở các nước Châu Âu và Châu Mỹ hơn là ở các nước Châu Á; xuất độ bệnh ở người da trắng cao hơn người da màu. Bệnh có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi nhưng đa số thường khởi bệnh trong khoảng tuổi từ 20 - 25 tuổi.

Hình thái tổn thương: (Hình 28)

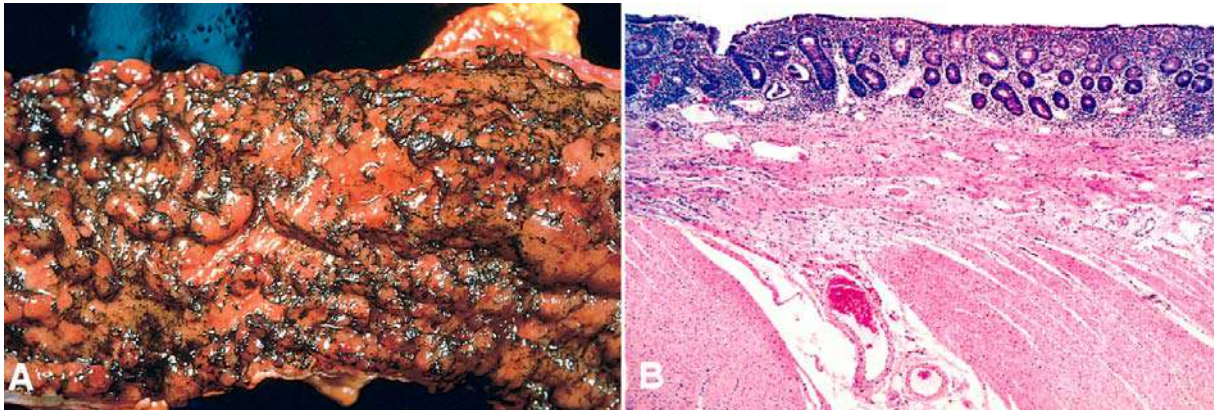
- Đại thể:

Khác với bệnh Crohn, tổn thương trong viêm loét đại tràng khởi đầu ở trực tràng rồi lan ngược lên dần một cách liên tục, có khi toàn bộ khung đại tràng; không có những đoạn ruột lành chen giữa. Niêm mạc vùng tổn thương sung huyết đỏ, dễ bị bong tróc tạo thành những ổ loét rộng. Trên nền loét xuất huyết, có thể thấy hoạt động tái tạo của niêm mạc tạo nên những nốt chồi lên giống như polyp. Thành ruột không dày lên và bề mặt thanh mạc hoàn toàn bình thường.

- Vi thể:

Các biến đổi mô học tương tự như trong bệnh Crohn, chỉ khác ở một số điểm sau:

- + Không có hình thành u hạt trong thành ruột.
- + Các vết loét niêm mạc chỉ lan xuống dưới niêm mạc, không phá hủy lớp cơ.
- + Khi bệnh vào giai đoạn thuyên giảm, vết loét sẽ được lấp đầy bằng mô hạt viêm và hóa sẹo, lớp niêm mạc bên trên lại được tái tạo.



Hình 28: Niêm mạc của viêm loét đại tràng sung huyết, có những nốt chồi giống polyp (A); Trên vi thể, niêm mạc thấm nhập tế bào viêm, hoá sợi trong lớp dưới niêm mạc, lớp cơ bình thường (B).

Liên hệ lâm sàng: Bệnh biểu hiện bằng những đợt đi tiêu phân lỏng có lẫn đàm máu kéo dài hàng tháng sau đó giảm dần và rồi lại tái phát. Nguy cơ ung thư ruột gia tăng tỉ lệ thuận với thời gian mắc bệnh, khoảng 11% bệnh nhân sẽ bị ung thư ruột sau khi bệnh đã kéo dài trên 10 năm. Điều trị chủ yếu bằng nội khoa với các thuốc kháng viêm và thuốc ức chế miễn dịch.

V. U VÀ TỔN THƯƠNG GIẢ U

Mặc dù ruột non chiếm 3/4 chiều dài ống tiêu hóa nhưng u ruột non chỉ chiếm 3 – 6% u đường tiêu hóa, phần lớn là u lành như u tuyến, u cơ trơn. U ác ruột non tương đối hiếm gặp, gồm các loại như carcinôm tuyến, u carcinoid, lymphôm và sarcôm.

Đại tràng có nhiều u hơn bất kỳ cơ quan nào khác trong cơ thể. Số liệu của Việt nam (2003-04) cho thấy ung thư đại-trực tràng đứng hàng thứ 4 ở cả 2 giới nam và nữ của thành phố Hà nội; hàng thứ 4 và 5 đối với giới nam và nữ ở thành phố Hồ chí Minh. Đa số ung thư đại-trực tràng là carcinôm tuyến, chiếm 70% u ác đường tiêu hoá.

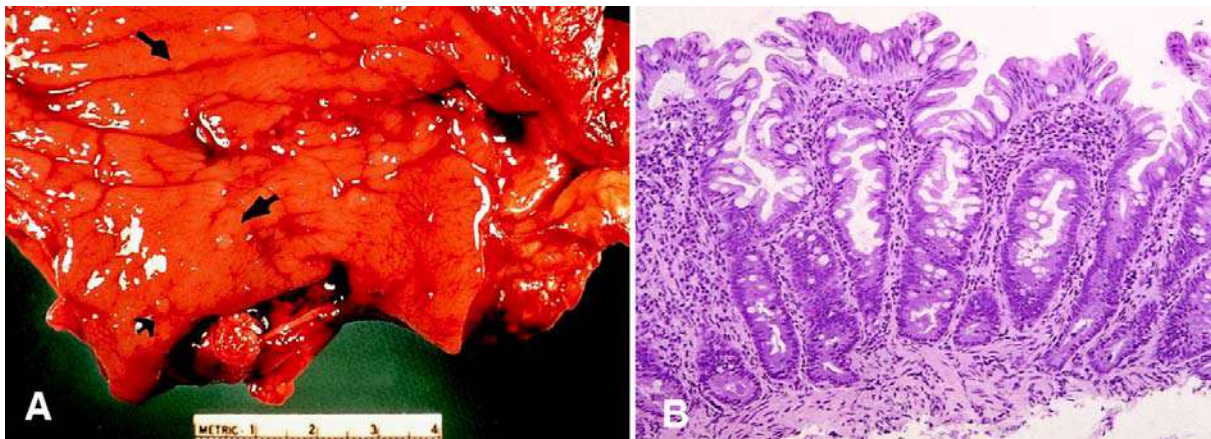
Phân loại u của ruột non và đại tràng giống nhau, gồm có các loại chính sau đây:

- Polyp giả u (non neoplastic polyp):
 - + polyp tăng sản (hyperplastic polyp).
 - + polyp hamartôm (hamartomatous polyp):
 - * polyp thanh thiếu niên (juvenile polyp)
 - * polyp Peutz-Jeghers
- U xuất phát từ biểu mô (neoplastic epithelial lesions):
 - + U lành: u tuyến (adenoma).
 - + U ác: carcinôm tuyến, u carcinoid
- U xuất phát từ trung mô (mesenchymal lesions)
 - + U mô đệm ống dạ dày-ruột (gastrointestinal stromal tumors)
 - + Các loại u lành khác : u mỡ, u thần kinh, u mạch máu
- Lymphôm

1. Polyp giả u

Xuất hiện chủ yếu ở đại tràng và là loại polyp thường gặp nhất, chiếm 90% polyp đại tràng. Xuất độ gia tăng theo tuổi tác; nó được tìm thấy ở hơn phân nửa số người trên 60 tuổi.

a/ Polyp tăng sản: hầu hết polyp giả u thuộc về loại này, polyp có kích thước nhỏ (< 5 mm đường kính), bề mặt trơn láng. Polyp tăng sản có thể xuất hiện đơn độc hoặc nhiều cái cùng lúc; hơn phân nửa số trường hợp có vị trí ở vùng đại tràng sigma-trực tràng. Về vi thể, các polyp này chứa nhiều tuyến có cấu trúc giống tuyến bình thường với các tế bào hình dài và tế bào hấp thu. (Hình 29)



Hình 29: Polyp tăng sản có kích thước nhỏ (A); vi thể có cấu trúc tuyến giống bình thường (B)

b/ Polyp thanh thiếu niên : đây là một hamartôm của lớp niêm mạc, có dạng polyp, xuất hiện chủ yếu ở trẻ nhỏ dưới 5 tuổi. Polyp thường thấy ở trực tràng, có kích thước khá lớn (1-3 cm đường kính), thường có cuống, bề mặt láng hoặc có thể hơi bị sung huyết và loét trợt. Về vi thể, polyp cấu tạo bởi mô đệm thấm nhập tế bào viêm, bao quanh các tuyến giãn rộng.

c/ Polyp Peutz-Jeghers : cũng là một hamartôm dạng polyp, xảy ra ở những người bị hội chứng Peutz-Jeghers. Polyp có kích thước lớn và có cuống, xuất hiện đơn độc hoặc nhiều cái cùng lúc, phân bố rải rác dọc ống tiêu hoá. Về vi thể, polyp được cấu tạo bởi một lõi sợi collagen và cơ trơn phân nhánh, bao quanh các tuyến được lót bởi biểu mô ruột có chứa nhiều tế bào hình dài. Polyp Peutz-Jeghers không có tiềm năng ác tính nhưng ở những người bị hội chứng Peutz-Jeghers, có sự gia tăng nguy cơ carcinôm ở tuyến tụy, vú, phổi, buồng trứng và tử cung

2. U tuyến (Adenoma)

U tuyến thường có dạng polyp nên còn được gọi là polyp tuyến (adenomatous polyp). U tuyến xuất hiện chủ yếu ở đại tràng với xuất độ tăng dần theo tuổi tác, từ 20% ở người dưới 40 tuổi, tăng lên đến 50% ở người trên 60 tuổi; giới nam và giới nữ mắc bệnh như nhau (tỉ lệ 1:1).

Tùy theo đặc điểm cấu trúc của thành phần biểu mô, phân biệt 3 loại polyp tuyến:

- U tuyến ống (tubular adenoma): là loại thường gặp nhất, chiếm tỉ lệ 90%
- U tuyến nhánh (villous adenoma): chiếm tỉ lệ 1%
- U tuyến ống – nhánh: hỗn hợp của 2 loại trên, chiếm 5 – 10%

Sự hình thành u tuyến là kết quả hoạt động tăng sản kèm nghịch sản của biểu mô ruột; nghịch sản có thể xảy ra ở mọi mức độ, từ nhẹ đến nặng và có thể tìm thấy cả những ổ carcinôm tại chỗ. Vì vậy, có thể xem u tuyến là 1 tổn thương tiền ung. Nguy cơ hóa ác của u tuyến tùy thuộc vào 3 yếu tố sau:

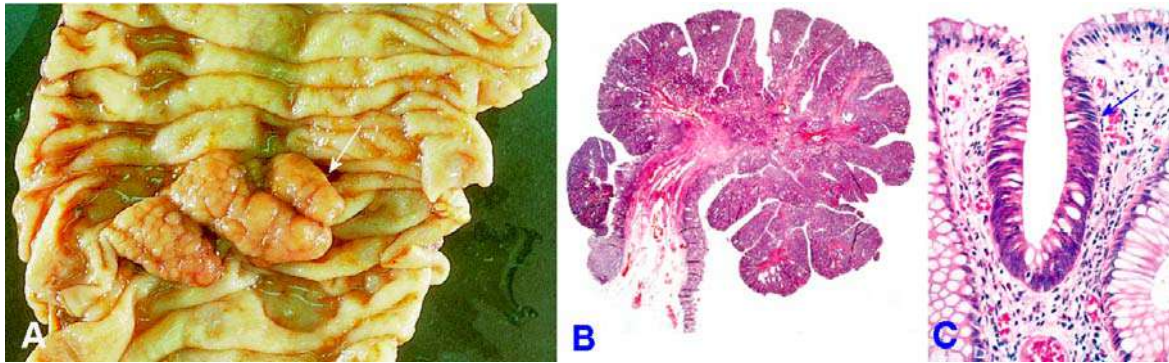
- + Kích thước u tuyến: kích thước càng lớn thì nguy cơ càng tăng
- + Loại u tuyến: u tuyến nhánh có nguy cơ hoá ác cao hơn u tuyến ống
- + Mức độ nghịch sản: nghịch sản càng nặng, nguy cơ càng cao

Như vậy, tổn thương đáng lo ngại nhất chính là các u tuyến nhánh có kích thước lớn hơn 4 cm và có kèm hiện tượng nghịch sản nặng,

Hình thái tổn thương:

a/ U tuyến ống:

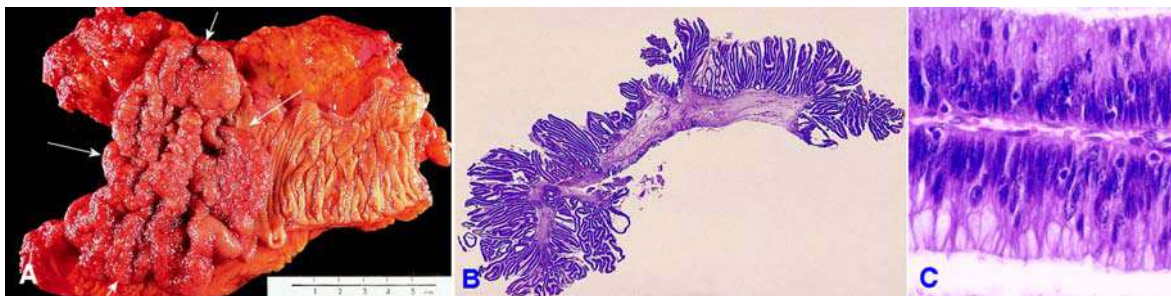
Xuất hiện chủ yếu ở đại tràng, đơn độc hoặc nhiều cái cùng lúc. U tuyến ống thường có kích thước nhỏ (ít khi > 2,5cm) bề mặt tương đối láng và có cuống. Về vi thể, cuống polyp được phủ bởi lớp niêm mạc đại tràng bình thường, bên trong là mô đệm sợi liên kết -mạch máu xuất phát từ lớp dưới niêm mạc. Phần đầu polyp được tạo bởi biểu mô ruột tăng sản và nghịch sản, tạo thành các ống tuyến méo mó sắp xếp chen chúc với nhau, tế bào tuyến có nhân tăng sắc. Cận những vùng nghịch sản nặng, có thể tìm thấy những ổ carcinôm còn ở giai đoạn tại chỗ hoặc đã xâm nhập vào lớp dưới niêm mạc trong cuống polyp. (Hình 30)



Hình 30: U tuyến ống có cuống (A, B), bên cạnh các tuyến tăng sản lành tính, có vùng nghịch sản nhẹ (C) .

b/ U tuyến nhánh:

Xuất hiện chủ yếu ở trực tràng và đại tràng sigma. U tuyến nhánh thường có kích thước lớn (có thể đạt đến 10cm), sần sùi như bông cải và không có cuống. Về vi thể, u tuyến nhánh tạo bởi biểu mô ruột tăng sản và nghịch sản, tạo thành các cấu trúc dạng nhánh giống nhung mao ruột. Tại đây, có thể tìm thấy tổn thương nghịch sản ở mọi mức độ và cả những ổ carcinôm còn trong giai đoạn tại chỗ hoặc đã xâm nhập thẳng vào trong lớp dưới niêm mạc của thành ruột (ví loại này không có cuống như u tuyến ống) (Hình 31)



Hình 31: U tuyến nhánh không cuống (A,B), cạnh các tuyến tăng sản lành tính, có vùng nghịch sản nhẹ (C).

c/ U tuyến ống-nhánh:

Là dạng hỗn hợp của 2 loại trên. U có kích thước thay đổi, có thể có cuống hoặc không có cuống. Về vi thể, u được tạo bởi biểu mô ruột tăng sản và nghịch sản, tạo thành các ống tuyến và các nhánh, với thành phần nhánh chiếm tỉ lệ vào khoảng từ 25-50% .

Liên hệ lâm sàng: U tuyến thường không có biểu hiện triệu chứng, vì vậy cần phải có chương trình tầm soát để phát hiện và cắt bỏ trước khi u chuyển thành ung thư.

3. Bệnh polyp tuyến gia đình (*familial adenomatous polyposis*)

Bệnh ít gặp, di truyền trên kiểu gen trội-nhiễm sắc thể thường. Bệnh biểu hiện với sự xuất hiện ngay từ tuổi thanh thiếu niên hàng trăm polyp tuyến ở đại tràng (đa số thuộc loại u tuyến ống); hầu như chắc chắn sẽ có sự chuyển dạng ác tính của 1 trong các polyp này thành ung thư đại tràng khi bệnh nhân bước vào tuổi trung niên (Hình 32).



Hình 32: Bệnh polyp tuyến gia đình, niêm mạc có vô số polyp

Hội chứng Gardner là một biến thể của bệnh polyp tuyến gia đình nói trên, cũng có kiểu di truyền gen trội-nhiễm sắc thể thường. Bệnh nhân có các polyp tuyến ở đại tràng đi kèm với u xương nhiều nơi (xương sọ, xương đùi, xương cánh tay...). Hội chứng Turcot là một biến thể khác với sự xuất hiện của các polyp tuyến đại tràng đi kèm với u thần kinh trung ương; bệnh cũng được di truyền theo gen trội-nhiễm sắc thể thường. Các bệnh nhân mắc phải 2 hội chứng trên đều có nguy cơ bị ung thư đại tràng do sự chuyển dạng ác tính của 1 trong các polyp tuyến đại tràng.

4. Carcinôm tuyến đại-trực tràng

98% các ung thư đại trực tràng thuộc về loại carcinôm tuyến, u carcinoid chỉ chiếm 2%; vì vậy khi nói đến ung thư đại trực tràng thì có thể nghĩ ngay đến loại carcinôm này.

Dịch tễ học: Đa số bệnh nhân là những người lớn tuổi, trong khoảng từ 60 -70 tuổi; chỉ có 20% trường hợp xuất hiện trước 50 tuổi. Nam bị nhiều hơn nữ (tỷ lệ 5:4). Nguyên nhân gây bệnh chưa được biết rõ nhưng những yếu tố sau đây được cho là làm tăng nguy cơ mắc bệnh:

- Tổn thương có trước tại ruột:
 - + U tuyến: là tổn thương tiền ung của carcinôm tuyến đại-trực tràng, nhất là những u tuyến có kích thước lớn và có dạng nhánh.
 - + bệnh polyp tuyến gia đình, hội chứng Garner, hội chứng Turcot
 - + bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng
- Yếu tố môi trường: chế độ ăn nhiều thịt mỡ nhưng lại ít rau quả và chất xơ có thể tạo thuận lợi cho sự phát sinh ung thư.

Hình thái tổn thương: (Hình 33)

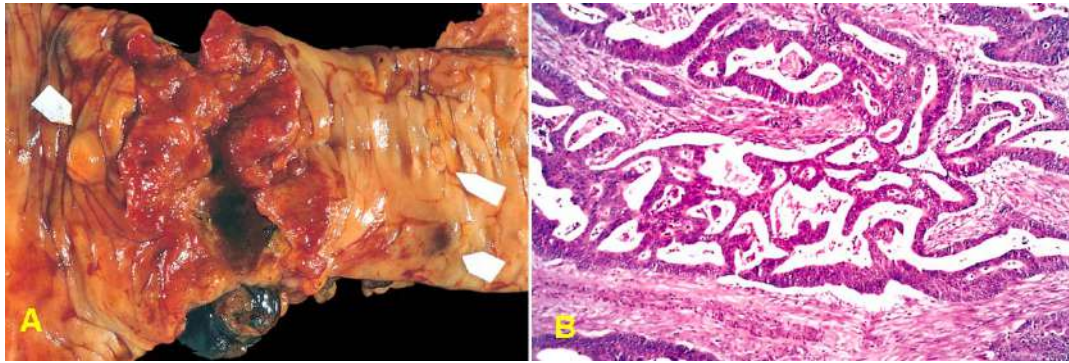
- **Đại thể:** vị trí của ung thư được phân bố như sau:
 - + Manh tràng và đại tràng lên : chiếm 38% các trường hợp
 - + Đại tràng ngang: 18%
 - + Đại tràng xuống: 8%
 - + Đại tràng sigma và trực tràng 36%

Tổn thương ở đại tràng phải thường có dạng chồi sùi hoặc giống polyp, nhô vào trong lòng ruột; tổn thương ở đại tràng trái thường có dạng loét và thâm nhiễm, lan vòng theo chu vi của ruột. Ở cả 2 dạng trên, khi ung thư tiến triển sẽ xâm nhập qua tất cả các lớp của thành ruột, làm dầy cứng thành ruột, nhả nhúm thanh mạc và chít hẹp lòng ruột.

- **Vi thể:** Tùy theo mức độ biệt hóa, các tế bào ung thư có thể tạo thành những cấu trúc tuyến có lòng ống rõ rệt hoặc chỉ tập hợp thành các đám đặc; sự xâm nhập của tế bào ung thư thường kích thích một phản ứng tăng sinh sợi rất mạnh.

Liên hệ lâm sàng: Ung thư đại-trực tràng thường diễn tiến âm thầm trong nhiều năm nên khi phát hiện thì đã ở vào giai đoạn muộn; ung thư ở đại tràng trái có thể được phát hiện sớm hơn nhờ vào các triệu chứng như đau vùng hố chậu trái, tiêu đờm khiến bệnh nhân phải đi nội soi. Ở giai đoạn muộn, ung thư đại-trực tràng thường xâm nhập các cấu trúc lân cận, di căn

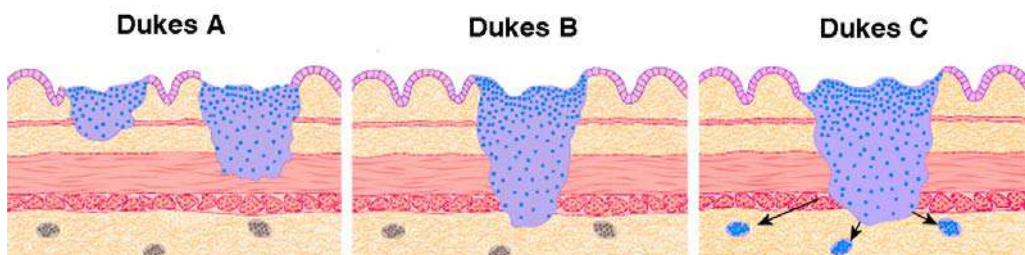
vào xoang phúc mạc, di căn theo mạch bạch huyết đến các hạch vùng hoặc di căn xa theo đường máu đến gan, phổi và xương.



Hình 33: Carcinôm tuyến đại tràng xuống, dạng sùi loét; các mũi tên chỉ vị trí các polyp (A); vi thể của carcinôm tuyến biệt hoá cao, xâm nhập lớp cơ (B)

Để đánh giá tiên lượng của bệnh nhân, có thể tiến hành xếp giai đoạn bệnh theo bảng phân loại của Dukes (Hình 34).

- + Giai đoạn A: ung thư chưa xâm nhập qua lớp cơ.
- + Giai đoạn B: ung thư đã xâm nhập qua lớp cơ, chưa di căn hạch
- + Giai đoạn C: ung thư xâm nhập hết thành ruột kèm di căn hạch
- + Giai đoạn D: Đã có di căn xa



Hình 34: Giai đoạn lâm sàng theo Dukes

Nếu như sau phẫu thuật, trên 90% bệnh nhân ở giai đoạn A có khả năng sống thêm 5 năm thì tỉ lệ này giảm xuống còn 55-70%, 20-40% và dưới 10% đối với bệnh nhân ở giai đoạn B, C và D.

RUỘT THỪA

1. Viêm ruột thừa cấp

* *Dịch tế học*: Thường gặp ở tuổi thanh niên; nam bị nhiều hơn nữ (tỉ lệ 1,5:1).

* *Bệnh sinh*: đa số các trường hợp viêm ruột thừa có liên quan với tình trạng tắc nghẽn lòng ruột do cục phân, búi giun.

Hình thái tổn thương: (Hình 35)

- Đại thể:

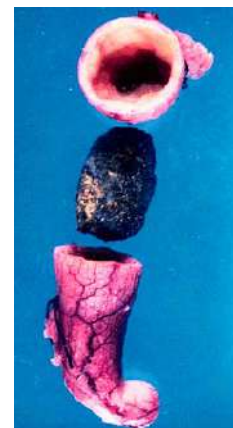
Giai đoạn sớm: ruột thừa căng to, thanh mạc sung huyết, có phủ giả mạc.

Giai đoạn muộn: viêm mủ ruột thừa, ruột thừa có thể bị loét thủng gây viêm phúc mạc.

- Vi thể

Giai đoạn sớm: thấm nhập BCĐNTT trong lớp niêm mạc, lớp dưới niêm mạc và lớp cơ. Mạch máu dưới thanh mạc sung huyết, ứ đầy hồng cầu.

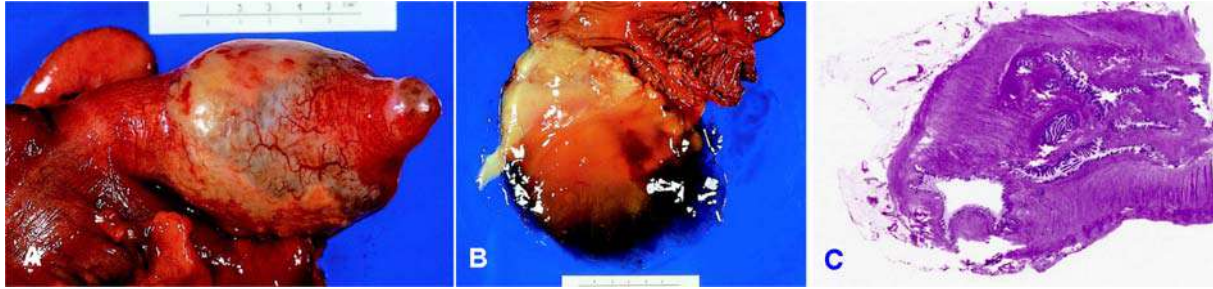
Giai đoạn muộn: niêm mạc bị loét, lòng ruột có dịch xuất mủ, có ổ áp-xe và hoại tử trong thành ruột, trên bề mặt thanh mạc có dịch xuất tơ huyết.



H.35: Ruột thừa viêm sung huyết, có giả mạc. Trong lòng ruột thừa có cục phân to.

2. U ruột thừa

U ruột thừa nói chung hiếm gặp, thường được phát hiện tình cờ trong khi mổ cắt ruột thừa. Các loại u ruột thừa có thể gặp gồm có u tuyến nhầy, carcinôm tuyến (đều có dạng u nhầy trên đại thể) (Hình 36), u carcinoid và limphôm



Hình 36 : Ruột thừa dân rộng do u tuyến nhầy (A), chất nhầy chảy ra khi xẻ ruột thừa (B), cấu tạo vi thể các tuyến tiết nhầy (C).

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Một bệnh nhân nam 60 tuổi đột ngột nôn ói ra rất nhiều máu đỏ tươi; bệnh nhân có HbsAg dương tính và trước đây không có những đợt ói máu như vậy. Tình trạng ói máu này nhiều khả năng nhất là do bệnh lý thực quản sau:

- A/ Trướng nở tĩnh mạch thực quản B/ Thực quản Barrett C/ Viêm thực quản trào ngược
D/ Viêm thực quản do nấm E/ Carcinôm tế bào gai

2. Viêm dạ dày mạn tính thường kèm theo:

- A/ Teo niêm mạc tuyến B/ Nghịch sản biểu mô tuyến C/ Nhiễm H.pylori
D/ A & B đúng E/ A, B, C đúng

3. Ổ loét dạ dày tá tràng:

- A/ có 4 lớp B/ lớp dưới cùng có hiện tượng xơ hóa
C/ lớp trên cùng có nhiều BC đa nhân trung tính
D/ A và B đúng E/ A,B,C đúng

4. Carcinôm dạ dày tiến triển kiểu ruột có hình ảnh mô học:

- A/ Các tế bào ác tính xếp dạng tuyến nằm ở lớp niêm mạc
B/ Các tế bào ác tính xếp dạng tuyến nằm ở lớp cơ
C/ Các tế bào ác tính có hình nhẫn nằm ở lớp niêm mạc
D/ Các tế bào ác tính có hình nhẫn nằm ở lớp cơ
E/ tất cả sai

5. Tính chất nào sau đây gặp trong ổ loét ung thư của dạ dày :

- A/ Ổ loét thường chỉ ở tâm vị B/ Đáy ổ loét có nhiều BC ái toan
C/ Bờ ổ loét gồ cao D/A và C đúng
E/ A, B, C đúng

6. Polyp nào sau đây có khả năng hóa ác nhiều nhất:

- A/ Polyp do viêm đại tràng B/ Polyp tăng sản
C/ Polyp thanh thiếu niên D/ Polyp Peutz-Jeghers E/ Polyp u tuyến nhánh

7. **KHÔNG** liên quan đến yếu tố nguy cơ của carcinôm tuyến đại tràng:

- A/ Viêm loét đại tràng mạn tính
B/ U tuyến nhánh kích thước lớn
C/ Bệnh đa polyp tuyến gia đình
D/ Dùng thuốc kháng viêm không corticoid
E/ Chế độ ăn nhiều thịt mỡ và ít xơ

8. Một phụ nữ trung niên, đột ngột lên cơn đau bụng dữ dội, đi kèm với tiêu phân lỏng lẫn máu. Bệnh nhân có tiền căn cao huyết áp và xơ vữa động mạch. Cơn đau bụng cấp này có nhiều khả năng nhất là do:

- A/ Viêm ruột hoại tử do Clostridium perfringens B/ Nhồi máu ruột
C/ Lao hồi – manh tràng D/ Lồng ruột E/ Trĩ

BỆNH LÝ GAN

Mục tiêu:

1. Nêu tên và một số đặc điểm chính của các loại virút viêm gan.
2. Nêu đặc điểm lâm sàng - giải phẫu bệnh của 5 thể bệnh viêm gan siêu vi.
3. Mô tả các dạng tổn thương gan do rượu.
4. Mô tả hình thái tổn thương gan do ứ mật
5. Nêu cơ chế bệnh sinh của xơ gan.
6. Kể tên các loại u lành và ác thường gặp ở gan.

MỞ ĐẦU:

Ở người lớn, gan nằm ở vùng hạ sườn phải trong khoang bụng, nặng khoảng 1,2 - 1,5kg; gồm 2 thùy, thùy phải lớn hơn thùy trái.



Hình 1: hệ thống đường mật và mạch máu ở gan

Gan nhận máu từ 2 nguồn :

- Máu động mạch từ động mạch gan phải và trái, là nhánh của động mạch chủ.
- Máu tĩnh mạch từ tĩnh mạch cửa, dẫn máu từ ống tiêu hóa (dạ dày - trực tràng) và lách.

Máu rời khỏi gan qua tĩnh mạch trên gan, đổ vào tĩnh mạch chủ dưới. Mật tạo ở gan và được dẫn vào ống gan phải và ống gan trái; 2 ống này nhập lại thành ống mật chung đổ vào túi mật, nơi dự trữ và cô đặc mật, cuối cùng mật được đổ vào ống mật chủ khi có hoạt động tiêu hoá (Hình 1).

Khoảng cửa chứa nhánh của ống mật, động mạch gan, tĩnh mạch cửa, tạo thành bộ ba ở khoảng cửa và được nâng đỡ bởi mô liên kết giàu collagen.

Đơn vị của gan, theo quan điểm cấu trúc là các tiểu thùy gan (lobule); hoặc theo quan điểm cấu trúc-chức năng là các túi tuyến (acini)

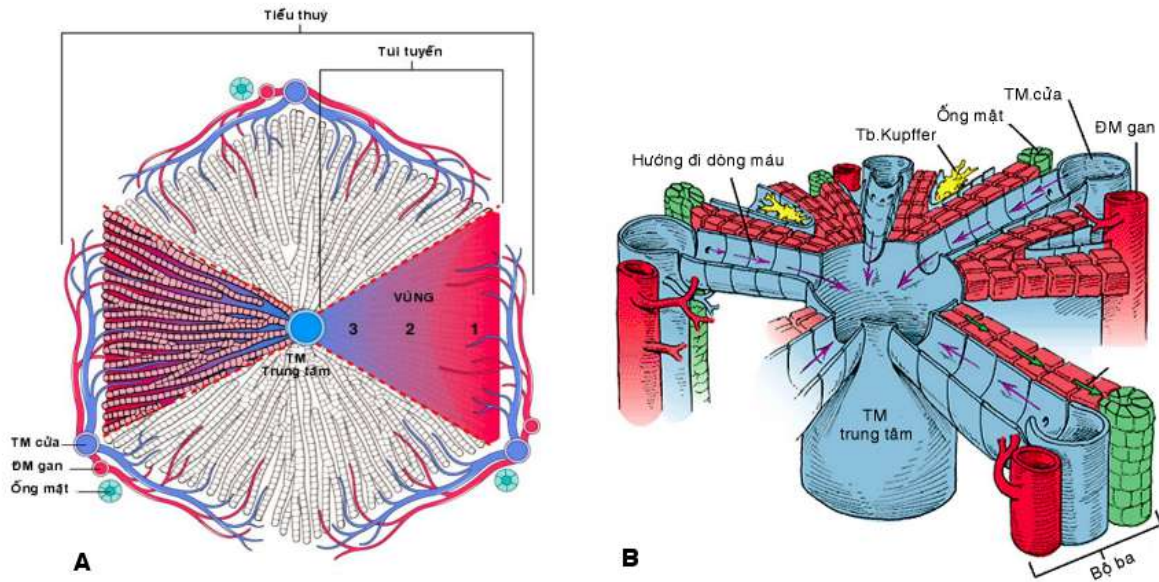
- Tiểu thùy : trung tâm là tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, ngoại vi được giới hạn bởi đường nối giữa các khoảng cửa.

- Túi tuyến : trung tâm là bộ 3 khoảng cửa, ngoại vi giới hạn bởi tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy. (Hình 2)

So với đơn vị tiểu thùy, đơn vị túi tuyến giải thích tốt hơn các rối loạn sinh lý bệnh trong bệnh gan; thí dụ vùng tế bào gan ở vùng 3 (trung tâm tiểu thùy) là vùng nhạy cảm nhất với tình trạng thiếu oxy do các rối loạn tuần hoàn như trụy tim mạch.

Nằm tại vị trí giao lộ giữa đường tiêu hoá và phần còn lại của cơ thể; gan có nhiệm vụ duy trì sự cân bằng chuyển hoá cho cơ thể bằng nhiều hoạt động khác nhau như chế biến các acid amin, đường, lipid và vitamin; tổng hợp các protein huyết tương; khử độc và bài xuất vào mật các chất cặn bã nội sinh và chất độc ngoại sinh. Do vậy, gan dễ bị thương tổn bởi hàng loạt tác

nhân khác nhau như các chất độc, dược phẩm, sản phẩm chuyển hoá, vi sinh vật, rối loạn tuần hoàn. Các tổn thương này có thể nguyên phát tại gan, hoặc thứ phát do các bệnh lý ngoài gan như suy tim mất bù, tiểu đường, nhiễm khuẩn ngoài gan. Nhờ có khả năng dự trữ rất lớn, hoạt động tái tạo tế bào gan luôn xảy ra sau mọi tổn thương, ngoại trừ các trường hợp tổn thương quá nặng; tuy nhiên hoạt động tái tạo chỉ hữu hiệu khi khung liên kết mạch máu của mô gan còn nguyên vẹn. Ở một người khoẻ mạnh, có thể cắt bỏ 60% gan mà vẫn không gây ra suy chức năng gan và chỉ sau 4-6 tuần, khối lượng gan lại được phục hồi như cũ nhờ hoạt động tăng sản bù trừ.



Hình 2 : Đơn vị tiểu thùy và đơn vị túi tuyến (A), Mô hình 3 chiều của tiểu thùy gan (B)

Bệnh lý gan rất đa dạng và phong phú; nhưng tại Việt nam, viêm gan siêu vi mãn tính và viêm gan do rượu vẫn là 2 loại bệnh lý thường gặp nhất, đi kèm với chúng là tổn thương xơ gan và ung thư gan

I. VIÊM GAN SIÊU VI

Viêm gan có thể xảy ra trong các bệnh nhiễm khuẩn virút toàn thân như bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do virút Epstein-Barr, bệnh nhiễm Cytomegalovirus, bệnh sốt vàng do Arbovirus B. Ở trẻ em và người suy giảm miễn dịch, viêm gan còn có thể xảy ra trong bệnh sởi, bệnh nhiễm Adenovirus, virút Herpes và Enterovirus. Mặc dù viêm gan có thể do nhiều loại virút khác nhau gây ra, nhưng thuật ngữ viêm gan siêu vi hầu như chỉ dành riêng cho viêm gan gây ra bởi 1 nhóm nhỏ các virút có ái tính đặc biệt với tế bào gan là virút viêm gan A, virút viêm gan B, virút viêm gan C, virút viêm gan D, virút viêm gan E.

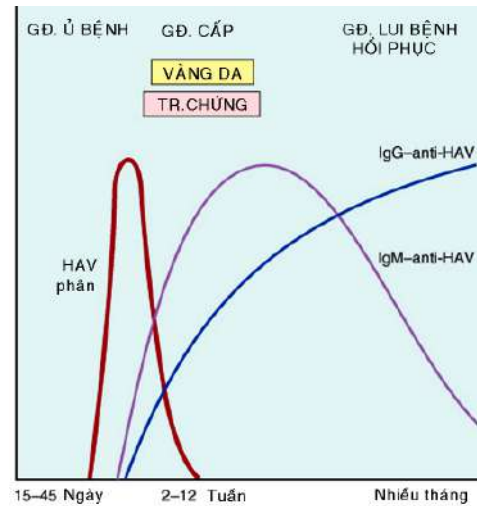
Đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh của các viêm gan siêu vi tương đối giống nhau, do đó cần có các xét nghiệm huyết thanh học để phân biệt giữa các loại virus gây viêm gan và để đánh giá diễn tiến bệnh. Hình thái tổn thương chung của viêm gan siêu vi sẽ được trình bày sau phần giới thiệu ngắn về từng loại virút.

A. Các loại virút viêm gan

1/ Virút viêm gan A (HAV- Hepatitis A virus):

HAV là virút chứa chuỗi ARN đơn, thuộc họ picornavirus. HAV không gây ra viêm gan mãn tính cũng như tình trạng người lành mang mầm bệnh (carrier state). Viêm gan A (Hepatitis A) là một bệnh có diễn tiến lành tính, tự giới hạn, bệnh cảnh lâm sàng thường nhẹ hoặc không có triệu chứng; tỉ lệ tử vong do HAV rất thấp, chỉ vào khoảng 0,1%. HAV lây truyền qua đường

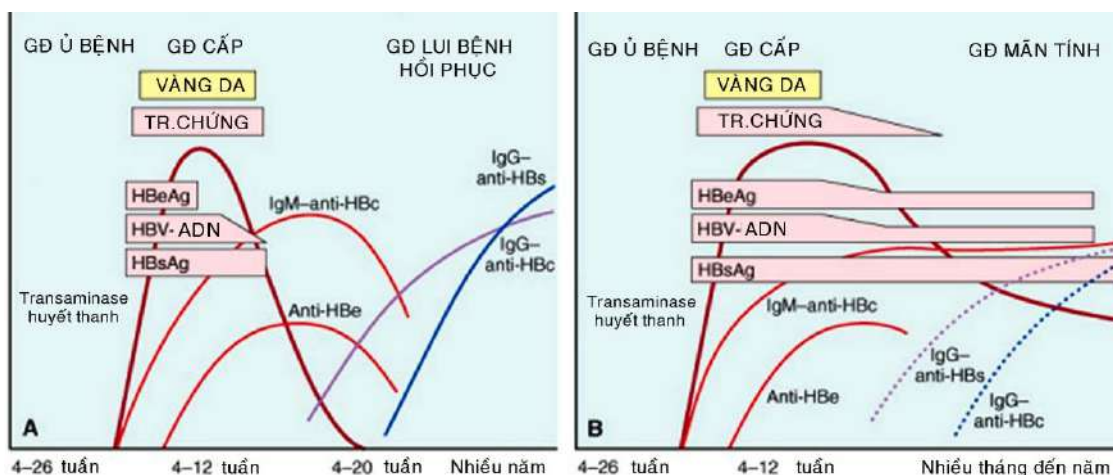
phân-miệng (fecal-oral route), những đợt bùng dịch lớn có thể do thức ăn và nước uống bị nhiễm virút từ phân người bệnh. Thời gian ủ bệnh khá ngắn, từ 2 đến 6 tuần; HAV có trong phân bệnh nhân 1-2 tuần trước khi bệnh khởi phát và tiếp tục tồn tại 1 tuần sau đó; biến mất khi chuẩn độ IgM kháng HAV tăng lên. Chẩn đoán xác định khi tìm thấy IgM kháng HAV, bằng chứng của tình trạng nhiễm virút cấp tính. Đáp ứng IgM bắt đầu sụt giảm sau vài tháng nhưng IgG kháng HAV sẽ xuất hiện, tồn tại nhiều năm hoặc suốt đời, bảo vệ cơ thể khỏi bị tái nhiễm HAV. HAV gây tổn thương tế bào gan bởi tác động gây độc trực tiếp lên tế bào (Hình 3).



H. 3 : Sự thay đổi chuẩn độ kháng thể trong viêm gan A

2/ Virút viêm gan B (HBV-Hepatitis B virus):

HBV là virút chứa chuỗi ADN kép, thuộc họ hepadnavirus. HBV có thể gây ra viêm gan cấp tính, viêm gan mãn tính tiến triển đến xơ gan và viêm gan tối cấp với tình trạng hoại tử gan toàn bộ. HBV lây truyền chủ yếu qua đường máu và các dịch cơ thể, nhưng virút cũng có mặt trong tinh dịch, nước bọt, nước mắt, sữa; do đó việc truyền máu, lọc máu ngoài thận, chích ma tuý, đồng tính luyến ái, giao hợp, sanh đẻ, đều có nguy cơ lây nhiễm HBV. Sau thời gian ủ bệnh khá dài từ 4-26 tuần, bệnh nhân có các triệu chứng của viêm gan cấp tính như sốt, vàng da trong nhiều tuần đến nhiều tháng; đa số sẽ đi vào thời kỳ lui bệnh với sự biến mất của virút; số khác trở thành người lành mang mầm bệnh, viêm gan mãn tính có hoặc không tiến triển thành xơ gan. Chẩn đoán xác định khi tìm thấy kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg), HBsAg xuất hiện trước khi có triệu chứng lâm sàng của viêm gan, tăng đến cực đại rồi giảm dần và biến mất sau 3-6 tháng. Sự hiện diện kháng nguyên e của HBV (HBeAg) và ADN của HBV trong huyết thanh bệnh nhân chứng tỏ HBV đang hoạt động sinh sản. Kháng thể IgM kháng HBc xuất hiện ngay trước khi có triệu chứng của viêm gan, tồn tại nhiều tháng và sau đó được thay bằng IgG kháng HBc. Kháng thể kháng HBe chỉ xuất hiện sau khi kháng nguyên HBeAg biến mất, chứng tỏ bệnh đang lui dần. Kháng thể IgG kháng HBs chỉ xuất hiện khi đã qua giai đoạn viêm cấp tính và HBsAg đã biến mất; kháng thể này có thể tồn tại suốt đời, bảo vệ cơ thể khỏi tái nhiễm HBV. Trái lại, nếu kháng nguyên HbsAg và HBeAg vẫn tiếp tục tồn tại thì coi như viêm gan B đã chuyển sang mãn tính với tổn thương gan tiếp tục tiến triển. Tình trạng người lành mang mầm bệnh được xác định khi có sự hiện diện của HBsAg trên 6 tháng. (Hình 4)

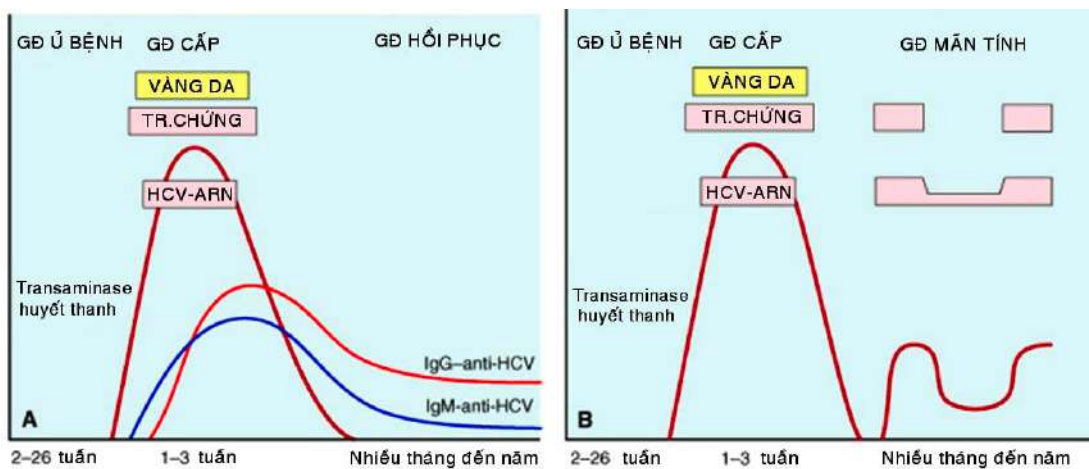


H. 4 : Sự thay đổi chuẩn độ kháng thể trong viêm gan B cấp (A) và mãn (B).

Virus gây tổn thương tế bào gan không do tác động gây độc trực tiếp, nhưng bằng cách trình diện các kháng nguyên HBsAg lên bề mặt tế bào gan, qua đó kích hoạt đáp ứng miễn dịch của cơ thể dẫn đến phá hủy tế bào gan bị nhiễm virút. Nếu hệ miễn dịch của cơ thể bị suy yếu hoặc có sự dung nạp kháng nguyên, virút có thể sống trong tế bào gan mà không gây tổn thương, bệnh nhân trở thành người lành mang mầm bệnh. Để phòng ngừa viêm gan B, cần tiến hành chích ngừa.

3/ Virút viêm gan C (HCV-Hepatitis C virus):

HCV là virút chứa chuỗi ARN đơn, thuộc họ Flaviviridae. HCV lây truyền qua đường máu, do đó nguy cơ lây nhiễm cũng tương tự HBV.. Viêm gan C có thời gian ủ bệnh tương đối ngắn, từ 2 - 26 tuần. ARN của HCV được tìm thấy trong máu trong khoảng 1-3 tuần, trùng hợp với giai đoạn transaminase huyết thanh tăng cao. Viêm gan C cấp tính thường diễn tiến nhẹ nhàng, ít triệu chứng và trong huyết thanh có kháng thể kháng HCV. Tuy nhiên, 50% trường hợp nhiễm HCV sẽ trở thành viêm gan mãn tính, phân nửa số này tiến triển dần đến xơ gan sau 5-20 năm; ở các bệnh nhân này, luôn tìm thấy ARN của HCV trong máu. Điều đáng buồn là đến nay vẫn chưa có vắc xin phòng ngừa viêm gan C (Hình 5).



H. 5 : Sự thay đổi chuẩn độ kháng thể trong viêm gan C cấp (A) và mãn (B).

4/ Virút viêm gan D (HDV- Hepatitis D virus):

HDV là 1 virút khiếm khuyết chứa chuỗi ARN đơn, lây truyền qua đường máu nhưng phải có mặt HBV. Thời gian ủ bệnh ngắn từ 4-7 tuần; nhiễm HDV cùng lúc với HBV có thể gây ra viêm gan từ thể nhẹ đến thể rất nặng; nhiễm HDV trên người đã có sẵn HBV sẽ làm tình trạng viêm gan B nặng nề hơn, mau chuyển sang thể mãn tính hơn. Xét nghiệm huyết thanh học cho thấy ARN của HDV và kháng nguyên HDVAg xuất hiện ngay trước khi có biểu hiện triệu chứng. Sự hiện diện của kháng thể IgM kháng HDV là bằng chứng đã có nhiễm HDV gần đây.

5/ Virút viêm gan E (HEV- Hepatitis E virus)

HEV là virus chứa chuỗi ARN đơn, lây nhiễm qua đường tiêu hoá và có thể phát triển thành dịch. HEV gây ra viêm gan cấp, thời gian ủ bệnh từ 2-8 tuần, diễn tiến bệnh thường lành tính, khỏi sau 2-4 tuần. HEV không gây ra viêm gan mãn tính cũng như tình trạng người lành mang mầm bệnh (carrier state). Xét nghiệm huyết thanh học cho thấy kháng thể IgM kháng HEV xuất hiện cùng lúc với các triệu chứng lâm sàng của viêm gan.

Bảng tóm tắt các đặc điểm chính của virút viêm gan					
	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
<i>Cấu tạo di truyền</i>	ARN đơn	ADN kép	ARN đơn	ARN đơn	ARN đơn
<i>Lây truyền</i>	phân-miệng	máu	máu	máu	tiêu hoá
<i>GD ủ bệnh</i>	2-6 tuần	4-26 tuần	2-26 tuần	4-7 tuần	2-8 tuần
<i>Ng.lành mang virút</i>	Không	Có	Có	Có	Không
<i>Viêm gan mãn</i>	Không	Có	Có	Có	Không
<i>Ung thư gan</i>	Không	Có	Có	Không	Không rõ

B. Đặc điểm lâm sàng - giải phẫu bệnh của viêm gan siêu vi:

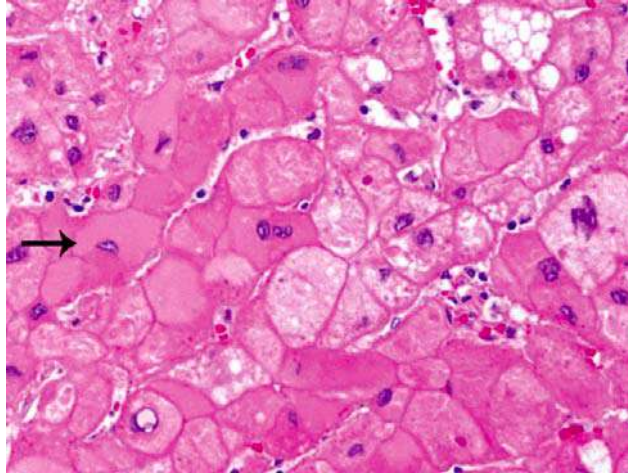
Sau khi nhiễm virút viêm gan, có thể gặp các thể bệnh sau:

- Tình trạng người lành mang bệnh:
- Viêm gan không triệu chứng, chỉ có bằng chứng huyết thanh học
- Viêm gan siêu vi cấp tính, có hoặc không có triệu chứng vàng da
- Viêm gan siêu vi mãn tính: có hoặc không có tiến triển thành xơ gan
- Viêm gan siêu vi tối cấp, tử hoại tử tiểu thùy đến hoại tử gan toàn bộ

1. Tình trạng người lành mang bệnh:

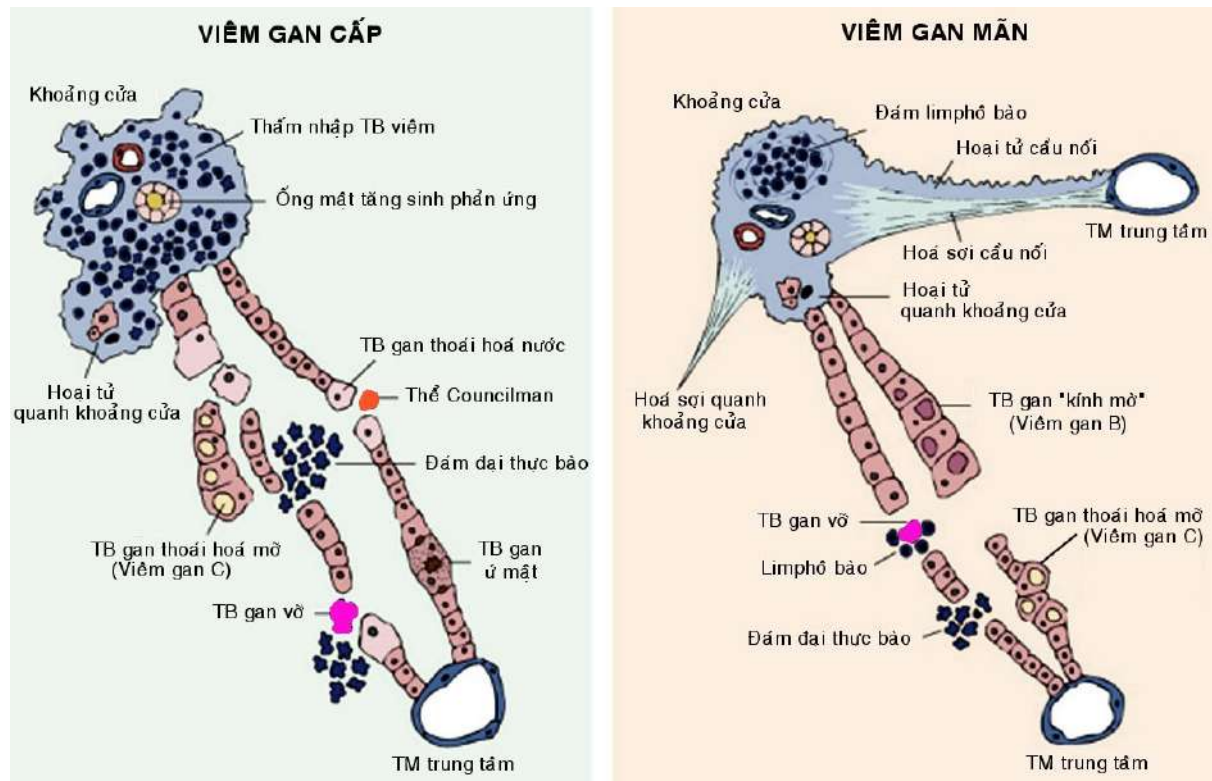
Là tình trạng người mang virút nhưng không có biểu hiện triệu chứng, vì vậy trở thành một nguồn lây trong cộng đồng. Tình trạng này rất thường gặp đối với HBV và HCV, nhưng không có đối với HAV và HEV.

Hình thái tổn thương: Ở người lành mang HBV, mẫu sinh thiết gan có vẻ bình thường; có thể tìm thấy 1 số đám tế bào gan có bào tương dạng hạt mịn, ái toan, gọi tế bào gan dạng "kính mờ" (do chứa quá nhiều HBsAg trong bào tương) (Hình 6).



Hình 6: Tế bào gan dạng "kính mờ"

2. Viêm gan siêu vi không triệu chứng, thường được phát hiện tình cờ do thử máu thấy transaminase tăng cao, kiểm tra bằng các xét nghiệm thì thấy có kháng thể kháng virút viêm gan.



Hình 7: Sự khác biệt giữa viêm gan siêu vi cấp và viêm gan siêu vi mãn tính

3. Viêm gan siêu vi cấp tính:

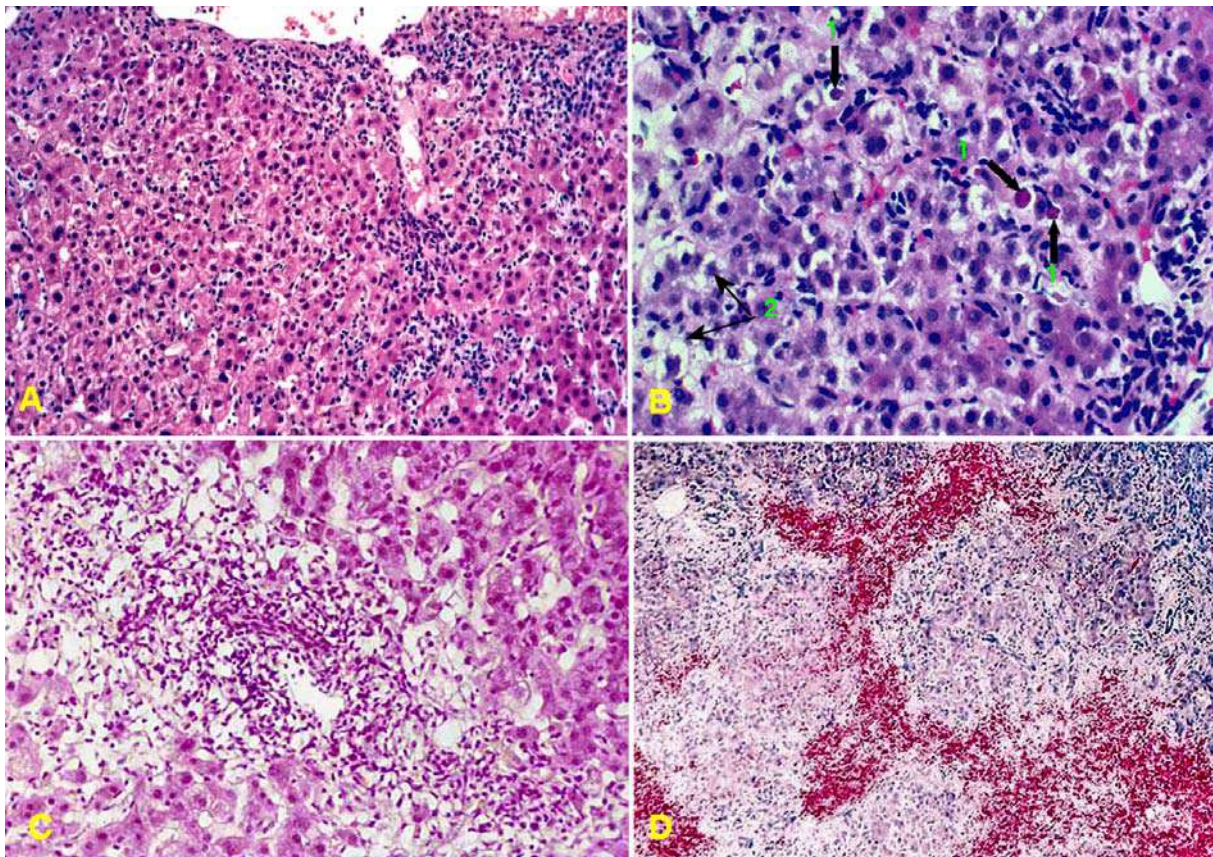
Bất kỳ virút viêm gan nào cũng có thể gây ra viêm gan siêu vi cấp tính, diễn tiến qua 4 giai đoạn:

- Giai đoạn ủ bệnh: khác nhau tùy loại virút viêm gan

- Giai đoạn tiền vàng da (preicteric phase): bệnh nhân có các triệu chứng cơ năng không đặc hiệu như cảm giác khó ở, mệt mỏi, ăn kém ngon, sốt nhẹ, đau nhức khắp người...
- Giai đoạn vàng da: các triệu chứng cơ năng trên bắt đầu biến mất, bệnh nhân thấy khỏe hơn nhưng lại thấy xuất hiện vàng da vàng mắt, nước tiểu xậm màu do bilirubin trực tiếp trong máu tăng cao, phân có thể hơi lạt màu do ứ mật. Giai đoạn này có thể kéo dài vài tuần đến vài tháng.
- Giai đoạn hồi phục: vàng da và các triệu chứng khác giảm dần.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** gan hơi lớn
- **Vi thể** có thể thấy các hình ảnh tổn thương sau: (Hình 8)
 - + Tế bào gan bị thoái hoá nước phồng to, bào tương nhạt màu.
 - + Tế bào gan ứ mật, chứa sắc tố mật trong bào tương, do các tiểu quản mật bị tắc
 - + Tế bào gan hoại tử rải rác trong tiểu thùy, dưới 2 hình thức:
 - Tế bào gan vỡ màng tế bào, tan mất, để lại một khuyết trống thu hút các đại thực bào đến tập trung thành đám.
 - Tế bào gan hoại tử co lại thành 1 thể cầu đậm đặc ái toan (thể Councilman)
- Nếu có nhiều tế bào gan hoại tử, chúng có thể kết thành đám tạo ra hình ảnh hoại tử cầu nối (bridging necrosis) cửa- cửa, trung tâm-trung tâm, cửa-trung tâm.
- + Mất hình ảnh các bè gan hướng tâm trong tiểu thùy, gọi là rối loạn cấu trúc tiểu thùy (lobular disarray), do tình trạng phồng to của tế bào gan gây chèn ép các mao mạch dạng xoang.
- + Tế bào Kupffer phì đại và tăng sinh, bào tương chứa đầy lipofuscine do hoạt động tiêu huỷ các mảnh vụn tế bào chết.
- + Khoảng cửa thẩm nhập các tế bào viêm đủ loại; các tế bào viêm có thể tràn vào nhu mô gan lân cận, gây hoại tử các tế bào gan quanh khoảng cửa.
- + Biểu mô ống mật tăng sinh phản ứng, tạo ra các ống mật với cấu trúc còn thô sơ.



Hình 8: Viêm gan siêu vi cấp: rối loạn cấu trúc tiểu thùy (A); Thể Councilman (1) và các tế bào gan thoái hoá nước phồng to (2), bào tương nhạt màu (B); thẩm nhập tế bào viêm trong khoảng cửa (C); Hoại tử cầu nối cửa - cửa (D)

4. Viêm gan siêu vi mãn tính:

Được xem là viêm gan siêu vi mãn tính khi có bằng chứng về lâm sàng, huyết thanh học và mô bệnh học của một viêm gan kéo dài hơn 6 tháng. Khả năng chuyển sang viêm gan mãn tính khác nhau tùy theo loại virút viêm gan:

- Đối với HAV: không chuyển sang viêm gan mãn.
- HBV: 90% trẻ sơ sinh và 5% người lớn nhiễm HBV bị viêm gan mãn, 1/4 trong số này sẽ tiến triển thành xơ gan
- HCV: 50% chuyển sang viêm gan mãn, phân nửa số này tiến triển thành xơ gan.
- HDV: viêm gan mãn nặng thường xuất hiện ở người đã có nhiễm HBV mà nay bị nhiễm thêm HDV.
- HEV: không chuyển sang viêm gan mãn.

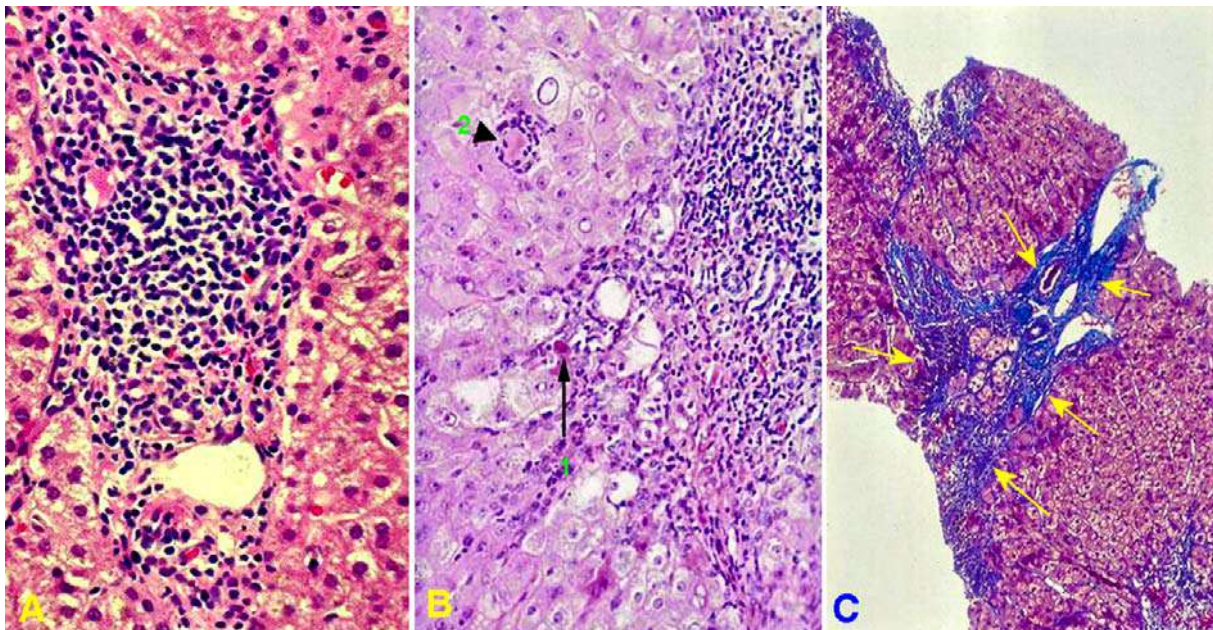
Viêm gan mãn tính do HBV và HCV có khả năng phát triển thành carcinôm tế bào gan.

Về mặt hình thái, viêm gan siêu vi mãn tính thường được phân biệt thành 2 thể với tiên lượng khác nhau, viêm gan mãn tấn công và viêm gan mãn tồn tại. Tuy nhiên, diễn tiến và tiên lượng của bệnh thực ra không phụ thuộc vào hình thái tổn thương mà là vào loại virút viêm gan đã bị nhiễm.

Triệu chứng lâm sàng của viêm gan mãn rất đa dạng, bệnh nhân có thể không có triệu chứng gì khác ngoài việc thử máu có transaminase tăng cao; hoặc có triệu chứng mệt mỏi, khó ở, ăn kém ngon. Thăm khám có thể thấy gan lách hơi to, đỏ lòng bàn tay, sao mạch (spider angioma).

Hình thái tổn thương:

Trong viêm gan mãn tồn tại (chronic persistent hepatitis), hiện tượng thấm nhập tế bào viêm chỉ giới hạn trong khoảng cửa, gồm các limphô bào, đại thực bào và tương bào; cấu trúc tiểu thùy gan còn được bảo tồn. Dạng này không tiến triển thành xơ gan tuy bệnh nhân vẫn còn mang mầm bệnh kéo dài (Hình 9).



Hình 9: Viêm gan mãn thể tồn tại, tế bào viêm giới hạn trong khoảng cửa (A); Thể tấn công, tế bào viêm thấm nhập vào tiểu thùy, gây hoại tử mối gặm (1), hoại tử đốm (2) (B); Hoá sợi cầu nối (màu xanh) sau hoại tử cầu nối (C).

Trong viêm gan mãn tấn công, các tế bào viêm tràn ra khỏi khoảng cửa, thấm nhập vào tiểu thùy gan, gây hoại tử lần lượt các tế bào gan ngoài rìa, khiến cho đường biên giữa nhu mô gan và khoảng cửa trở nên nham nhở, không đều; vì vậy kiểu hoại tử này có tên là hoại tử mối gặm (piecemeal necrosis), hay còn gọi là hoại tử biên (interface necrosis), và được xem là dấu chỉ cho biết tình trạng bệnh đang tiến triển. Ngoài ra, có thể thấy hoại tử các tế bào gan rải rác trong tiểu thùy (hoại tử đốm). Nhiều tế bào gan hoại tử sẽ hình thành các hoại tử cầu nối cửa-

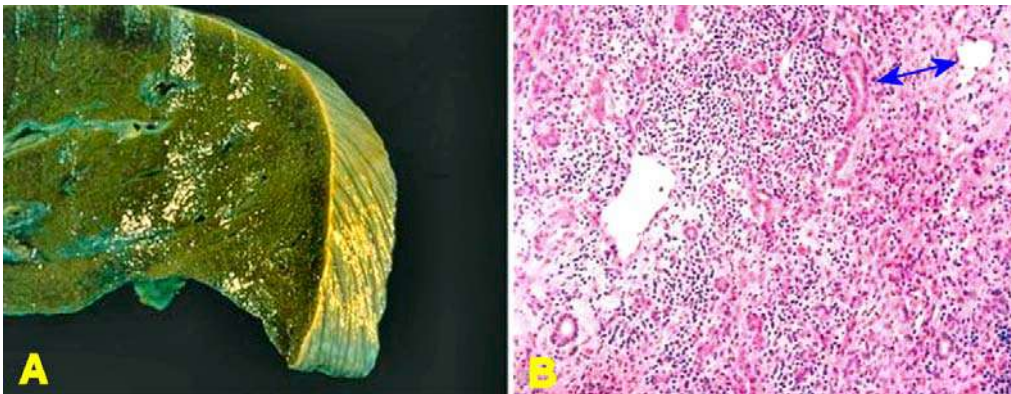
cửa, trung tâm-trung tâm, cửa-trung tâm; các vùng hoại tử này sẽ hoá sợi, kết hợp với hoạt động tái tạo của tế bào gan, dẫn đến xơ gan. (Hình 9)

Trong viêm gan C mãn, có thêm hình ảnh các đám limphô bào tập trung tại khoảng cửa, có thể tạo thành nang limphô; tổn thương các ống mật và tế bào gan ứ đọng mỡ (còn gọi là tế bào gan thoái hoá mỡ); trong viêm gan B mãn, có thể thấy các tế bào gan dạng “kính mờ”.

5. Viêm gan siêu vi tối cấp (*fulminant hepatitis*)

Hầu hết các trường hợp viêm gan siêu vi tối cấp là do HAV và HBV, từ lúc khởi bệnh đến suy gan chỉ trong vòng 2-3 tuần lễ. Bệnh nhân có các triệu chứng của suy gan như vàng da, bệnh não gan, hội chứng gan-thận, rối loạn đông máu, rối loạn nước điện giải, rối loạn cân bằng acid-baz, nhiễm độc máu. Tỷ lệ tử vong cao, từ 25-90%.

Hình thái tổn thương: gan hoại tử toàn bộ, teo nhỏ còn 500 -700g làm bao gan nhăn nhúm, mặt cắt màu đỏ hoặc xanh mầu mật, mềm bở. Trên vi thể, toàn bộ tế bào gan trong các tiểu thùy bị hoại tử; khoảng cửa tương đối còn nguyên vẹn, thẩm nhập một ít limphô bào và đại thực bào.

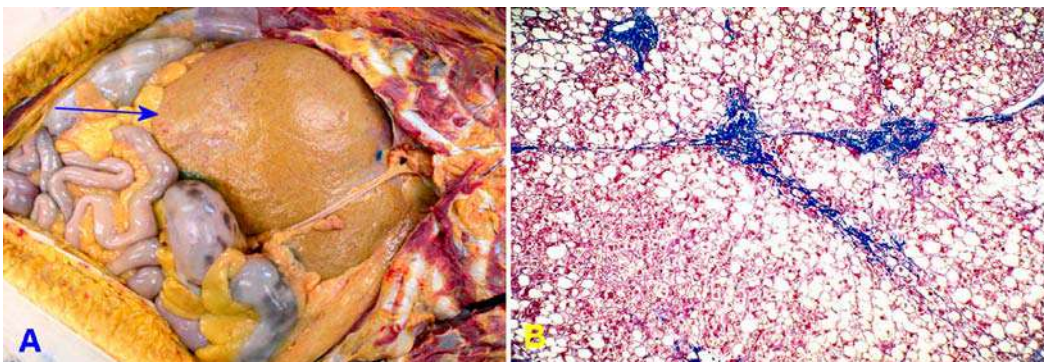


Hình 10: Viêm gan tối cấp, gan teo nhỏ, bao gan nhăn (A); tế bào gan hoại tử nhiều làm cho khoảng cửa và tĩnh mạch trung tâm có vẻ xích lại gần nhau (B)

II. TỔN THƯƠNG GAN DO RƯỢU (*Alcoholic liver disease*)

Tổn thương gan do rượu tương đối thường gặp, nhất là trong tình hình bia rượu được tiêu thụ tràn lan như hiện nay. Có 3 dạng tổn thương: gan ứ đọng mỡ, viêm gan rượu và xơ gan. Các tổn thương này có thể xuất hiện độc lập với nhau, không nhất thiết phải theo một trình tự.

1. Gan ứ đọng mỡ (*hepatic steatosis*): chỉ sau một lần uống rượu kha khá, đã có thể thấy trong bào tương tế bào gan có những giọt mỡ nhỏ (còn gọi là tình trạng ứ đọng mỡ túi nhỏ: *microvesicular steatosis*). Ở những người nghiện rượu, các giọt mỡ trong bào tương lớn hơn, đẩy nhân lệch ra ngoài vi tế bào (còn gọi là tình trạng ứ đọng mỡ túi lớn: *macrovesicular steatosis*). Các tế bào gan ứ mỡ khởi đầu chỉ xuất hiện ở vùng trung tâm tiểu thùy, về sau có thể lan ra toàn bộ tiểu thùy. Hiện tượng hoá sợi bắt đầu xuất hiện quanh tĩnh mạch trung tâm, lan dần ra các mao mạch dạng xoang xung quanh. Trên đại thể, gan lớn, có thể đến 6 kg, mặt độ mềm, mầu vàng óng. (Hình 11)

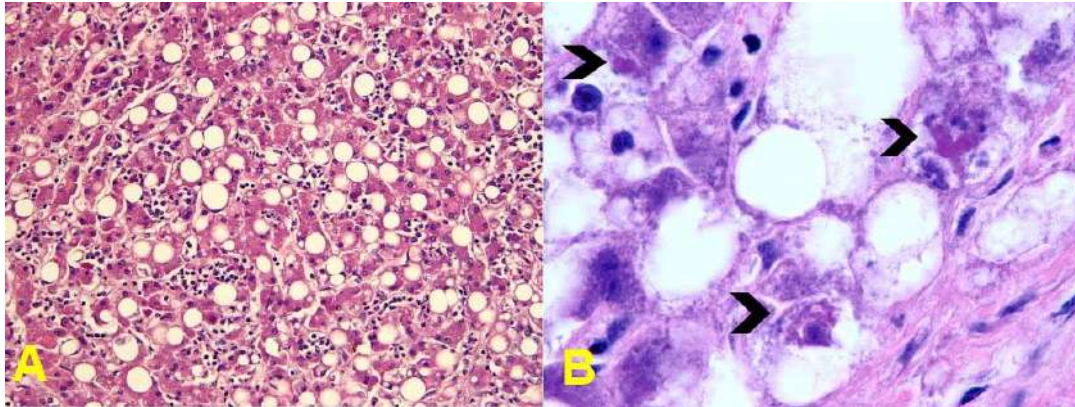


Hình 11: Gan ứ mỡ vàng óng (A); toàn bộ tế bào gan trong tiểu thùy bị ứ mỡ (B)

2. Viêm gan rượu (alcoholic hepatitis):

Có các đặc điểm hình thái sau: (Hình 12)

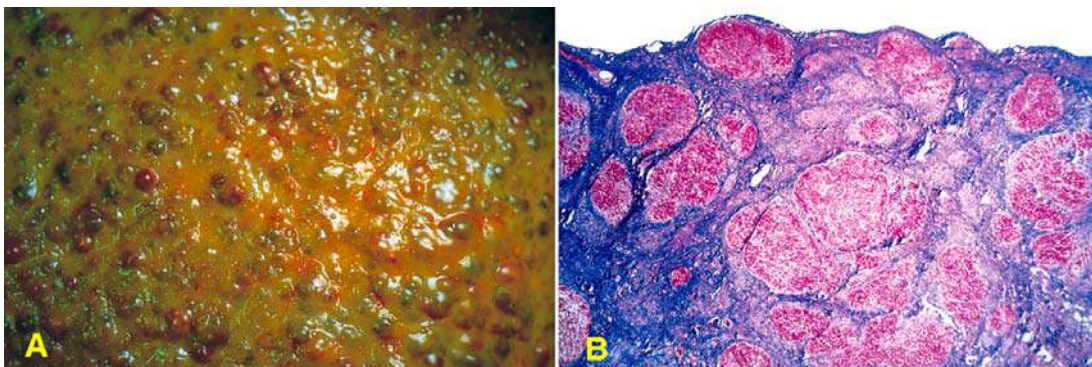
- Hoại tử tế bào gan, thường xuất hiện rải rác tại vùng trung tâm tiểu thùy.
- Thể Mallory: là thể vùi ái toan trong bào tương, tạo bởi các sợi keratin và protein rối nùi lại với nhau
- Thẩm nhập BCĐNTT vào trong tiểu thùy và tập trung quanh các tế bào gan thoái hóa, nhất là những tế bào có chứa thể Mallory. Lymphô bào và đại thực bào cũng đi vào khoảng cửa và tràn vào trong nhu mô.
- Hoá sợi: trong viêm gan cấp do rượu, luôn có hiện tượng hóa sợi xung quanh các xoang mao mạch và tiểu tĩnh mạch. Do chuyển hoá sắt bị rối loạn ở người nghiện rượu nên đôi khi có tình trạng ứ đọng hemosiderin trong tế bào gan và tế bào Kupffer.



Hình 12: Viêm gan rượu, tiểu thùy thẩm nhập tế bào viêm, tế bào gan ứ đọng mỡ (A); Thể Mallory (mũi tên, B).

3. Xơ gan rượu:

Là kết cục của những người nghiện rượu. Khởi đầu, gan xơ có kích thước lớn, nặng trên 2 kg, màu nâu vàng; sau đó teo dần, nhẵn nhúm và nặng không tới 1 kg. Xơ gan bắt đầu với sự hình thành các vách sợi đi từ tĩnh mạch trung tâm đến khoảng cửa, từ khoảng cửa này đến khoảng cửa kia. Các tế bào gan nằm kẹt giữa các vách sợi hoạt động tăng sinh tái tạo, hình thành nên các nốt nhỏ đồng đều (giai đoạn xơ gan nốt nhỏ). Các nốt phát triển lớn dần và có nốt đạt đến kích thước trên 2 cm đường kính. Các vách sợi càng phát triển thì gan càng teo lại. Vách sợi phân cắt các nốt, tạo ra tình trạng xơ gan hỗn hợp nốt lớn và nốt nhỏ. Trên vi thể, các vách sợi thẩm nhập lymphô bào và có chứa các ống mật tăng sinh phản ứng; có thể thấy hình ảnh tế bào gan ứ mật, nhưng hiếm khi thấy được thể Mallory ở giai đoạn này. (Hình 13)



Hình 13: Xơ gan rượu giai đoạn nốt nhỏ (A) Trên vi thể, các dải sợi (màu xanh) bao quanh các nốt tế bào gan tái tạo (tiểu thùy giả) (B).

III. TỔN THƯƠNG GAN DO DƯỢC PHẨM VÀ HOÁ CHẤT:

Gan là cơ quan chính giữ vai trò chuyển hoá và khử độc cho cơ thể, nên có thể bị tổn thương bởi hàng loạt dược phẩm và hoá chất khác nhau theo 3 cơ chế:

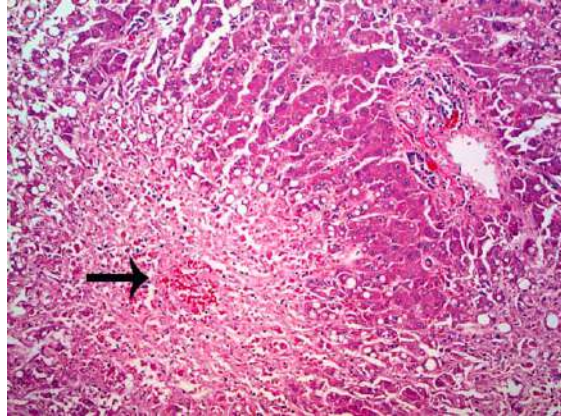
- Dược phẩm và hoá chất có độc tính trực tiếp trên tế bào gan.

- Dược phẩm và hoá chất không có độc tính, nhưng khi vào gan sẽ được chuyển hoá thành chất gây độc cho tế bào gan.
- Dược phẩm và hoá chất đóng vai trò của một hapten, biến protein tế bào gan thành kháng nguyên, kích thích phản ứng miễn dịch gây tổn thương tế bào gan.

Các dược phẩm và hoá chất độc với gan được phân thành 2 nhóm:

- Nhóm có độc tính dự đoán được, thí dụ như acetaminophen, rượu, tetrachlorur carbon (CCl₄); nếu sử dụng đến 1 liều nào đó hoặc đủ lâu thì chắc chắn sẽ làm tổn thương tế bào gan.

- Nhóm có độc tính không thể dự đoán, thí dụ như sulfonamid, allopurinol, aspirin... Các thuốc này chỉ gây độc cho tế bào gan của những người có phản ứng đặc ứng (idiosyncratic reaction) mà ta không thể đoán trước được.



Hình 14: Hoại tử trung tâm tiểu thuỳ gan do quá liều thuốc hạ sốt acetaminophen.

Hình thái tổn thương gan do dược phẩm và hoá chất rất đa dạng, gồm có gan ứ đọng mỡ, viêm gan cấp tính và mãn tính, hoại tử trung tâm tiểu thuỳ tế bào gan, hoại tử gan toàn bộ, xơ gan, tổn thương mạch máu gan (tắc tĩnh mạch trên gan, xoang máu trong gan). (Hình 14)

IV. TỔN THƯƠNG GAN DO Ứ MẬT:

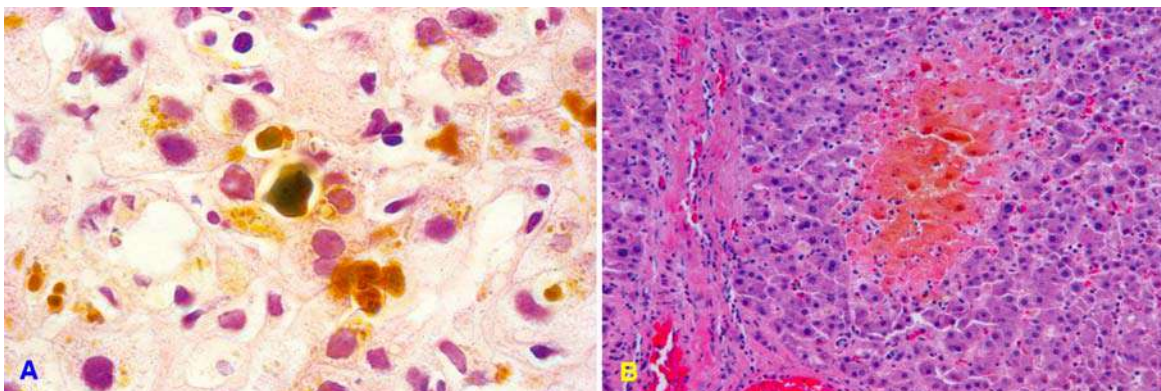
Dịch mật do gan tiết ra, là một dung dịch có chứa bilirubin trực tiếp (bilirubin kết hợp), acid mật, phospholipid, cholesterol và các chất điện giải; rất cần thiết cho sự hấp thu mỡ tại ruột non. Tình trạng ứ mật có thể xảy ra do các bệnh lý tại gan, gọi là ứ mật trong gan; hoặc do tắc nghẽn ống mật (do viêm xơ hoá, sỏi, u), gọi là ứ mật ngoài gan. Hậu quả của tình trạng ứ mật là tế bào gan bị tổn thương, tiến triển dẫn đến xơ gan.

Hình thái tổn thương: (Hình 15)

Đặc trưng của tình trạng ứ mật là sự hiện diện của sắc tố mật màu nâu xanh trong tế bào gan và các tiểu quản mật, khởi đầu tập trung ở vùng trung tâm tiểu thuỳ; nhưng sẽ lan dần ra vùng ngoại vi nếu tình trạng ứ mật tiếp diễn, khi đó có thể thấy thêm hình ảnh hoại tử tế bào gan rải rác và ứ đọng mật trong tế bào Kupffer ở thành mao mạch dạng xoang.

Trong ứ mật ngoài gan, gan sưng to, có màu nâu xanh của sắc tố mật. Trên vi thể, trung tâm tiểu thuỳ có hình ảnh ứ mật trong tế bào gan và tiểu quản mật; khoảng cửa phù nề, thẩm nhập tế bào viêm đơn nhân, các ống mật tăng sinh, giãn rộng, chạy ngoằn ngoèo, lòng ống chứa mật cô đặc. Các ống mật này có thể vỡ tạo thành các hốc chứa mật, bao quanh bởi các tế bào gan thoái hoá. Các khoảng cửa dần dần hoá sợi, tạo ra các vách sợi nối nhau, dẫn đến xơ gan nốt nhỏ.

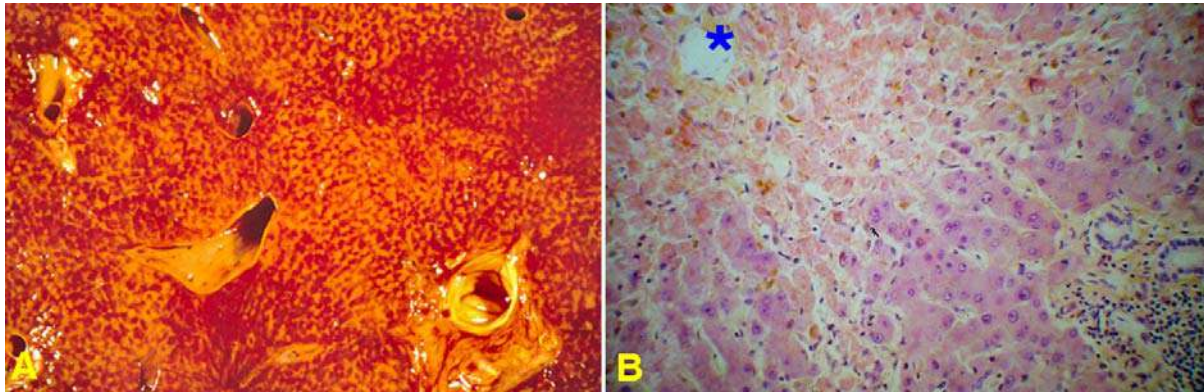
Liên hệ lâm sàng: biểu hiện của ứ mật trên lâm sàng là tình trạng vàng da, ngứa, nổi các u vàng trên da (xanthoma) và hội chứng kém hấp thu.



Hình 15: Ứ mật trong tế bào gan và tiểu quản mật (A), Hốc chứa mật giữa các tế bào gan (B)

V. TỔN THƯƠNG GAN DO RỐI LOẠN HUYẾT ĐỘNG HỌC

Thường gặp nhất là tình trạng gan sung huyết tĩnh do suy tim phải. Gan hơi sưng, màu tím đỏ, mặt cắt giống như hạt cau, nên còn gọi là gan "hạt cau". Trên vi thể, các tế bào gan ở trung tâm tiểu thụ bị hoại tử do bị thiếu oxy nhiều hơn trong khi các tế bào gan quanh khoảng cửa vẫn còn nguyên vẹn. (Hình 16)



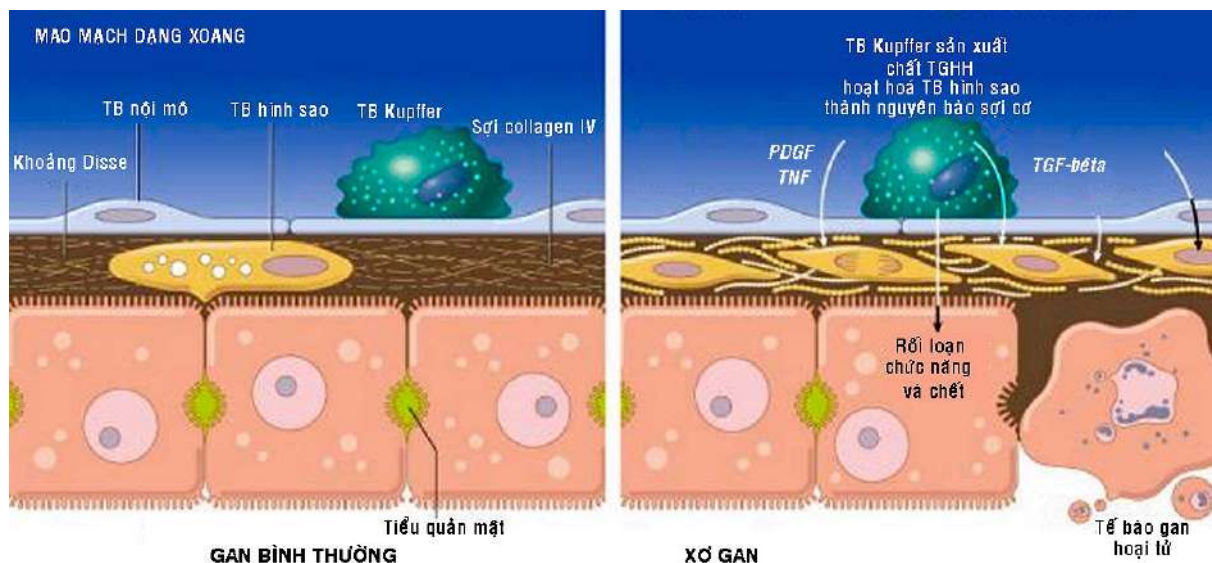
Hình 16: Gan "hạt cau" (A); Hoại tử trung tâm tiểu thụ (*) do thiếu oxy (B)

VI. XƠ GAN (Cirrhosis)

Xơ gan là một vấn đề lớn của y tế cộng đồng nước ta, do có liên quan đến vấn đề nghiện rượu và viêm gan siêu vi.

Cơ chế bệnh sinh: (Hình 17)

Biến đổi chính trong cơ chế gây xơ gan là tình trạng hoá sợi tiến triển lan toả toàn bộ gan và sự tái tổ chức hệ thống vi tuần hoàn trong gan. Ở gan bình thường, các sợi collagen tít I và III tập trung trong khoảng cửa và xung quanh tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ; các bè tế bào gan thì được nâng đỡ bởi một khung lưới sợi collagen tít IV nằm trong khoảng Disse. Trong xơ gan, có sự tăng tổng hợp các sợi collagen typ I và III, tạo thành các vách sợi. Các mạch máu tân sinh trong vách sợi sẽ kết nối với các mạch máu trong khoảng cửa và tĩnh mạch trên gan, hình thành một lối đi vòng cho máu (bypass) không qua nhu mô gan. Sự tăng tổng hợp các sợi collagen trong khoảng Disse sẽ làm bít các "cửa sổ" tế bào nội mô của mao mạch dạng xoang, gây cản trở cho sự trao đổi chất giữa tế bào gan và huyết tương, làm suy yếu chức năng tổng hợp các protein quan trọng của tế bào gan (albumin, yếu tố đông máu, lipoprotein...), và làm tăng kháng lực mạch trong nhu mô gan (dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa, cổ trướng, trĩ, . . .).



Hình 17: Cơ chế gây xơ gan

Các sợi collagen trong xơ gan được tạo ra chủ yếu bởi các tế bào hình sao (tế bào Ito) nằm trong khoảng Disse. Bình thường tế bào này có chức năng dự trữ vitamin A cho cơ thể. Trong quá trình phát triển xơ gan, dưới tác động của các trung gian hoá học (PDGF, TNF, TGF

bêta...) tiết ra bởi các tế bào viêm mãn tính và các tế bào của nhu mô gan bị thương tổn (như tế bào gan, tế bào Kupffer, tế bào nội mô, tế bào biểu mô ống mật); các tế bào hình sao sẽ được hoạt hoá, tăng sinh và biến đổi thành các nguyên bào sợi cơ (myofibroblast), có khả năng sản xuất ra các sợi collagen.

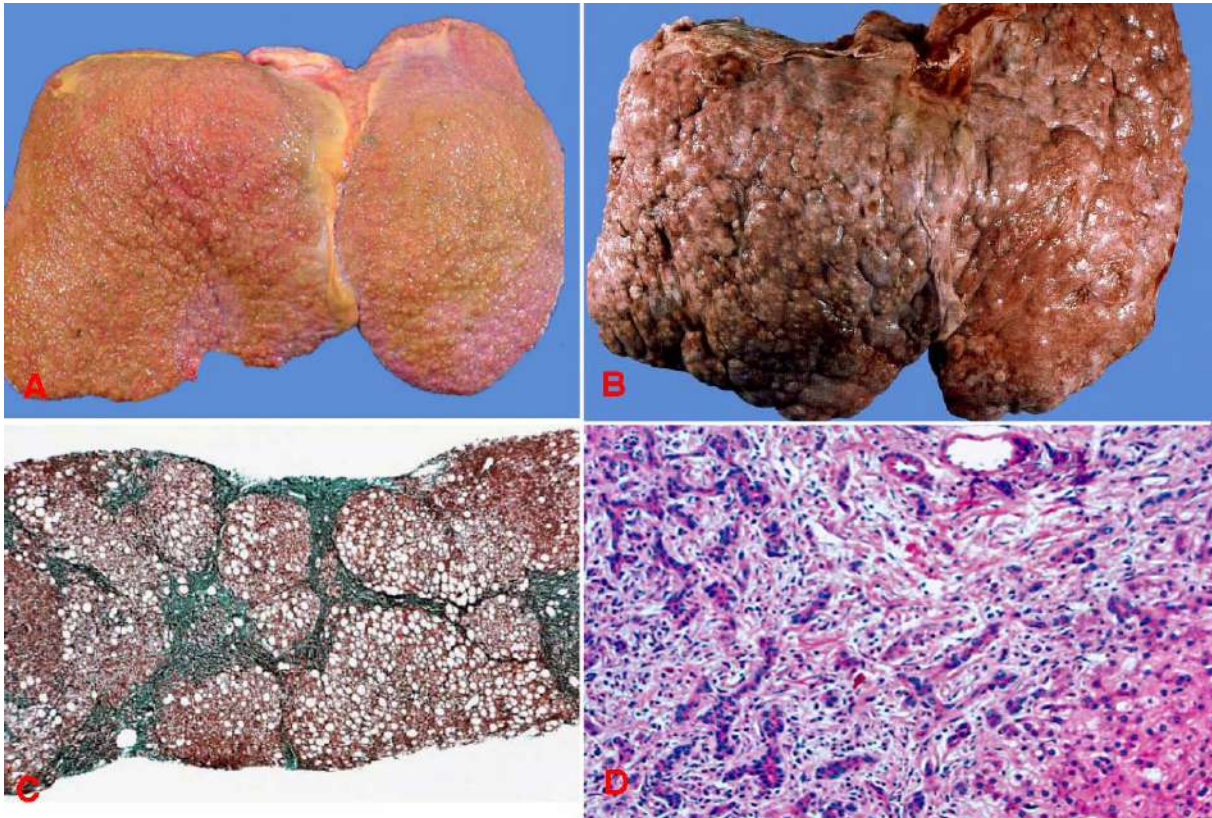
Bên cạnh hoạt động tạo sợi, các tế bào gan còn sống sót sẽ tăng cường hoạt động tăng sinh, tạo ra các nốt tái tạo, bao quanh bởi mô sợi. Kết cuộc gan trở thành một mô sợi chứa các nốt tế bào gan, hệ thống vi tuần hoàn cung cấp máu cho tế bào gan cũng như khả năng sản xuất các protein của tế bào gan bị tổn hại trầm trọng. Mặt khác, mô sợi cũng phá huỷ các ống mật trong khoảng cửa, dẫn đến tình trạng ứ mật; các tế bào biểu mô ống mật còn sống sót sẽ tăng sinh phản ứng, tạo ra các ống mật mới với cấu trúc khá thô sơ (còn gọi là ống mật giả).

Nguyên nhân:

Xơ gan có thể do rất nhiều nguyên nhân khác nhau, tại gan hoặc ngoài gan, như: viêm gan siêu vi, ngộ độc, nghiện rượu, ứ mật, các bệnh chuyển hoá, suy tim; một số trường hợp xơ gan không có nguyên nhân rõ rệt (Cryptogenic cirrhosis). Trong các nguyên nhân nói trên; nghiện rượu, viêm gan siêu vi và ứ mật giữ vị trí hàng đầu gây xơ gan với tỉ lệ lần lượt là 60%, 10% và 5% .

Hình thái tổn thương: (Hình 18)

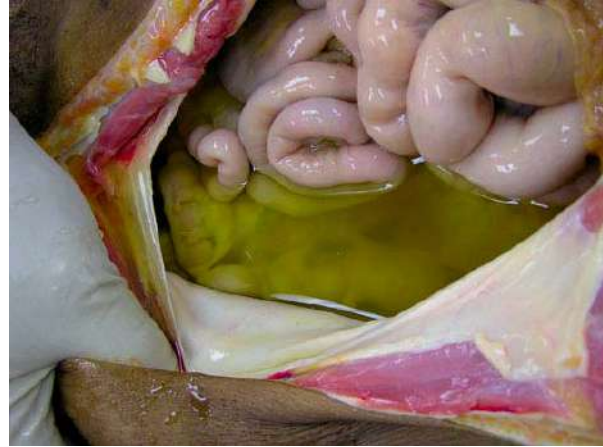
Theo truyền thống, xơ gan được phân biệt thành 2 dạng đại thể, xơ gan nốt nhỏ (nốt < 3mm) và xơ gan nốt lớn (từ 3mm trở lên), nhưng cách phân loại này không có ý nghĩa nhiều về mặt điều trị cho bằng phân loại theo nguyên nhân gây bệnh; vả lại, hình ảnh nốt không luôn cố định, chẳng hạn trong xơ gan rượu, khởi đầu là xơ gan nốt nhỏ, nhưng về sau sẽ trở thành xơ gan hỗn hợp nốt nhỏ nốt lớn. Trên vi thể, mô gan xơ gồm các dải sợi bao quanh các nốt tế bào gan tái tạo (tiểu thùy giả). Trong nốt tái tạo, có thể thấy các tế bào gan tăng sinh (tế bào gan 2 nhân), các tế bào gan thoái hoá nước, tế bào gan ứ đọng mỡ. Trong mô sợi, có thẩm nhập các tế bào viêm mãn tính, các ống mật tăng sinh. Ngoài ra còn có thể thấy thêm các hình ảnh tổn thương khác, tùy theo nguyên nhân gây xơ gan.



Hình 18: Xơ gan nốt nhỏ (A); Xơ gan nốt lớn (B); Nhuộm Trichrome cho thấy rõ các nốt tái tạo trong đó có nhiều tế bào gan ứ đọng mỡ, được bao quanh bởi mô sợi (C); Trong vách sợi, có thâm nhập tế bào viêm và tăng sinh phản ứng các ống mật (D).

Liên hệ lâm sàng:

Từ cơ chế bệnh sinh đã trình bày trên, có thể hiểu được các triệu chứng lâm sàng của xơ gan như tăng áp lực tĩnh mạch cửa, trướng nở tĩnh mạch thực quản, cổ trướng, suy chức năng gan, rối loạn đông máu... (Hình 19)



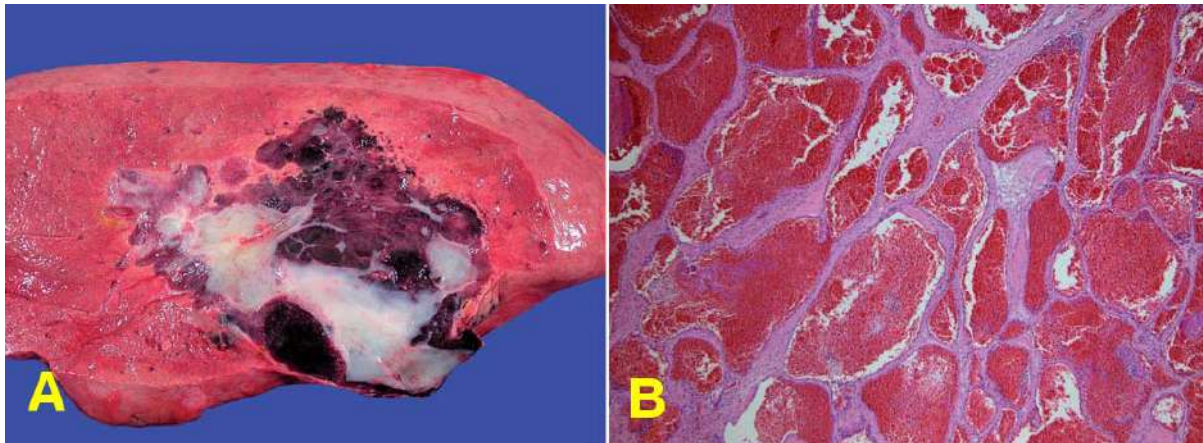
Hình 19: Tràn dịch màng bụng (cổ trướng) do xơ gan

VII. U GAN

U gan có thể lành tính hoặc ác tính. Đối với u ác tính, u thứ phát do di căn đến gan thường gặp hơn u nguyên phát, và trong các ung thư gan nguyên phát thì carcinôm tế bào gan là loại thường gặp nhất.

1. U lành mạch máu dạng hang: (Hình 20)

Là loại u gan lành tính thường gặp nhất, có cấu tạo vi thể giống u lành mạch máu ở nơi khác (xem chương bệnh lý tim mạch). U thường nhỏ hơn 2cm, màu đỏ tím, mềm, nằm trong vùng nhu mô dưới bao gan. Chỉ can thiệp phẫu thuật khi u lớn, có nguy cơ vỡ qua bao gan.



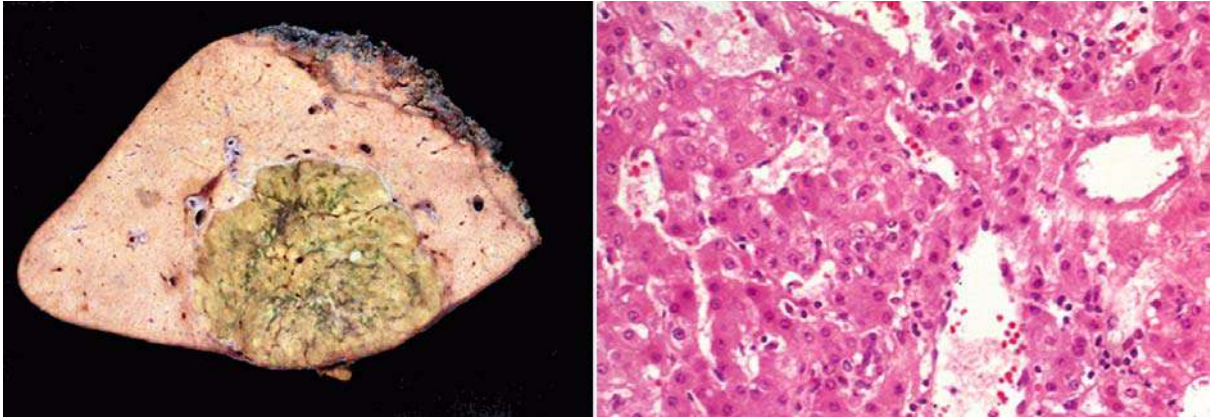
Hình 20: U lành mạch máu dạng hang, nằm dưới bao gan (A); cấu tạo vi thể là các xoang mạch giãn rộng, chứa đầy hồng cầu (B)

2. U tuyến tế bào gan (liver cells adenoma)

Là một loại u lành tính hay gặp ở phụ nữ trẻ có dùng thuốc ngừa thai uống; u sẽ thoái triển khi ngừng thuốc.

U màu vàng nâu, giới hạn rõ, thường nằm trong vùng nhu mô dưới bao gan, kích thước từ vài cm đến hàng chục cm. Trên vi thể, u cấu tạo bởi các dải tế bào giống tế bào gan bình thường, phân bố mạch máu phong phú nhưng không sắp xếp được thành cấu trúc tiểu thùy gan, không có tĩnh mạch trung tâm và khoảng cửa (hình 21).

U tuyến tế bào gan cần được lưu ý ở chỗ nó có thể gây nhầm lẫn với ung thư gan, và do có vị trí dưới bao gan nên có thể vỡ (nhất là khi có thai) gây xuất huyết trong ổ bụng trầm trọng.



Hình 21: U tuyến nằm ngay dưới bao gan, tế bào u giống tế bào gan bình thường, nhiều mạch máu.

3. Carcinôm tế bào gan (Hepatocellular carcinoma)

Dịch tế học:

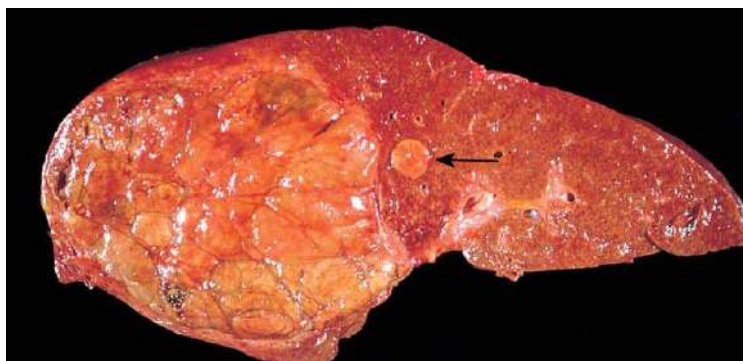
Xuất độ carcinôm tế bào gan (CTBG) ở các nước Đông Nam Á cao hơn hẳn các nước Âu Mỹ (thí dụ xuất độ CTBG ở Trung quốc là 36/100.000 dân, so với Mỹ là 5/100.000 dân), có lẽ do liên quan với tình trạng nhiễm HBV khá cao tại đây. Một đứa trẻ nhiễm HBV từ mẹ lúc chào đời, đến tuổi trưởng thành sẽ có nguy cơ bị CTBG tăng gấp 200 lần so với người bình thường. Ở Mỹ, xuất độ CTBG trong 20 năm vừa qua đã tăng lên gấp 3 lần, mặc dù tại đây không có độ lưu hành cao của HBV, có thể do vai trò của xơ gan (chiếm 90% bệnh nhân CTBG) và tình trạng nhiễm HCV.

CTBG xảy ra ở giới nam nhiều hơn giới nữ, với tỉ lệ thay đổi từ 2/1 đến 8/1. Ghi nhận ung thư tại Bệnh viện Ung bướu Tp.HCM và Bệnh viện K Hà nội (2003-04) cho thấy CTBG đứng hàng thứ 2 và 3 ở giới nam, thứ 4 và 8 ở giới nữ.

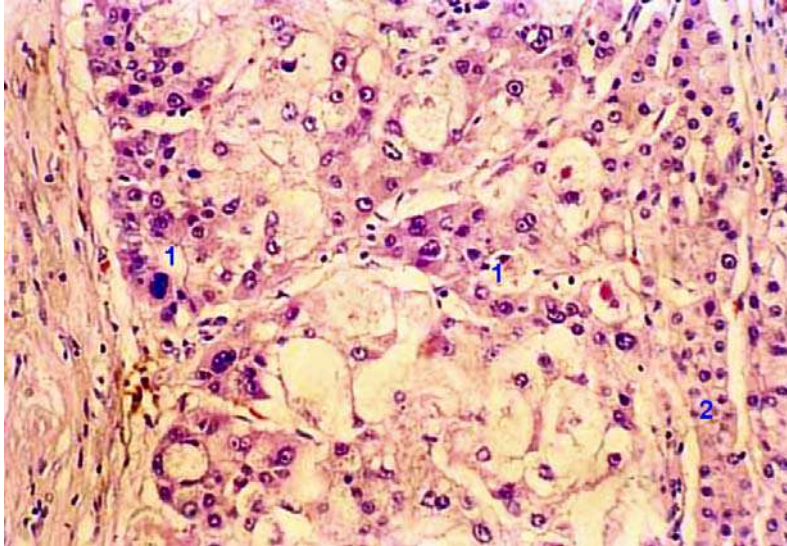
Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** có 3 dạng, một ổ, đa ổ hoặc thâm nhiễm lan toả, có khi toàn bộ gan. Cả 3 dạng đều làm gan lớn; u có màu lạt hơn nhu mô gan xung quanh, mật độ mềm bở, thường có kèm xuất huyết và hoại tử. CTBG có khuynh hướng xâm nhập mạnh vào các mạch máu, u có thể phát triển vào trong lòng tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch chủ dưới (Hình 22).

- **Vi thể:** CTBG có thể biệt hoá tốt, vừa hoặc kém. Đối với loại biệt hoá tốt và vừa, các tế bào u còn giữ được ít nhiều đặc điểm của tế bào gan, hợp thành cấu trúc dạng bè (bắt chước bè gan Remak) hoặc cấu trúc dạng túi tuyến, lòng túi tuyến có thể chứa mật do tế bào u sản xuất. CTBG phát triển lan rộng dần trong mô gan hoặc có thể tạo ra những nốt vệ tinh. Ở giai đoạn muộn, CTBG cho di căn theo đường máu lên phổi, theo đường bạch huyết đến các hạch rốn gan, quanh tuyến tụy và động mạch chủ (Hình 23).



Hình 22: CTBG ở thùy phải gan, với 1 nốt vệ tinh (mũi tên)



Hình 23: Vi thể CTBG, các tế bào u dị dạng, tạo thành túi tuyến (1) hoặc bè (2)

Liên hệ lâm sàng: trong giai đoạn đầu của CTBG, bệnh nhân có thể có một số triệu chứng không đặc hiệu như đau lâm râm vùng hạ sườn phải, cảm giác khó ở, mệt mỏi, sụt cân, Khi u đã lớn, có thể sờ thấy gan to, chắc.

Do hiện tượng giải ức chế gen, tế bào u có thể tái sản xuất alpha fetoprotein (AFP); một bệnh nhân mà kết quả siêu âm cho thấy có 1 khối choán chỗ trong gan, kết hợp với hàm lượng AFP/máu > 500ng/ml thì hầu như chắc chắn đó là CTBG; tuy nhiên khoảng 20% bệnh nhân CTBG không có AFP tăng, do đó một kết quả AFP âm tính thì chưa đủ để loại trừ CTBG. Kết quả điều trị CTBG rất khiêm tốn, vì đa số khi phát hiện thì u đã lớn hoặc do u xuất hiện trên nền xơ gan, không thể chỉ định phẫu thuật, Hoá trị và xạ trị không có vai trò trong điều trị CTBG. Tiên lượng sống thêm 5 năm đối với u có kích thước 2-5cm là 40%, giảm xuống còn 10% đối u lớn hơn 5 cm.

4. Ung thư di căn gan:

Ung thư di căn gan gặp nhiều hơn ung thư gan nguyên phát. Ung thư của bất kỳ nơi nào trong cơ thể cũng có thể di căn đến gan, nhưng thường gặp nhất là các di căn từ ung thư đường tiêu hoá. Dạng đại thể của ung thư di căn thường là tổn thương đa ổ, ở cả 2 thùy gan, có cấu tạo vi thể giống như u nguyên phát (Hình 24).



Hình 24: Tổn thương đa ổ, ở cả 2 thùy trong ung thư di căn gan

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Thế Councilman:*

- A/ Là tế bào gan bị hoại tử co lại thành 1 thể cầu đậm đặc ái toan
- B/ Phân bố rải rác trong tiểu thùy
- C/ Được tìm thấy trong viêm gan siêu vi mãn tính
- D/ Tất cả A, B, C đúng
- E/ Chỉ A và B đúng

2. *Gan trong viêm gan thể tối cấp có hình ảnh:*

- A/ Phì đại
- B/ Teo nhỏ
- C/ Không thay đổi kích thước
- D/ Có chỗ phì đại, có chỗ teo nhỏ
- E/ Có khi phì đại, có khi teo nhỏ

3. *Thế Mallory được tìm thấy trong:*

- A/ Viêm gan siêu vi
- B/ Viêm gan rượu
- C/ gan ú mật
- D/ Xơ gan tim
- E/ Viêm gan nhiễm khuẩn

4. *Tế bào gan dạng "kính mờ" là tổn thương gây ra bởi:*

- A/ HAV
- B/ HBV
- C/ HCV
- D/ HDV
- E/ HEV

5. *Tình trạng hoá sợi tiến triển lan tỏa trong xơ gan là do:*

- A/ Nguyên bào sợi trong gan tổng hợp quá mức các sợi collagen
- B/ Tế bào hình sao (tế bào Ito) tổng hợp vitamin A
- C/ Tế bào hình sao chuyển dạng thành nguyên bào sợi sản xuất sợi collagen
- D/ Tế bào hình sao chuyển dạng thành nguyên bào sợi cơ sản xuất sợi collagen tít IV
- E/ Tế bào hình sao chuyển dạng thành nguyên bào sợi cơ sản xuất sợi collagen tít I

BỆNH LÝ HỆ SINH DỤC NỮ

Mục tiêu:

1. Kể được những bệnh lý thường gặp ở âm hộ, âm đạo, cổ tử cung và buồng trứng.
2. Hiểu được mối quan hệ giữa chuyển sản gai, nghịch sản và carcinôm cổ tử cung. Vai trò của phết PAP trong tầm soát ung thư cổ tử cung.
3. Mô tả bệnh học những u thường gặp ở cổ tử cung, thân tử cung và buồng trứng.
4. Mô tả bệnh học các bệnh lý tế bào nuôi.

BỆNH LÝ ÂM HỘ

I. BỆNH VIÊM NHIỄM:

Viêm nhiễm âm hộ thường kết hợp với viêm âm đạo, gọi chung là nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ dưới (infections of the lower female genital tract). Tình trạng nhiễm khuẩn này có thể do nhiều loại vi sinh vật khác nhau gây ra, trong đó có nhóm bệnh lây truyền qua đường tình dục như bệnh lậu, giang mai, herpes sinh dục, hạ cam mềm (chancroid), u hạt bẹn (granuloma inguinale), u hạt limphô hoa liễu (lymphogranuloma venereum)... sẽ được trình bày chi tiết trong Học phần Da liễu. Phần lớn các viêm nhiễm âm hộ không gây nguy hiểm cho bệnh nhân, có thể chẩn đoán chính xác trên lâm sàng bởi các thầy thuốc phụ khoa mà không cần đến vai trò của nhà giải phẫu bệnh.

II. TỔN THƯƠNG BIỂU MÔ KHÔNG TÂN SINH (*Non-neoplastic epithelial disorders*)

Biểu mô lát tầng của niêm mạc âm hộ có thể bị teo mỏng hoặc tăng sản dày lên; các tổn thương này trước đây có tên là nghịch dưỡng âm hộ (dystrophies), nay được gọi đơn giản là tổn thương biểu mô không tân sinh; để phân biệt các tổn thương tân sinh trong biểu mô, là những tổn thương tiền ung. Phân biệt 2 loại tổn thương biểu mô không tân sinh ở âm hộ : Liken xơ hoá (Lichen sclerosus) và Liken simplex mãn tính (Lichen simplex chronicus).

Cả 2 loại tổn thương trên đều biểu hiện trên lâm sàng dưới dạng những mảng trắng, được các thầy thuốc phụ khoa gọi là bạch sản (leukoplakia); tuy nhiên bạch sản cũng là biểu hiện của nhiều loại tổn thương khác từ lành tới ác như mất sắc tố da (vitiligo), bệnh vẩy nến, lichen phẳng, carcinôm tại chỗ, bệnh Paget, carcinôm tế bào gai xâm nhập. Vì vậy, bạch sản âm hộ cần được theo dõi cẩn thận và sinh thiết khi cần thiết để tránh sót các tổn thương ác tính.

A. Liken xơ hoá :

Là bệnh da âm hộ mãn tính, xảy ra ở mọi lứa tuổi nhưng thường gặp nhất ở tuổi sau mãn kinh. Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ nhưng có thể có mối liên quan với các bệnh tự miễn (bệnh thiếu máu ác tính, các bệnh tự miễn tuyến giáp...). Liken xơ hoá không phải là tổn thương tiền ung, nhưng có thể làm tăng nguy cơ bị ung thư âm hộ về sau (1-4 % các trường hợp). Bệnh gây triệu chứng ngứa, diễn tiến lâu ngày dẫn đến teo hoàn toàn môi lớn và môi nhỏ âm hộ, hẹp lỗ niệu đạo.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Mảng trắng, phẳng như giấy da, bờ không đều, có thể loét nông.
- **Vi thể:** Biểu bì teo dẹt và mất nhú biểu bì (rete ridges), có thể có hiện tượng tăng sừng và tăng gai do bệnh nhân gãi nhiều. Lớp bì nông ngay dưới màng đáy khởi đầu phù nề nhưng càng về sau càng bị xơ hoá và hyaline hóa; lớp bì sâu bên dưới thường có hiện tượng thấm nhập limphô bào. (Hình 1A)

B. Liken simplex mãn tính :

Liken simplex mãn tính thực ra không phải là một bệnh lý riêng biệt mà chỉ là một phản ứng của da gây ra bởi tình trạng gãi hoặc chà xát quá mức vùng da âm hộ do ngứa (thường thấy trong các viêm da do bệnh chàm hoặc các bệnh da khác).

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Màng trắng, dày, thường thấy ở vùng môi lớn; có thể thấy các vết trầy xước do gãi.

- **Vi thể:** Biểu bì tăng sần dày lên với hiện tượng tăng sừng, tăng gai và tăng sần lớp hạt; các nhú biểu bì kéo dài. Lớp bì thấm nhập rải rác các tế bào viêm mãn tính. (hình 1B)



Hình 1: Liken xơ hoá, môi lớn teo, có những mảng trắng phẳng (A1); trên vi thể, biểu bì teo đét, lớp bì nông xơ hoá và hyalin hoá (A2). Liken simplex mãn tính, môi lớn mầu trắng nhạt, dày lên (B1); trên vi thể, biểu bì tăng sần với hiện tượng tăng sừng, tăng gai và tăng hạt (B2)

III. TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ ÂM HỘ (VIN: Vulvar intraepithelial neoplasia):

VIN bao gồm các tổn thương nghịch sản và carcinôm tại chỗ ở âm hộ, là tổn thương tiền ung của carcinôm tế bào gai âm hộ. VIN có liên quan với nhiễm HPV týp 16 (70% trường hợp) nhưng hiếm gặp týp 18; VIN có thể hiện diện cùng lúc với condylôm sùi. VIN thường gặp ở phụ nữ trong độ tuổi 35-40; gây ra những triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu như ngứa ngáy khó chịu, rỉ dịch chút ít do gãi nhiều gây trầy xước.

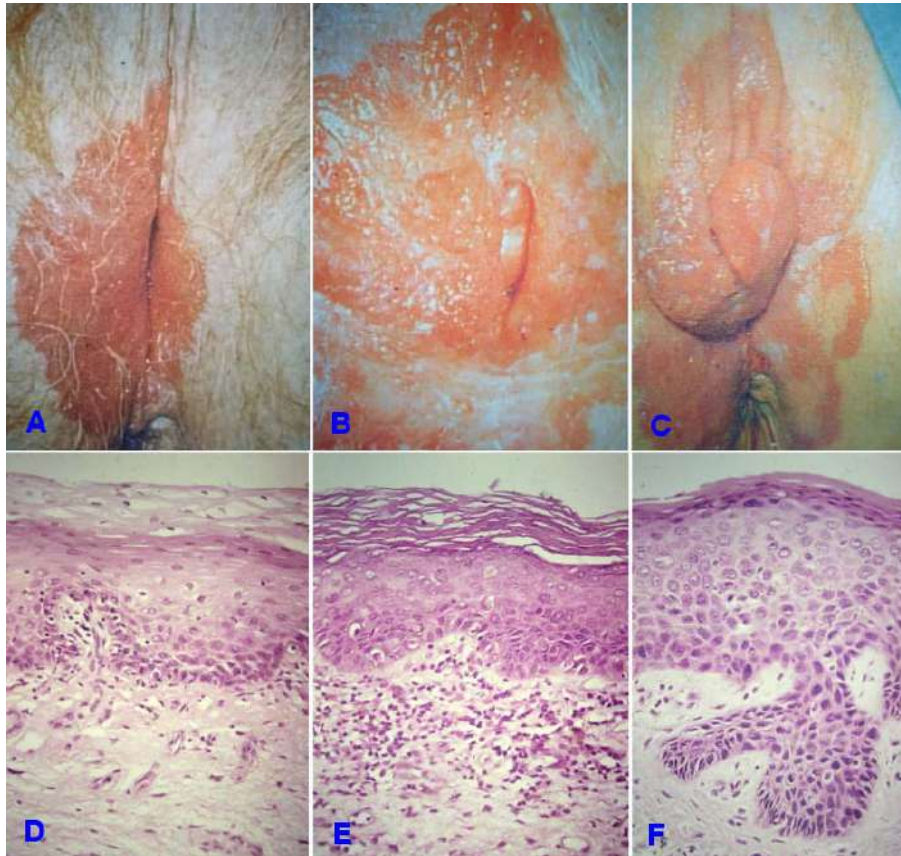
Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Tổn thương có thể đơn độc hoặc nhiều ổ, có dạng các dát sần màu trắng, mầu nâu do tăng sắc tố hoặc mầu đỏ hồng (còn gọi là hồng sản Queyrat).

- **Vi thể:** Có hiện tượng nghịch sản biểu mô lát tầng với tình trạng rối loạn định hướng sắp xếp các lớp tế bào, mật độ tế bào tăng, tế bào to nhỏ không đều, nhân tăng sắc dị dạng, tỉ lệ nhân /bào tương, tăng tỉ lệ phân bào tăng, vị trí phân bào không còn giới hạn ở lớp đáy. Tuy mức độ nghịch sản, phân biệt 3 mức độ VIN: (Hình 2)

- * VIN1: tương ứng với nghịch sản nhẹ, tế bào bất thường khu trú 1/3 dưới của biểu mô
- * VIN2 : tương ứng nghịch sản vừa, tế bào bất thường lên đến 1/3 giữa của biểu mô.
- * VIN3 : tương ứng nghịch sản nặng (các tế bào bất thường lên 1/3 trên bề dày biểu mô) và carcinôm tại chỗ (tế bào bất thường lên đến bề mặt).

Tuy VIN 1 có thể thoái triển và tự khỏi, nhưng bệnh nhân càng lớn tuổi (> 45 tuổi) thì khả năng VIN chuyển thành carcinôm tế bào gai xâm nhập càng tăng; vì vậy điều trị tiêu chuẩn đối với VIN vẫn là phẫu thuật cắt bỏ vùng tổn thương. Khoảng 25% trường hợp VIN tái phát sau phẫu thuật, thường là các bệnh nhân VIN có HPV (+).



Hình 2: Trên cùng 1 bệnh nhân: VIN 1 (A), 1 năm sau thành VIN 2 (B), 3 năm sau thành VIN 3. Vi thể của VIN 1 (D), VIN 2 (E), VIN 3 (F).

IV. U LÀNH TÍNH VÀ TỔN THƯƠNG GIẢ U:

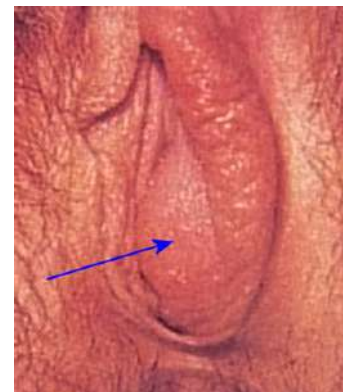
A. Bọc tuyến Bartholin (*Bartholin's cyst*):

Là tổn thương giả u. Tuyến Bartholin là một tuyến ống dạng nang, chế tiết chất nhờn trong. Tình trạng viêm nhiễm âm hộ có thể làm tắc nghẽn ống tuyến, chất chế tiết tích tụ lại tạo thành bọc. Điều trị bằng cách mổ bọc tuyến ra da. (Hình 3)

B. Condylôm sùi (*condyloma acuminatum*):

Là u lành tính, xảy ra nhiều nhất ở nhóm phụ nữ trẻ trong những năm đầu mới hoạt động tình dục, do nhiễm HPV qua đường sinh dục, chủ yếu là HPV týp 6 hoặc týp 11.

Bệnh thường xuất hiện trên cơ địa viêm âm đạo, tiểu đường, uống thuốc ngừa thai, vệ sinh kém, suy giảm miễn dịch, hoạt động tình dục với nhiều người.

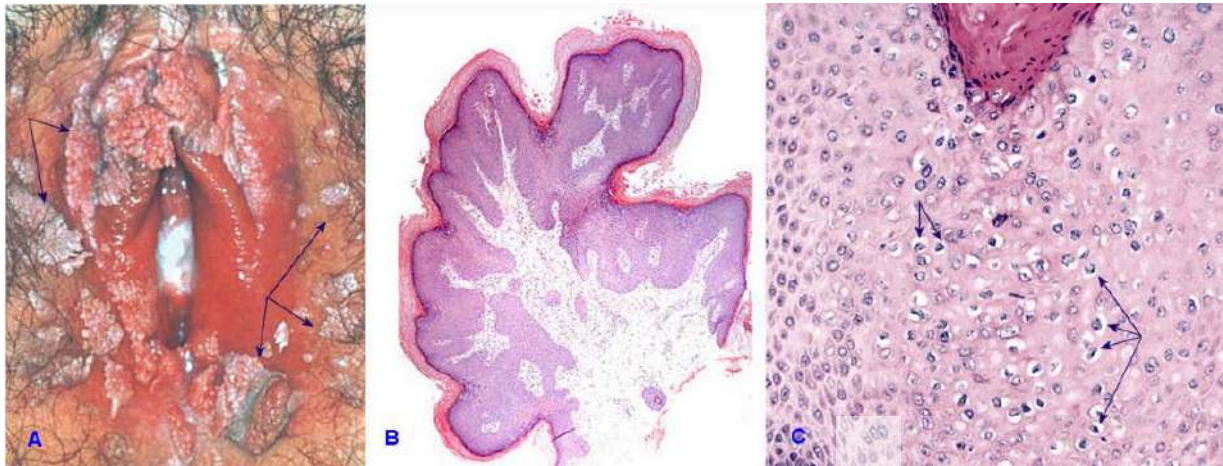


Hình 3: Bọc tuyến Bartholin

Hình thái tổn thương:

Đại thể: Condylôm có dạng như mụn cóc, đơn độc hoặc nhiều ổ, nằm rải rác trên da âm hộ, các tổn thương có thể hoà nhập với nhau và lan rộng đến vùng da tầng sinh môn.

Vi thể: Biểu mô tăng sản tạo nhú, có hiện tượng tăng sừng, tăng gai, cận sừng (lớp sừng vẫn còn nhân tế bào), nghịch sừng (tế bào gai sừng hoá bất thường và tăng sản lớp đáy. Đặc biệt có sự hiện diện của tế bào rỗng (Koilocyte), tổn thương đặc trưng của tình trạng nhiễm HPV, nằm trong các lớp nông và lớp trung gian của biểu mô. Tế bào rỗng có kích thước lớn; nhân tăng sắc, có thể có 2 nhân; quanh nhân có một khoảng sáng, giới hạn rõ, phân cách với bào tương phía ngoài. Mô đệm ngấm tế bào viêm mãn tính (Hình 4).



Hình 4: Condylôm âm hộ có dạng mụn cóc (mũi tên, A); Biểu mô lát tầng tăng sản tạo nhú (B); Các tế bào rỗng (mũi tên, C)

Condylôm âm hộ phát triển mạnh trong vòng 6 tuần lễ, sau đó thoái triển từ từ; một số trường hợp có thể tồn tại kéo dài. Mẹ mắc bệnh có thể lây nhiễm virus cho con khi sanh; làm trẻ về sau có thể bị u nhú thanh quản.

Điều trị bằng hoá chất, đốt lạnh

V. U ÁC TÍNH:

Đại đa số u ác âm hộ là u nguyên phát, trong đó carcinôm tế bào gai chiếm 85%; số còn lại là carcinôm tế bào đáy, carcinôm tuyến và melanôm. Một ít trường hợp là u di căn.

A. Carcinôm tế bào gai (*squamous cell carcinoma*):

Là loại u ác thường gặp nhất ở âm hộ. Trước đây, carcinôm tế bào gai thường xảy ra ở phụ nữ lớn tuổi (> 55 tuổi), hiện nay cùng với VIN, tần suất mắc bệnh có xu hướng tăng cao ở nhóm phụ nữ trẻ tuổi hơn. Phân biệt 2 nhóm :

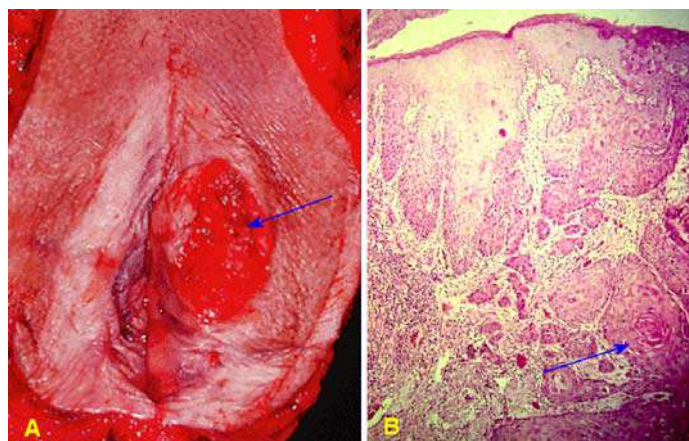
- Nhóm có liên quan với nhiễm HPV, týp 16 và 18 ; thường tiến triển trực tiếp từ các tổn thương VIN sau khoảng 5-7 năm. Trong vùng lân cận với carcinôm tế bào gai, vẫn có thể tìm thấy các tổn thương VIN khác.

- Nhóm liên quan với liken xơ hoá và tình trạng tăng sản biểu mô lát tầng do các bệnh lý da khác (như liken simplex mãn tính); ở đây không có vai trò của HPV.

Hình thái tổn thương (Hình 5):

- **Đại thể:** Khởi đầu ung thư có thể chỉ là 1 mảng trắng (bạch sản) hoặc nâu ; phát triển lớn dần tạo thành một khối chồi sùi, lở loét hoặc thâm nhiễm cứng . U có thể lan rộng ra da vùng hội âm, xâm nhập vào âm đạo và trực tràng và cho di căn đến hạch bẹn và hạch chậu ; ở giai đoạn muộn, u di căn theo đường máu đến phổi, gan và các nội tạng khác.

- **Vi thể:** U cấu tạo bởi các đám tế bào gai dị dạng đã phá vỡ màng đáy và xâm nhập vào mô đệm ; tùy mức độ biệt hoá tốt, vừa hoặc kém, có thể thấy cầu sừng, cầu liên bào hay chỉ có bào tương bắt mầu hồng do chứa keratin (xem độ biệt hoá trong chương u).



Hình 5: Carcinôm tế bào gai dạng sùi trên nền liken xơ hoá (A); Các đám tế bào u xâm nhập mô đệm, biệt hoá tốt, tạo được cầu sừng (B)

Liên hệ lâm sàng : nếu tổn thương nhỏ hơn 2cm, tỉ lệ sống thêm 5 năm đạt 60-80% sau phẫu thuật cắt bỏ âm hộ và nạo hạch bẹn ; khi tổn thương đã lớn và lan rộng, tỉ lệ này chỉ còn 10%.

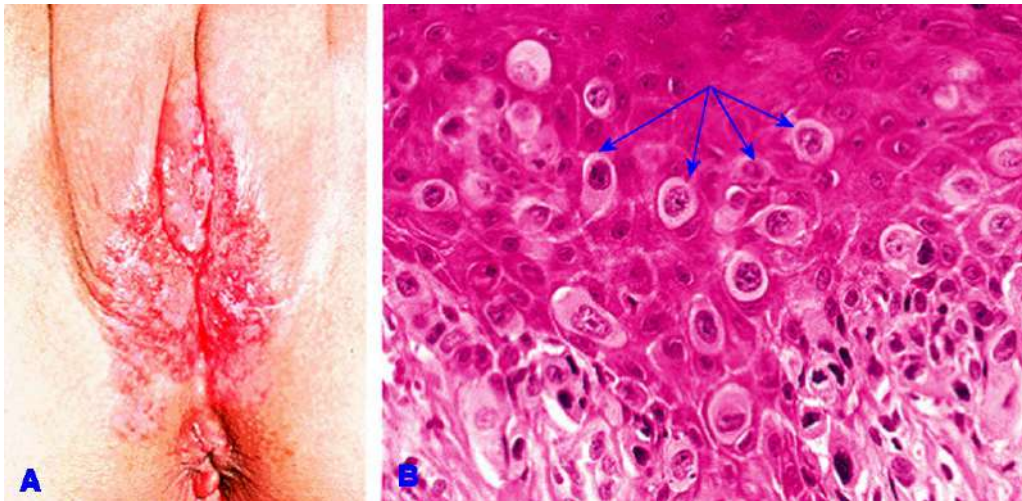
B. Bệnh Paget ở âm hộ

Bệnh được đặt tên là bệnh Paget âm hộ do có hình ảnh vi thể giống như bệnh Paget ở núm vú. Khác với Paget ở núm vú, đa số các trường hợp Paget âm hộ đều không đi kèm với một carcinôm trong mô đệm bên dưới ; do vậy bệnh Paget âm hộ có lẽ xuất phát từ các tế bào non trong biểu bì.

Hình thái tổn thương :

- **Đại thể** : Tổn thương có dạng một mảng màu đỏ ửng, bờ rõ, thường thấy ở môi lớn.
- **Vi thể** : Tế bào Paget nằm rải rác trong biểu bì hoặc hợp thành đám. Tế bào có kích thước lớn hơn tế bào gai xung quanh ; nhân khá dị dạng, to nhỏ không đều ; phân bào ít ; bào tương nhiều và sáng (Hình 6).

Bệnh nhân có triệu chứng ngứa hoặc nóng rát âm hộ. Bệnh có thể kéo dài hàng chục năm với tế bào Paget lan rộng trong biểu bì nhưng không xâm lấn và di căn. Điều trị bằng phẫu thuật cắt rộng tổn thương hoặc cắt âm hộ đơn giản.



Hình 6: Tổn thương bệnh Paget âm hộ (A), tế bào Paget nằm rải rác trong biểu bì (mũi tên, B)

C. U di căn âm hộ :

Chiếm 8% các u âm hộ, thường gặp nhất là u di căn từ carcinôm tế bào gai cổ tử cung, kế đó là carcinôm nội mạc tử cung, ung thư bàng quang và niệu đạo.

BỆNH LÝ ÂM ĐẠO

I. VIÊM ÂM ĐẠO (Vaginitis)

Viêm âm đạo rất thường gặp, bệnh thường ngăn ngủi và không để lại hậu quả nghiêm trọng. Âm đạo có hệ vi khuẩn tự nhiên phong phú, gồm cả vi khuẩn ái khí và kỵ khí, trong đó chủ yếu là *Lactobacillus*. *Lactobacillus* là vi khuẩn gram dương, ái khí, có khả năng chuyển hoá glycogen trong bào tương các tế bào gai thành axit lactic, tạo ra môi trường pH axit trong âm đạo, ngăn cản sự sinh sôi của các vi sinh vật khác.

Viêm âm đạo có thể do nhiều loại vi sinh vật khác nhau gây ra như vi khuẩn, ký sinh trùng, nấm mốc. Đáng chú ý là nhiều vi sinh vật trong số này vẫn sống thường trú trong âm đạo mà không gây triệu chứng, chẳng hạn như nấm candida *albicans* (được tìm thấy ở 5% phụ nữ bình thường) hoặc ký sinh trùng *Trichomonas vaginalis* (được thấy ở 10% phụ nữ), thì nay lại trở thành tác nhân gây bệnh do bệnh nhân đã bị nhiễm một chủng mới cùng loại (thường qua đường tình dục) nhưng có độc lực cao hơn nhiều; hoặc khi bệnh nhân có cơ địa thuận lợi cho tình trạng nhiễm khuẩn như bệnh tiểu đường, sử dụng kháng sinh dài ngày, teo mỏng niêm mạc do mãn kinh, chấn thương...

Liên hệ lâm sàng : viêm âm đạo gây ra huyết trắng với số lượng, màu sắc, mùi, độ đậm đặc thay đổi tùy tác nhân gây viêm ; bệnh nhân có triệu chứng đau rát, đau khi giao hợp, niêm mạc âm đạo sưng huyết, đỏ. Xác định tác nhân gây viêm bằng cách soi tươi huyết trắng và sử dụng kháng sinh thích hợp để điều trị.

II. U:

U âm đạo nói chung ít gặp, gồm có tổn thương dạng u như tăng sinh mô sợi dạng polyp (fibroepithelial polyp) ; vài loại u lành tính như u cơ trơn, u sợi thần kinh ; và u ác tính.

U âm đạo ác tính chỉ chiếm 2% các u đường sinh dục nữ , trong đó 80% là do di căn từ một ung thư ở nơi khác, thường gặp nhất là từ ung thư cổ tử cung, thân tử cung, buồng trứng, trực tràng và thận.

U âm đạo ác tính nguyên phát chủ yếu là carcinôm tế bào gai, chiếm hơn 90% các trường hợp. Các loại u ác tính khác rất hiếm gặp, bao gồm carcinôm tuyến, sarcôm cơ vân dạng chùm nho...

A. Carcinôm tế bào gai âm đạo : bệnh nhân thường lớn tuổi, từ 60 đến 70 tuổi; u tiến triển từ một tổn thương tiền ung gọi là tân sinh trong biểu mô âm đạo (Vaginal intraepithelial neoplasm - VAIN) và có liên quan với tình trạng nhiễm HPV như VIN. VAIN cũng được phân thành 3 mức độ :

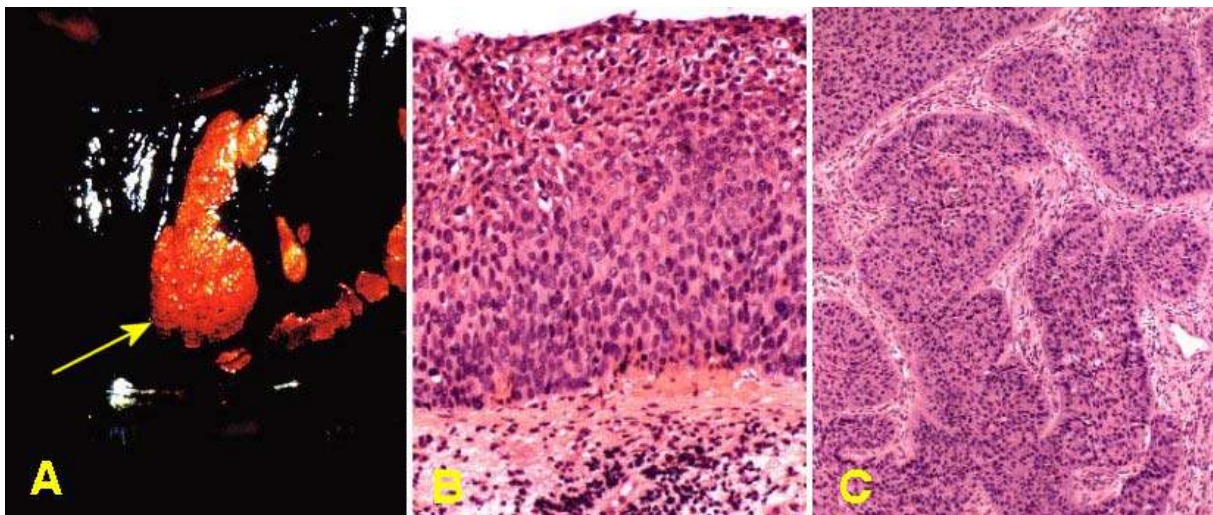
- * VAIN1: tương ứng với nghịch sản nhẹ biểu mô âm đạo.
- * VAIN2 : tương ứng nghịch sản vừa.
- * VAIN3 : tương ứng nghịch sản nặng và carcinôm tại chỗ.

Hình thái tổn thương :

- **Đại thể** : Tổn thương ở giai đoạn VAIN thường chỉ là một mảng niêm mạc hơi dày, không bắt màu lugol, ở 1/3 trên âm đạo, thành trước nhiều hơn thành sau và thành bên. Khi đã tiến triển thành carcinôm tế bào gai xâm nhập, tổn thương có dạng chồi sùi, lở loét hoặc thâm nhiễm cứng thành âm đạo. Ung thư lan rộng ra thành chậu, xâm nhập vào bàng quang và trực tràng và cho di căn đến hạch bẹn và hạch chậu (Hình 7).

- **Vi thể** : tương tự carcinôm tế bào gai ở âm hộ.

Điều trị phẫu thuật cắt bỏ âm đạo và tử cung khi carcinôm tế bào gai còn khu trú ở âm đạo, tỉ lệ sống thêm 5 năm đạt khoảng 80 % ; nhưng khi ung thư đã lan rộng, tỉ lệ này giảm còn 20%.

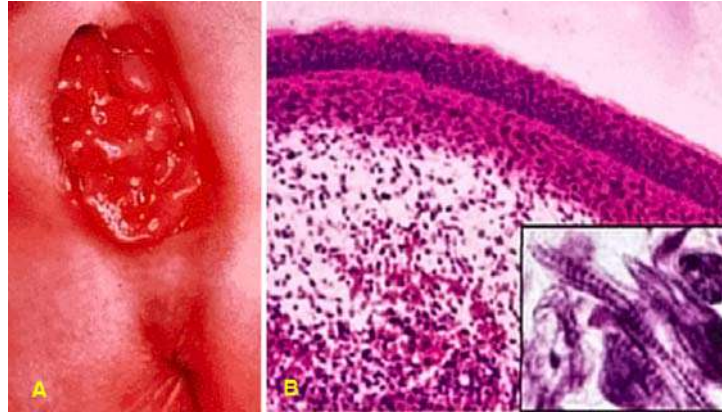


Hình 7 : VAIN 3 không bắt màu Lugol (A) ; Vi thể VAIN 3 (B) ; Carcinôm tế bào gai âm đạo xâm lấn

B. Carcinôm tuyến nguyên phát ở âm đạo : rất hiếm gặp, thường xảy ra ở phụ nữ trẻ có mẹ sử dụng thuốc diethylstilbestrol (DES) trong thời gian mang thai.

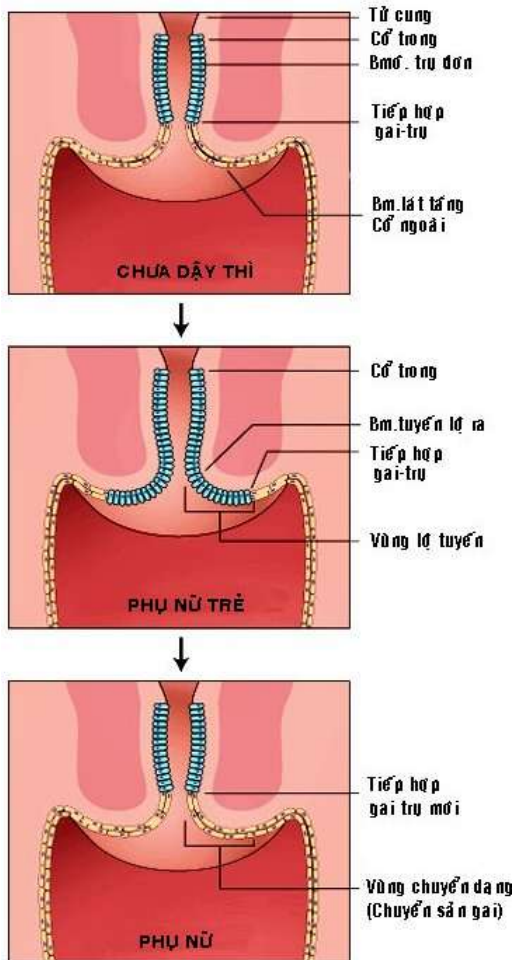
C. Sarcôm cơ vân dạng chùm nho (Botryoid sarcoma): Ở các bé gái, sarcôm cơ vân dạng chùm nho là u đường sinh dục thường gặp nhất. Hầu hết các trường hợp đều nhỏ hơn 5

tuổi, trong đó 2/3 bệnh xảy ra trong 2 năm đầu đời. U xuất phát từ lớp mô đệm sát biểu mô, có nguồn gốc từ trung mô không biệt hóa. U xâm nhập vào thành âm đạo và vào các cấu trúc vùng chậu. Đại thể u có dạng nhiều polyp hợp lại giống chùm nho, nhầy như thạch, sa khỏi âm đạo. Trên vi thể, u gồm các nguyên bào cơ vân (rhabdomyoblast) hình tròn hay hình thoi, bào tương ưa eosin, nằm trong mô đệm dạng niêm và thường tập trung thành 1 lớp đặc ngay sát dưới biểu mô. Trong bào tương của tế bào u có thể thấy vân cơ. U lan rộng nhanh, cho di căn hạch và di căn xa. Bệnh có tiên lượng xấu, tỉ lệ sống 5 năm là 10 - 35%. (hình 8)



Hình 8: Sarcôm dạng chùm nho, sa khỏi âm đạo (A) Tế bào hình tròn hoặc hình thoi, bào tương ái toan (B), có thể thấy vân ngang trong bào tương (hình nhỏ)

BỆNH LÝ CỔ TỬ CUNG

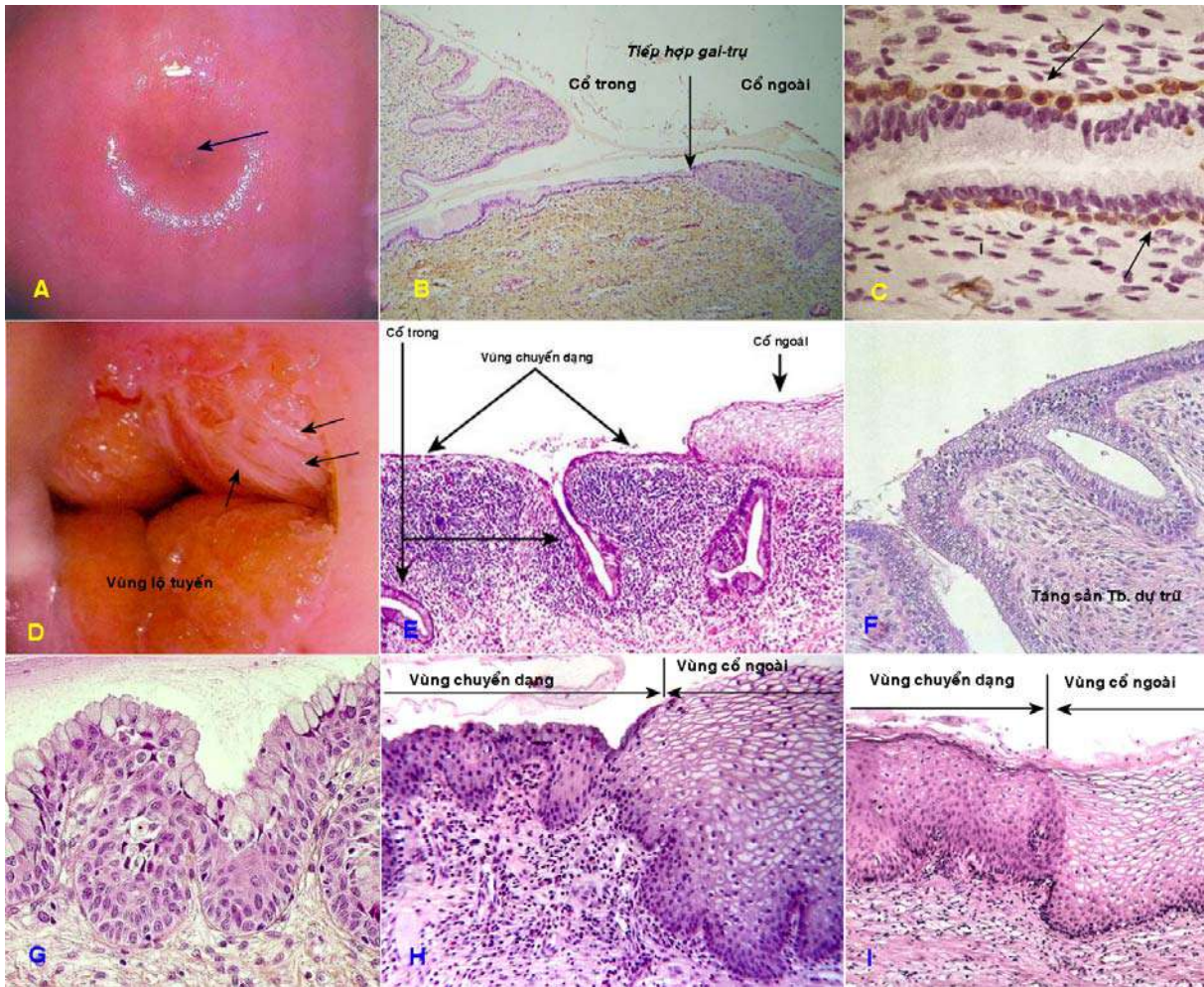


Hình 9 : Vùng chuyển dạng

Cổ tử cung (CTC) gồm cổ ngoài là phần nhô vào trong âm đạo, được bao phủ bởi biểu mô lát tầng không sừng hóa và cổ trong là một ống hình trụ nối cổ ngoài với buồng tử cung, được phủ bởi biểu mô trụ đơn tiết nhầy, biểu mô này gấp nếp sâu vào trong mô đệm bên dưới tạo thành các khe tuyến. Lỗ ngoài CTC là ranh giới giữa cổ ngoài và cổ trong CTC. Đường tiếp hợp gai-trụ là nơi nối tiếp giữa biểu mô trụ đơn của cổ trong với biểu mô lát tầng không sừng hóa của cổ ngoài. Khi chưa dậy thì, đường tiếp hợp gai-trụ nằm đúng ngay lỗ ngoài CTC. Ở phụ nữ trong tuổi hoạt động sinh dục, tuyến cổ trong lan dần xuống cổ ngoài, tạo ra vùng lộ tuyến CTC, đẩy đường tiếp hợp gai - trụ ra xa khỏi lỗ ngoài CTC. Trong vùng lộ tuyến, biểu mô trụ đơn sẽ chuyển sản gai thành biểu mô lát tầng; vùng lộ tuyến được gọi là vùng chuyển dạng, với sự hình thành một đường tiếp hợp gai-trụ mới ở vị trí ban đầu (Hình 9). Đến tuổi mãn kinh, do tình trạng teo niêm mạc, đường tiếp hợp gai-trụ cùng với vùng chuyển tiếp tụt sâu trở lại vào trong kênh CTC.

Để hiểu vì sao các bệnh lý CTC hay xảy ra tại vùng chuyển dạng, cần phải hiểu rõ hơn về hiện tượng chuyển sản gai. Biểu mô cổ trong gồm 1 lớp tế bào trụ đơn tiết nhầy; giữa mặt đáy của tế bào này và màng đáy bên dưới còn

có một lớp không liên tục các tế bào nhỏ nhân tròn tương đối khó thấy, gọi là các tế bào dự trữ (reserve cells). Các tế bào dự trữ có chức năng tương tự tế bào lớp đáy của biểu mô cổ ngoài, giữ nhiệm vụ sinh sản tạo ra các tế bào trụ tiết nhầy mới thay thế cho các tế bào đã bị hư hỏng bong tróc. Khi có lộ tuyến CTC, biểu mô cổ trong phải thích nghi với môi trường mới có tính axit của âm đạo bằng cách tăng sản các tế bào dự trữ, tạo nên các lớp tế bào biệt hoá theo hướng gai, đẩy dần lớp tế bào trụ đơn lên trên và cuối cùng hình thành nên một biểu mô lát tầng tương tự cổ ngoài (Hình 10). Chính do hoạt động tăng sản và chuyển sản này mà vùng chuyển dạng dễ bị tác động bởi các tác nhân gây viêm và tác nhân sinh u, dẫn đến các bệnh lý viêm và u của CTC.



Hình 10: CTC bình thường, đường tiếp hợp gai-trụ (mũi tên, A); Tiếp hợp gai-trụ dưới kính hiển vi (B); Các tế bào dự trữ bắt màu nâu (hoá mô miễn dịch với kháng thể chống KA) nằm dưới lớp tế bào trụ (C); Vùng lộ tuyến CTC màu đỏ hơn, có chứa các đám chuyển sản gai (mũi tên, D); Vùng chuyển dạng (E); Tế bào dự trữ bắt đầu tầng sản (F); Các lớp chuyển sản gai, đẩy tế bào trụ lên trên (G, H); Vùng chuyển dạng đã chuyển sản gai hoàn toàn, trở thành biểu mô lát tầng giống cổ ngoài CTC (I).

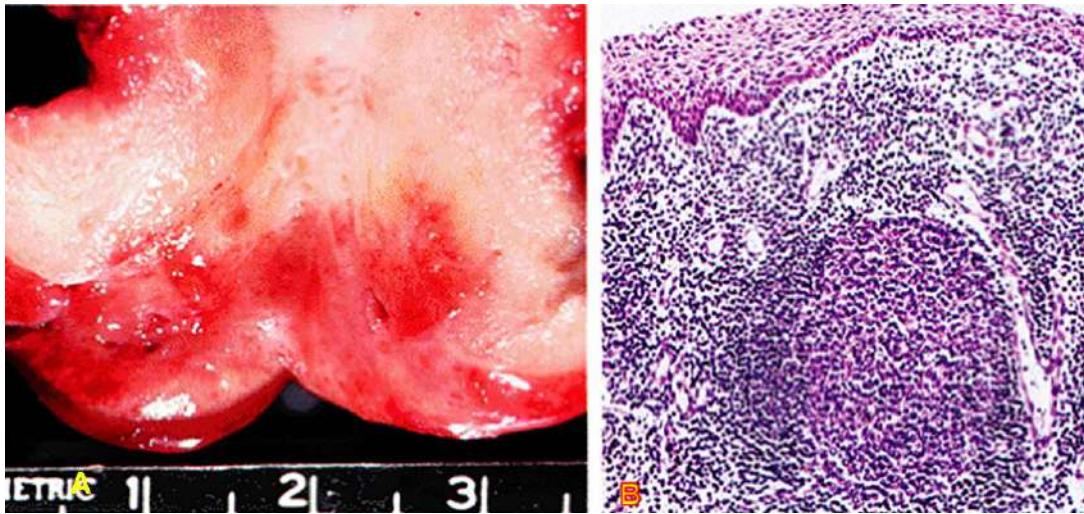
I. VIÊM CỔ TỬ CUNG (cervicitis):

Là bệnh lý rất thường gặp, gây ra huyết trắng âm đạo. CTC có thể bị viêm cấp tính hoặc mãn tính, do nhiều loại vi sinh vật khác nhau như Streptococcus, Staphylococcus, Enterococcus, E. coli, Chlamydia trachomatis, virút Herpes simplex týp 2... Bệnh nhân bị lây qua đường tình dục, hoặc do sử dụng băng vệ sinh hoặc dụng cụ tránh thai (loại mũ trùm cổ tử cung đặt trong âm đạo) đã nhiễm bẩn.

Hình thái tổn thương :

Trong viêm cấp tính, CTC bị sưng đỏ, có mủ chảy ra từ lỗ CTC. Trên vi thể, có hiện tượng thâm nhập bạch cầu đa nhân và phù nề mô đệm.

Trong viêm mãn tính, CTC sung huyết và có thể bị loét trợt trên bề mặt. Trên vi thể có hiện tượng thâm nhập các tế bào viêm kinh niên. (Hình 11)



Hình 11 : CTC bị viêm mãn tính, sung huyết đỏ (A), Trên vi thể, mô đệm thâm nhập các tế bào viêm mãn tính và có sự hình thành nang limphô (B).

II. U CỔ TỬ CUNG

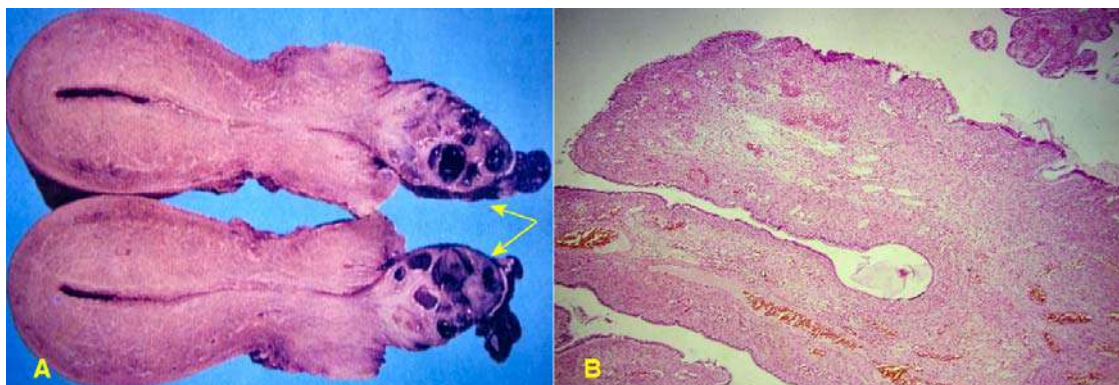
A. U lành tính và tổn thương dạng U

1. Polyp cổ trong CTC (endocervical polyp):

Là 1 tổn thương giả u, được hình thành do quá trình viêm nhiễm gây kích thích tăng sản biểu mô và mô đệm. Bệnh được thấy ở 2-5% phụ nữ, có thể gây xuất huyết hoặc huyết trắng.

Hình thái tổn thương : Polyp có dạng khối tròn thò ra ở lỗ ngoài CTC hoặc nằm trong kênh CTC, có hoặc không có cuống; kích thước thường < 3 cm ; bề mặt trơn láng, màu hồng nhạt. Trên vi thể, bề mặt polyp được phủ bởi biểu mô trụ đơn tiết nhầy của cổ trong, có chỗ chuyển sản gai; mô đệm sợi phù nề, mạch máu sung huyết giãn rộng do thường có phản ứng viêm đi kèm (Hình 12).

Điều trị khỏi hẳn bằng cách cắt bỏ hoặc nạo kênh CTC.

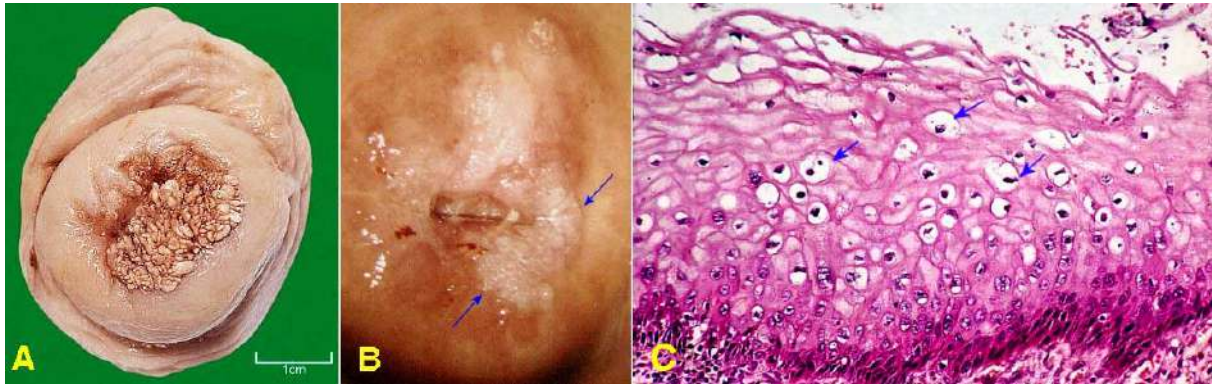


Hình 12: Polyp cổ trong CTC (mũi tên, A; Trên vi thể, polyp được phủ bởi biểu mô trụ đơn tiết nhầy (B).

2. Condylôm CTC

Do lây truyền qua đường tình dục các HPV týp nguy cơ thấp (týp 6, 11, 42, 44, 53, 54, 62, 66). Condylôm CTC có thể có dạng sùi giống ở âm hộ hoặc dạng phẳng, tổn thương giới hạn rõ, hơi gồ cao hơn biểu mô xung quanh. Trên vi thể có thể trong các lớp nông của biểu mô tổn thương đặc trưng của nhiễm HPV là các tế bào rỗng. (Hình 13)

Condylôm CTC là u lành và đa số tự thoái triển, một số trường hợp tồn tại kéo dài và chuyển thành ung thư khi có nhiễm thêm HPV týp nguy cơ cao.



Hình 13: Condylôm sùi cổ tử cung (A); Condylôm phẳng (mũi tên, B); Tế bào rồng (mũi tên) trong các lớp nông của biểu mô (C)

2. Tân sinh trong biểu mô CTC (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN):

Hầu hết các carcinôm tế bào gai xâm nhập ở CTC (là loại ung thư CTC thường gặp nhất) đều xuất phát từ các tổn thương tiền ung nằm trong vùng chuyển dạng; các tổn thương có thể đã hiện diện từ hàng chục năm nay, cho phép phát hiện bằng khảo sát tế bào học với phết mỏng Papanicolaou. Có nhiều hệ thống đặt tên và phân chia mức độ tổn thương tiền ung khác nhau (Hình 14):

- Hệ thống phân độ nghịch sản của thập niên 60 thế kỷ trước, phân chia tổn thương tiền ung thành 3 mức độ: nghịch sản nhẹ, nghịch sản vừa và nghịch sản nặng.

- Hệ thống tân sinh trong biểu mô CIN (cervical intraepithelia neoplasia) của thập niên 70 và 80, phân chia 3 mức độ: CIN 1, CIN 2, CIN 3 (CIN 3 tương ứng với nghịch sản nặng và carcinôm tại chỗ)

- Hệ thống Bethesda 1991 và 2001, gọi tổn thương tiền ung là tổn thương tế bào gai trong biểu mô SIL (squamous intraepithelial lesions) gồm 2 mức độ: grad thấp (LSIL - low SIL), tương ứng với nghịch sản nhẹ và condylôm cổ tử cung; và grad cao (HSIL - high SIL), tương ứng nghịch sản vừa, nghịch sản nặng và carcinôm tại chỗ.

Các bệnh viện của Tp.HCM hiện nay đang sử dụng hệ thống CIN trong chẩn đoán mô bệnh học và hệ thống Bethesda trong chẩn đoán tế bào học.

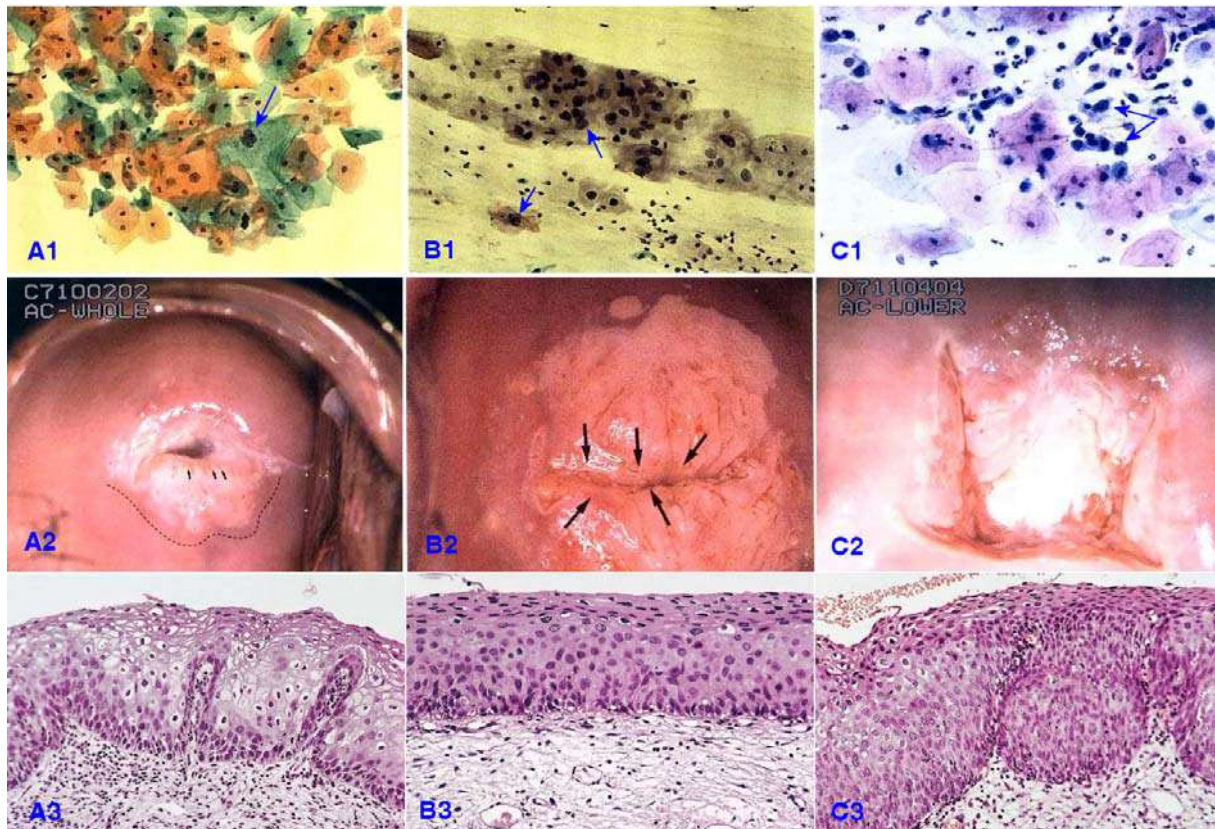
		LSIL	HSIL		
		CIN 1	CIN 2	CIN 3	
TẾ BÀO HỌC					
	Bình thường	Nghịch sản nhẹ	Nghịch sản vừa	Nghịch sản nặng	Carcinôm tại chỗ
BIỂU MÔ CTC					

Hình 14: Sự tương ứng giữa các hệ thống đánh giá tổn thương tiền ung CTC

Tuổi mắc bệnh thường gặp của CIN là 20-35t . Các nghiên cứu dịch tế học lâm sàng, bệnh học, sinh học phân tử đều đã xác định HPV là nhân tố chính trong cơ chế phát sinh các tổn thương tiền ung và ung thư CTC (xem phần papillomavirus trong chương bệnh học u). Ngoài

ra còn phải kể đến các yếu tố nguy cơ khác có tác động vào mối tương tác phức tạp giữa virút và cơ thể chủ như tình trạng có nhiều bạn tình, tuổi giao hợp lần đầu sớm, sanh nhiều con, hút thuốc lá, uống thuốc ngừa thai kéo dài, suy giảm miễn dịch, nhiễm trùng phụ khoa, đời sống kinh tế xã hội thấp...

Đại thể: CIN không có hình ảnh đại thể đặc trưng; CTC có vẻ bình thường hoặc có viêm đỏ, loét trợt gây lầm lẫn với các viêm CTC thường gặp. Điều này càng nói lên tầm quan trọng của các khảo sát tế bào học; khi kết quả phết mỏng Papanicolaou bất thường, cho soi CTC có thể thấy những tổn thương gợi ý như vết trắng, chấm đốm hoặc khảm, từ đó xác định vị trí để sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học (Hình 15).



Hình 15: Hình ảnh tế bào học, soi cổ tử cung và mô bệnh học của CIN 1 (A1, A2, A3), CIN 2 (B1, B2, B3), CIN 3 (C1, C2, C3)

Vi thể: Trong CIN, quá trình trưởng thành bình thường của tế bào gai từ lớp đáy lên đến lớp bề mặt bị rối loạn: mật độ tế bào tăng, tế bào rối loạn biệt hoá, mất phân cực, nhân tăng sắc không điển hình, tỉ lệ phân bào tăng. CIN được chia thành 3 mức độ:

- CIN1: tương ứng với nghịch sản nhẹ, lớp tế bào bất thường chiếm 1/3 dưới chiều dày biểu mô.
- CIN2: tương ứng với nghịch sản vừa, lớp tế bào bất thường chiếm 2/3 dưới chiều dày biểu mô.
- CIN3: tương ứng với nghịch sản nặng (lớp tế bào bất thường chiếm gần hết chiều dày biểu mô, nhưng lớp tế bào bề mặt vẫn còn bình thường) và carcinôm tại chỗ (bất thường chiếm toàn bộ chiều dày biểu mô).

Tổn thương tiền ung có thể bắt đầu từ CIN 1, diễn tiến từ từ thành CIN 2, CIN 3, hoặc ngay từ đầu đã là CIN 3. Tuy nhiên, có đến 50-60% CIN 1 thoái triển, 30% tồn tại lâu dài không tiến triển thêm và chỉ có 20% tiến triển thành CIN 3, 1-5% diễn tiến thành ung thư xâm lấn. CIN 3 có 33% thoái triển, 60-74% tiếp tục tiến triển. Quá trình tiến triển của CIN thành ung thư xâm lấn có thể diễn ra trong nhiều năm, thậm chí hàng chục năm.

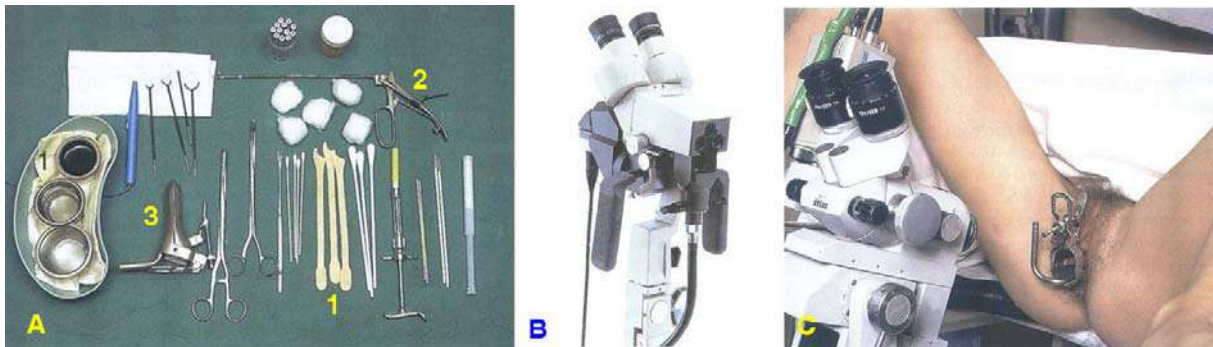
Liên hệ lâm sàng: CIN dựa vào tế bào học, soi tử cung và sinh thiết dưới soi. Đối với CIN 1, theo dõi định kỳ bằng phết mỏng Papanicolaou và soi cổ tử cung khi cần thiết; đối với CIN 2

và CIN 3, tổn thương được cắt bỏ bằng vòng điện (loop electrocautery excision procedure - LEEP).

Chương trình tầm soát và phòng ngừa ung thư cổ tử cung:

Chính vì tổn thương tiền ung CTC có thể kéo dài hàng chục năm nên có thể tầm soát phát hiện sớm bằng phết mỏng Papanicolaou, trước khi nó chuyển sang giai đoạn ung thư xâm nhập. Theo khuyến cáo của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ, đối với phụ nữ từ 18-40, cần thực hiện định kỳ mỗi 3 năm 1 lần, trên 40 tuổi thì mỗi năm 1 lần. Để thực hiện phết mỏng, người phụ nữ được khám phụ khoa, dùng que gỗ (que Ayre) để cạo lấy một ít tế bào biểu mô từ cổ trong và cổ ngoài CTC, trải lên kính, nhuộm Papanicolaou và quan sát dưới kính hiển vi. Soi cổ tử cung và sinh thiết để chẩn đoán mô bệnh học nếu thấy có tổn thương nghi ngờ. (Hình 16)

Vì đại đa số ung thư cổ tử cung có liên hệ với HPV, do đó có thể nghĩ đến việc sử dụng vaccin ngừa HPV để tạo ra miễn dịch chủ động chống nhiễm HPV. Hiện đang có những chiến dịch quảng cáo rầm rộ và cạnh tranh ráo riết giữa 2 chế phẩm vaccin khá đắt tiền, Cervarix của công ty GlaxoSmithKline, (chống được HPV týp 16, 18, 31, 45) và Gardasil của Merck (chống được HPV týp 6, 11, 16, 18); để có hiệu quả thì các vaccin này phải được dùng ngay từ khi còn trẻ từ 12 -17 tuổi (nghĩa là chưa có hoạt động tình dục). Thực ra, cả 2 loại vaccin trên chỉ mới chống được một số chứ không phải tất cả các týp HPV nguy cơ cao; và phải đợi 20 năm nữa mới có thể đánh giá đầy đủ hiệu quả chống ung thư CTC của các vaccin này. Vì vậy theo một số tác giả, có một cách đơn giản và ít tốn kém hơn để phòng tránh ung thư CTC, đó là sống lành mạnh, vợ chồng chung thủy và xét nghiệm tế bào học đều đặn.



Hình 16: Dụng cụ tầm soát ung thư CTC, que Ayre (1), kim bấm sinh thiết (2), mỏ vịt (3) (A); Máy soi cổ tử cung (B); khám phụ khoa và soi CTC (C).

B. UNG THƯ CTC:

1. Dịch tễ và yếu tố nguy cơ:

Ung thư CTC chiếm 10% tổng số các ung thư ở phụ nữ nói chung. Ghi nhận ung thư ở BV. Ung bướu Tp.HCM (2003) và Bệnh viện K Hà nội (2001-04) cho thấy ung thư CTC đứng hàng thứ hai và thứ 5 trong số 10 ung thư thường gặp ở nữ giới. Ở các nước phát triển, tần suất mắc bệnh và tỉ lệ tử vong do ung thư CTC giảm đáng kể nhờ chương trình tầm soát tế bào học, sanh ít con và đời sống xã hội được cải thiện. Tuổi mắc bệnh trung bình là 40-60 tuổi. Nhân tố chính trong cơ chế phát sinh ung thư CTC là HPV, lây truyền chủ yếu qua đường tình dục.

2. Lâm sàng

Ở giai đoạn sớm, bệnh nhân không có triệu chứng hoặc chỉ bị xuất huyết âm đạo sau giao hợp. Khi bệnh đã tiến triển, triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất rong huyết hoặc ra huyết trắng kéo dài và hôi. Giai đoạn trễ, u ăn lan ra ngoài tử cung chèn ép niệu quản gây thận ứ nước, vào bàng quang gây tiểu máu, dò bàng quang – âm đạo, vào trực tràng gây dò trực tràng-âm đạo... Ung thư di căn theo đường bạch huyết đến các hạch cạnh CTC, hạch chậu ngoài, hạch hạ vị, hạch trên đòn; ít khi cho di căn theo đường máu.

Giai đoạn lâm sàng:

* Giai đoạn 0: Carcinôm tại chỗ (CIN 3)

* Giai đoạn 1: Carcinôm còn giới hạn ở CTC:

1a1: Xâm nhập vào mô đệm < 3mm chiều sâu

1a2: Xâm nhập mô đệm > 3 mm nhưng < 5mm chiều sâu

1b : Xâm nhập mô đệm nhiều hơn giai đoạn 1a2

- * Giai đoạn 2: Carcinôm lan rộng ra ngoài CTC nhưng chưa đến thành chậu và 1/3 dưới âm đạo
- * Giai đoạn 3: Carcinôm lan rộng đến thành chậu và đến 1/3 dưới âm đạo.
- * Giai đoạn 4: Carcinôm lan rộng ra ngoài vùng chậu hoặc liên quan đến niêm mạc trực tràng, bàng quang. Giai đoạn này đã có di căn.

3. Hình thái tổn thương:

Đại thể: u có thể có dạng sùi (phổ biến nhất), loét và thâm nhiễm.

Vi thể: gồm các loại mô học chính sau:

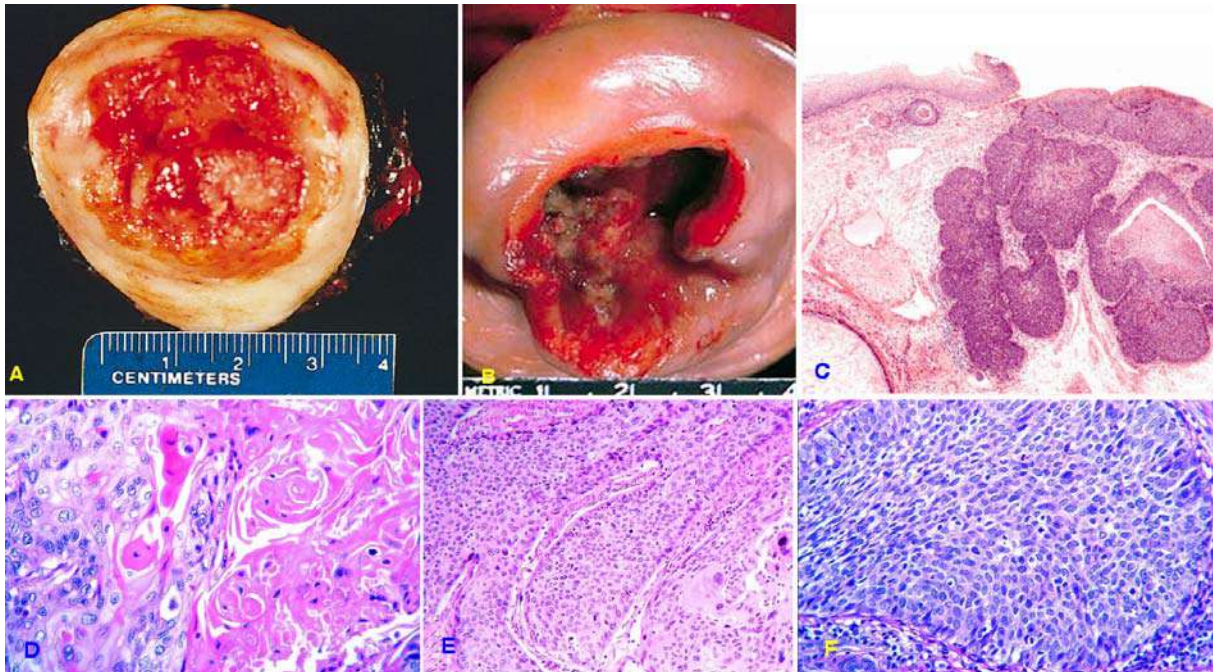
- * Carcinôm tế bào gai (75-80%)
- * Carcinôm tuyến (10-15%)
- * Các loại mô học khác ít gặp (<5%): Carcinôm gai - tuyến, carcinôm thần kinh nội tiết...

a/ Carcinôm tế bào gai (squamous cell carcinoma): Đa số carcinôm tế bào gai CTC xuất phát từ tổn thương tiền ung nằm trong vùng chuyển dạng; hơn 2/3 các trường hợp CIN 3 sẽ phát triển thành ung thư trong vòng 3 – 20 năm nếu không được điều trị. Trên vi thể, phân biệt 3 dạng chính:

Carcinôm tế bào gai sừng hóa: thuộc loại biệt hoá tốt, grad 1. Tế bào u có các đặc điểm ác tính, có cầu liên bào và chất sừng trong bào tương, tạo được các cầu sừng.

Carcinôm tế bào gai không sừng hóa, loại tế bào lớn: thuộc loại biệt hoá vừa, grad 2. Tế bào có kích thước lớn, dị dạng, xếp thành từng đám, có thể thấy cầu liên bào nhưng không có cầu sừng.

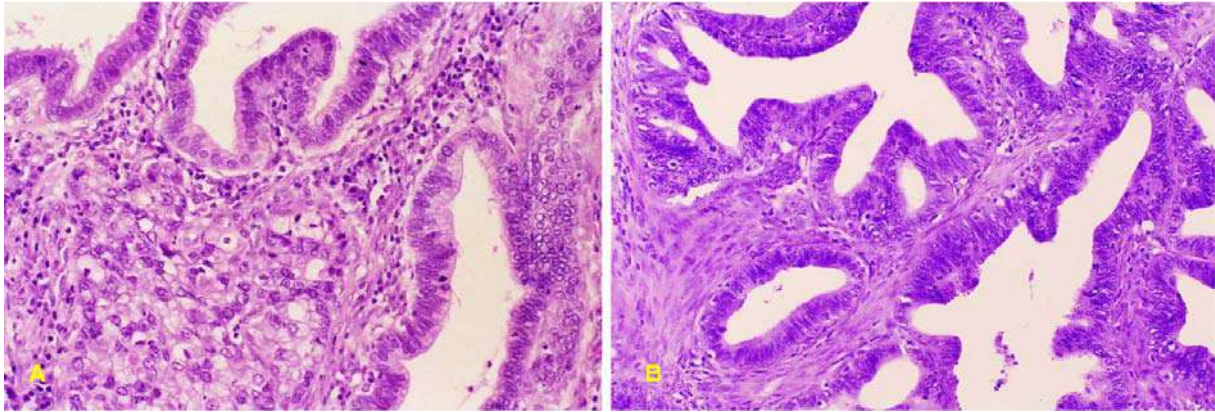
Carcinôm tế bào gai không sừng hóa, loại tế bào nhỏ: thuộc loại biệt hoá kém, grad 3. Tế bào u kích thước nhỏ, dị dạng, không có cầu liên bào và cầu sừng. (Hình 17)



Hình 17: Ung thư CTC dạng sùi (A); loét (B); Carcinôm tế bào gai xâm nhập xuất phát từ vùng chuyển dạng (C); Carcinôm tế bào gai sừng hoá, có cầu sừng (D); Carcinôm tế bào gai không sừng hóa, loại tế bào lớn (E); Carcinôm tế bào gai không sừng hoá, loại tế bào nhỏ (F).

b/ Carcinôm tuyến (adenocarcinoma): gồm nhiều loại khác nhau như carcinôm tuyến cổ trong CTC (endocervical adenocarcinoma), carcinôm tuyến dạng nội mạc, carcinôm tuyến kiểu ruột, carcinôm tuyến tế bào sáng, carcinôm gai-tuyến...trong đó, carcinôm tuyến cổ trong là loại

thường gặp nhất, chiếm 70%. Tùy theo mức độ biệt hoá, có thể thấy các cấu trúc tuyến rõ rệt hoặc chỉ là các đám đặc nhiều khi khó phân biệt với carcinôm tế bào gai biệt hoá kém. (Hình 18)



Hình 18: Carcinôm tuyến cổ trong (A); Carcinôm tuyến dạng nội mạc (B)

4. Điều trị và tiên lượng

Điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ tử cung và 2 phần phụ đối với ung thư giai đoạn 1, các giai đoạn muộn hơn đòi hỏi phối hợp thêm xạ trị và hoá trị. Tiên lượng bệnh nhân phụ thuộc rõ rệt vào giai đoạn lâm sàng. Tỷ lệ sống thêm 5 năm cho giai đoạn 1, 2, 3 và 4 lần lượt là 80-95%, 75%, 35% và 15%.

BỆNH LÝ THÂN TỬ CUNG

Tử cung ở người trưởng thành có hình quả lê gồm phần CTC và thân tử cung. Buồng tử cung có hình tam giác, lót bởi nội mạc tử cung, bao xung quanh là thành cơ dày và ngoài cùng là lớp thanh mạc (Hình 19). Nội mạc tử cung có cấu tạo gồm các tuyến nội mạc và mô đệm nội mạc. Trong giai đoạn hoạt động sinh dục, nội mạc sẽ có những biến đổi theo chu kỳ dưới ảnh hưởng của nội tiết tố estrogen và progesterone từ buồng trứng. Một chu kỳ của nội mạc tử cung (chu kỳ kinh nguyệt) gồm có 3 giai đoạn: phát triển, chế tiết và hành kinh. Trong giai đoạn hành kinh, 2/3 trên nội mạc – gọi là lớp chức năng sẽ bong tróc ra, chỉ còn lại lớp đáy.



Hình 19: Sơ đồ cấu trúc tử cung

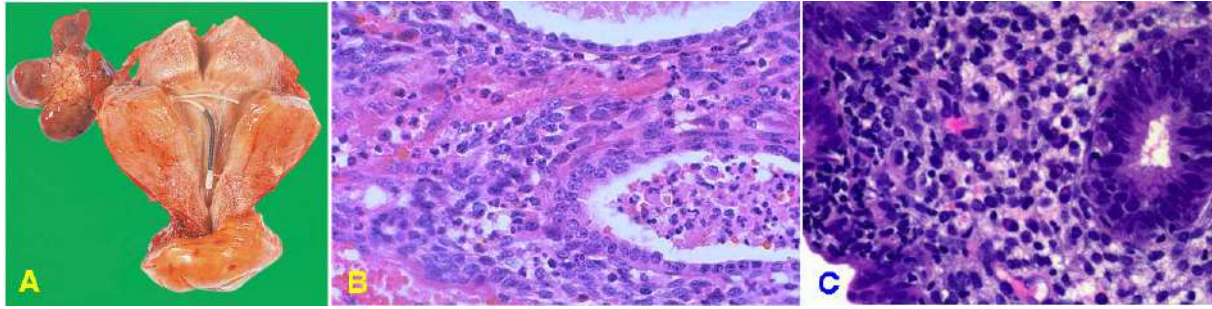
I. VIÊM

Viêm nội mạc tử cung có thể gây sốt, đau bụng vùng chậu và thường có xuất huyết tử cung bất thường.

A. Viêm nội mạc tử cung cấp tính (*acute endometritis*)

Viêm nội mạc tử cung cấp thường xảy ra sau sẩy thai, sau sinh và dùng dụng cụ trong tử cung (nạo tử cung - đặt vòng tránh thai - khoét chóp). Tác nhân gây viêm thường là liên cầu trùng, tụ cầu trùng, lậu cầu trùng và *Clostridium welchii* đi từ CTC lên. Khảo sát vi thể có thể thấy bạch cầu đa nhân tập trung thành ổ trong mô đệm, tạo thành các ổ áp xe nhỏ hoặc ú trong lòng các ống tuyến, làm vỡ ống tuyến. (hình 20B)

Nạo sinh thiết buồng tử cung giúp chẩn đoán và góp phần điều trị nhờ lấy ra được các mô hoại tử trong lòng tử cung.



Hình 20: Vòng tránh thai trong tử cung (A); Viêm nội mạc tử cung cấp tính, mũ trong lòng ống tuyến và mô đệm nội mạc tử cung (B). Viêm nội mạc tử cung mạn tính (C)

B. Viêm nội mạc tử cung mạn tính (chronic endometritis)

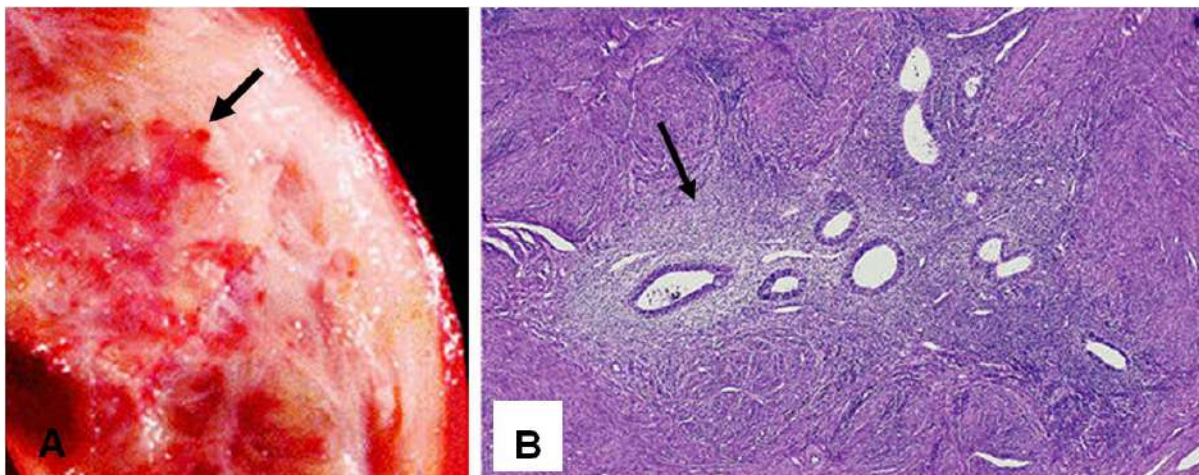
Viêm nội mạc tử cung mạn tính thường gặp trong trường hợp sót nhau sau sẩy thai, sau sinh, viêm vùng chậu, tử cung có vòng tránh thai. Tác nhân gây viêm mạn tính thường là vi khuẩn thông thường, nhưng cũng có thể do một số tác nhân đặc biệt như vi khuẩn lao, Chlamydia trachomatis, 1 số loại virút như HPV, virút Herpes Simplex, Cytomegalovirus; trong nhiều trường hợp không tìm thấy được các tác nhân gây bệnh. Trên vi thể, nội mạc tử cung thấm nhập nhiều tế bào viêm đơn nhân như tương bào, limphô bào. Tình trạng viêm làm các tuyến trưởng thành ở nhiều mức độ khác nhau và các tế bào mô đệm biến dạng thành hình thoi nên khó đánh giá giai đoạn nội tiết của nội mạc. (hình 20C)

II. BỆNH TUYẾN TRONG CƠ (Adenomyosis)

Bệnh tuyến trong cơ là tình trạng có các ổ tuyến và mô đệm nội mạc bình thường nằm sâu trong lớp cơ tử cung. Khoảng 1/5 các trường hợp cắt tử cung phát hiện thấy có bệnh tuyến trong cơ. Bệnh sinh không rõ. Bệnh nhân không có triệu chứng hoặc bị đau mỗi khi hành kinh do máu kinh nguyệt bị kẹt trong lớp cơ.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Tử cung to, mặt cắt cơ tử cung có những vùng màu vàng nâu, mềm, có thể tạo nang nhỏ.
- **Vi thể:** Các ổ tuyến và mô đệm nội mạc nằm xen giữa lớp cơ, tuyến nội mạc thường ở giai đoạn phát triển. (Hình 21)



Hình 21: Hình ảnh đại thể của bệnh tuyến trong cơ (A); Các ổ nội mạc trong cơ tử cung (mũi tên, B)

III. LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG (Endometriosis)

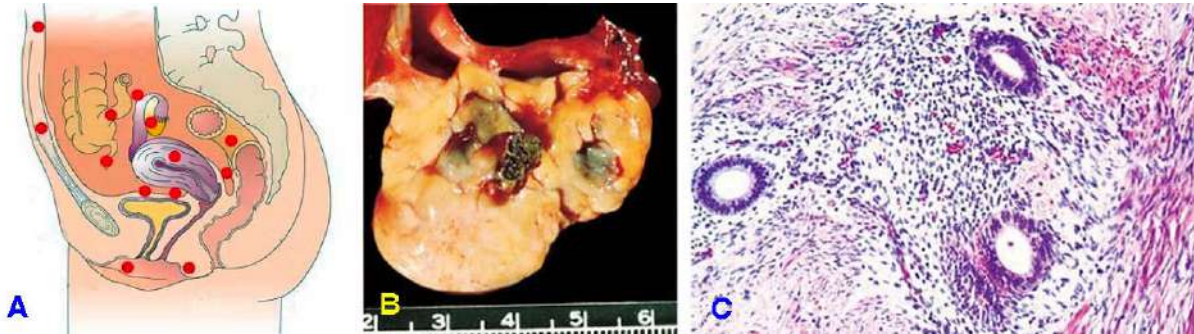
Là tình trạng có các ổ tuyến và mô đệm nội mạc bình thường nằm ngoài tử cung. Tình trạng này xảy ra ở 5-10% phụ nữ trong tuổi sinh đẻ và sẽ biến mất khi mãn kinh. Vị trí lạc nội mạc thường gặp là ở buồng trứng, dây chằng rộng, vòi trứng, bàng quang, trực tràng, túi cùng Douglas. Cơ chế gây lạc nội mạc có lẽ do các mảnh nội mạc bong ra khi hành kinh đã đi ngược

vòi trứng đến cấy ghép lên các vị trí nói trên. Triệu chứng lâm sàng nổi bật của lạc nội mạc là tình trạng đau bụng khi hành kinh, 1/3 bệnh nhân bị vô sinh.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Các ổ lạc nội mạc có màu vàng nâu, xanh nâu (do xuất huyết khi hành kinh), hoặc đỏ, có thể hoá bọc, trong chứa dịch xuất huyết cũ.

- **Vi thể:** Các đám tuyến và mô đệm nội mạc, mô sợi xung quanh có nhiều đại thực bào ứ đọng hemosiderin. (Hình 22)



Hình 22: Các vị trí lạc nội mạc tử cung (chấm đỏ, A); Các nốt lạc nội mạc màu nâu xanh ở buồng trứng (B); Các đám tuyến và mô đệm nội mạc tử cung ở trong mô đệm buồng trứng (C)

IV. TĂNG SẢN NỘI MẠC TỬ CUNG (endometrial hyperplasia)

Bình thường, tác động kích thích gây tăng sản của estrogen trên nội mạc tử cung sẽ bị kiểm chế bởi tác động bảo vệ của progesteron. Khi nồng độ estrogen tăng quá cao và đủ lâu so với nồng độ progesteron, các tuyến nội mạc sẽ bị kích thích quá mức, gây ra tăng sản nội mạc tử cung. Các nguyên nhân gây tăng sản nội mạc tử cung gồm: các chu kỳ không rụng trứng, hội chứng buồng trứng đa nang, các khối u buồng trứng tiết estrogen (u tế bào hạt), điều trị bằng estrogen, béo phì. Tăng sản nội mạc tử cung thường gặp ở phụ nữ quanh tuổi mãn kinh.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Lớp nội mạc có thể dày toàn bộ hoặc khu trú dưới dạng giống một polyp, mật độ mềm, màu hồng nhạt. Khi nạo sinh thiết ra được nhiều mô hơn bình thường.

- **Vi thể:** Dựa trên hình thái tế bào và cấu trúc tuyến, phân biệt các loại tăng sản nội mạc tử cung sau (theo Tổ chức Y tế thế giới) :

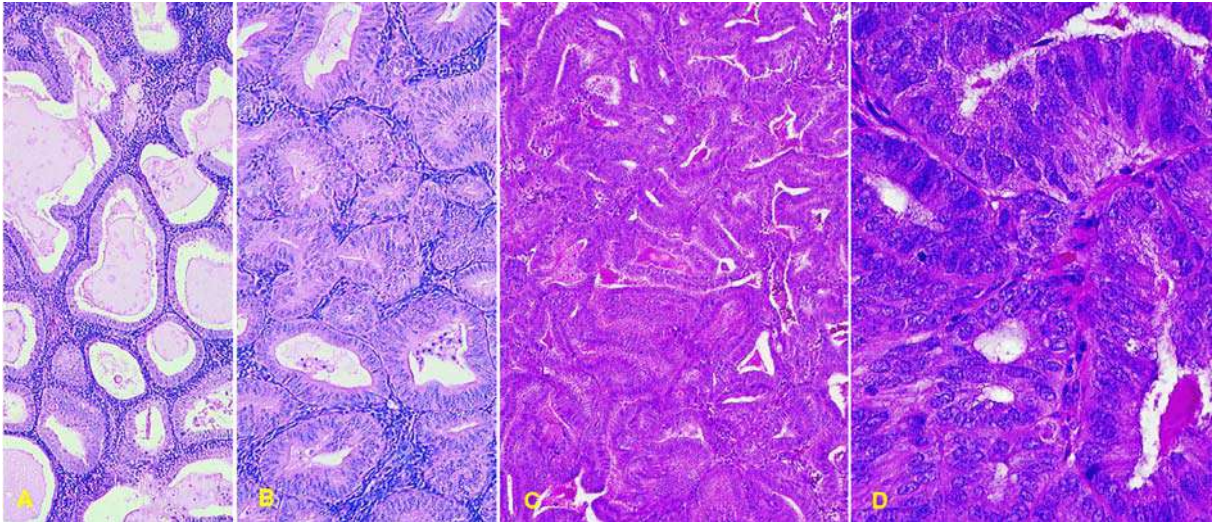
- Tăng sản đơn giản điển hình
- Tăng sản phức tạp điển hình
- Tăng sản đơn giản không điển hình
- Tăng sản phức tạp không điển hình

* **Tăng sản đơn giản điển hình** (simple hyperplasia without atypia): là loại tăng sản nội mạc tử cung thường gặp nhất. Các tuyến nội mạc gia tăng số lượng so với mô đệm, tế bào tuyến có nhân bầu dục, đều, lệch về cực đáy như các tuyến nội mạc ở giai đoạn phát triển. Các tuyến dẫn nở tạo bọc, kích thước to nhỏ không đều, mô đệm quanh tuyến còn nhiều.

* **Tăng sản phức tạp điển hình** (complex hyperplasia without atypia): hình thái tế bào tuyến cũng giống như trong tăng sản đơn giản điển hình, nhưng cấu trúc tuyến phức tạp hơn. Tuyến tăng sản phân nhánh phức tạp, nằm chen chúc nhau, với ít mô đệm quanh tuyến.

* **Tăng sản không điển hình** (atypical hyperplasia): tế bào tuyến không điển hình tăng sản chồng chất 2 đến 4 lớp tế bào, nhân lớn, nhiễm sắc chất thô, hạch nhân rõ, mất phân cực, tỉ lệ phân bào tăng. Cấu trúc tuyến có thể đơn giản (gọi là **tăng sản đơn giản không điển hình**) hoặc phức tạp (gọi là **tăng sản phức tạp không điển hình**). Tăng sản phức tạp không điển hình thường gặp hơn so với tăng sản đơn giản không điển hình. (hình 23)

Chỉ có 2% tăng sản nội mạc điển hình tiến triển thành carcinôm, trong khi có đến 23% tăng sản không điển hình tiến triển thành carcinôm.



Hình 23: Tầng sản nội mạc tử cung đơn giản điển hình (A); Tầng sản phức tạp điển hình (B); Tầng sản phức tạp không điển hình, độ phóng đại nhỏ (C) và độ phóng đại lớn (D).

V. U LÀNH

A. Polyp nội mạc tử cung

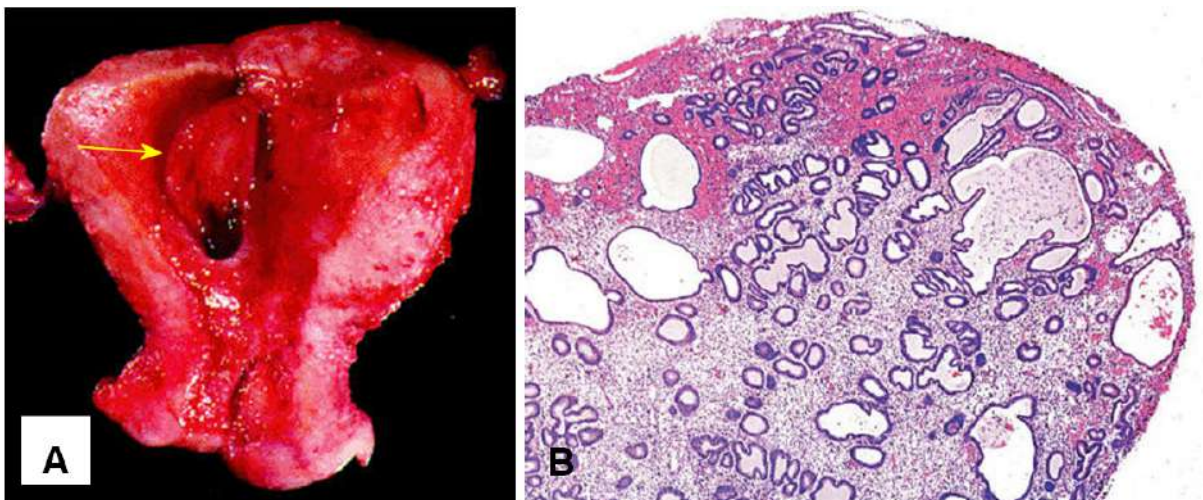
Polyp nội mạc tử cung là một u thật, do sự tăng sinh của các tế bào mô đệm nội mạc có tính chất đơn dòng. Thường gặp ở phụ nữ quanh tuổi mãn kinh, polyp nội mạc có thể gây xuất huyết tử cung bất thường.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** polyp thường ở đáy tử cung, kích thước khoảng 0,5 – 3 cm, polyp lớn có thể thò ra ngoài âm đạo qua lỗ CTC. (Hình 24)

- **Vi thể:** polyp có mô đệm xơ, nhiều mạch máu thành dày. Trong mô đệm có nhiều tuyến nội mạc giãn rộng. Bề mặt polyp phủ lớp biểu mô nội mạc thường bị loét tróc hoặc xuất huyết.

Polyp nội mạc là 1 u lành tính; tuy nhiên, khoảng 0,5% polyp có kèm theo một carcinôm tuyến.



Hình 24: Đại thể và vi thể của một polyp nội mạc ở đáy tử cung.

B. U cơ trơn tử cung (uterine leiomyoma)

Là loại u thường gặp nhất ở tử cung. Nếu gộp luôn những trường hợp u nhỏ vài milimét thì có đến 75% phụ nữ trên 30 tuổi có u lành cơ trơn tử cung. Estrogen kích thích u phát triển. U lớn nhanh khi có thai và thoái triển dần sau mãn kinh. U có thể không có triệu chứng hoặc gây đau trần bụng dưới, ra huyết âm đạo bất thường. U dưới nội mạc tử cung thường gây xuất huyết

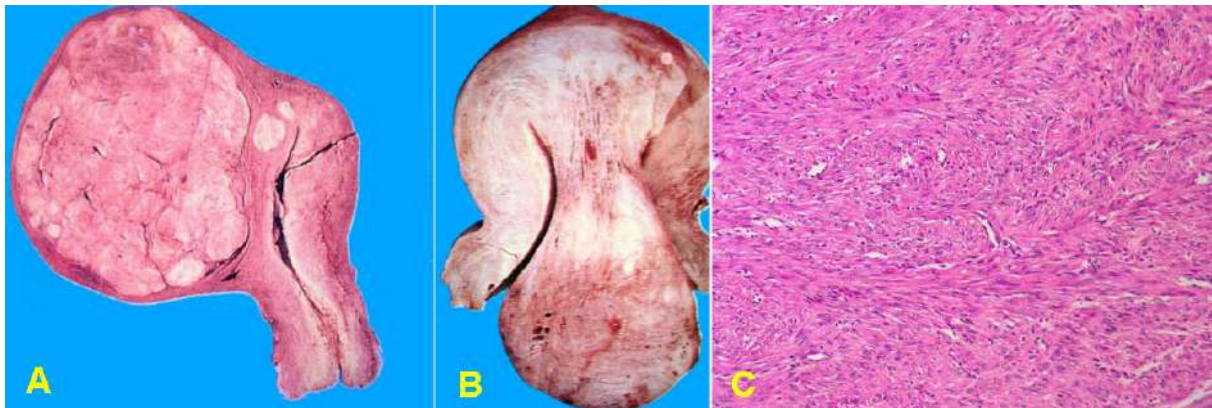
do chèn ép nội mạc. Các u lớn làm biến dạng tử cung và phát hiện được khi thăm khám vùng chậu. Những u có cuống có thể bị xoắn và hoại tử do nhồi máu.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Thường có nhiều u. U hình tròn, chắc, giới hạn rõ với mô cơ xung quanh. Mặt cắt trắng xám, có dạng cuộn. Kích thước từ vài mm đến 30 cm. U có thể nằm trong cơ, dưới nội mạc và dưới thanh mạc. U dưới nội mạc có thể có dạng polyp, thò ra ngoài âm đạo qua lỗ CTC, gọi là u cơ trơn xuất ngoại. U có thể xuất huyết khu trú, hoại tử, thoái hoá bọc hay hyalin.

- **Vi thể:** Tế bào u hình thoi giống tế bào cơ trơn với nhân hình bầu dục có 2 đầu tù, bào tương nhiều, ưa eosin. Tỷ lệ phân bào thấp. Tế bào u xếp thành bó. Trong hơn 60% u cơ trơn tử cung có hiện tượng thoái hoá hyalin và xơ hoá; 10% u cơ trơn có xuất huyết khu trú; 4% có thoái hoá bọc và hoá vôi. (hình 25)

Điều trị bằng phẫu thuật bóc tách u hoặc cắt bỏ toàn bộ tử cung khi u quá lớn.



Hình 25: U lành cơ trơn thân tử cung có giới hạn rõ (A); U dạng polyp thò ra âm đạo (B); Tế bào u hình thoi, nhân hình bầu dục, xếp thành bó (C)

VI. U ÁC

Ung thư của thân tử cung đa số là carcinôm tuyến nội mạc; các loại u ác khác như sarcom mô đệm nội mạc, carcinosarcom... chỉ chiếm không quá 2 %.

Carcinôm tuyến nội mạc tử cung (endometrial adenocarcinoma):

Carcinôm nội mạc tử cung chiếm tỷ lệ 7% ung thư xâm nhập ở phụ nữ. Tần suất mắc bệnh cao ở Châu Âu và Bắc Mỹ nhưng thấp ở Châu Á, Châu Phi và Nam Mỹ. Bệnh thường xảy ra trong độ tuổi 55-65, ít thấy ở phụ nữ < 40 tuổi. Ghi nhận có sự gia tăng tần suất ung thư này ở những người mắc bệnh béo phì, tiểu đường, cao huyết áp, độc thân không con.

Cơ chế bệnh sinh:

Có nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa tăng sản nội mạc tử cung và carcinôm tuyến nội mạc:

- Ở những người béo phì hoặc bị rối loạn kinh nguyệt do chu kỳ không rụng trứng, có sự gia tăng xuất độ của cả 2 bệnh lý, tăng sản nội mạc và carcinôm tuyến nội mạc.

- Nguy cơ carcinôm tuyến nội mạc gia tăng ở những trường hợp u buồng trứng có chế tiết estrogen (u tế bào hạt) và ở những người có dùng liệu pháp hormon estrogen thay thế để điều trị một số bệnh, thí dụ như rối loạn tiền mãn kinh.

Do vậy, phân biệt 2 nhóm carcinôm tuyến nội mạc tử cung:

- Nhóm có liên quan với tình trạng kích thích estrogen kéo dài và tăng sản nội mạc tử cung: u thường có độ biệt hoá cao, diễn tiến chậm và tiên lượng tốt. Nhóm này chiếm 80-85% các trường hợp carcinôm tuyến nội mạc, bệnh nhân thường trẻ tuổi hơn nhóm sau.

- Nhóm không có liên quan với tình trạng kích thích estrogen và không có tăng sản nội mạc tử cung: u có độ biệt hoá kém, tiên lượng xấu. Nhóm này chiếm 10-15% các trường hợp carcinôm tuyến nội mạc, bệnh nhân thường lớn tuổi, đã mãn kinh và có nội mạc tử cung teo dẹt.

Hình thái tổn thương:

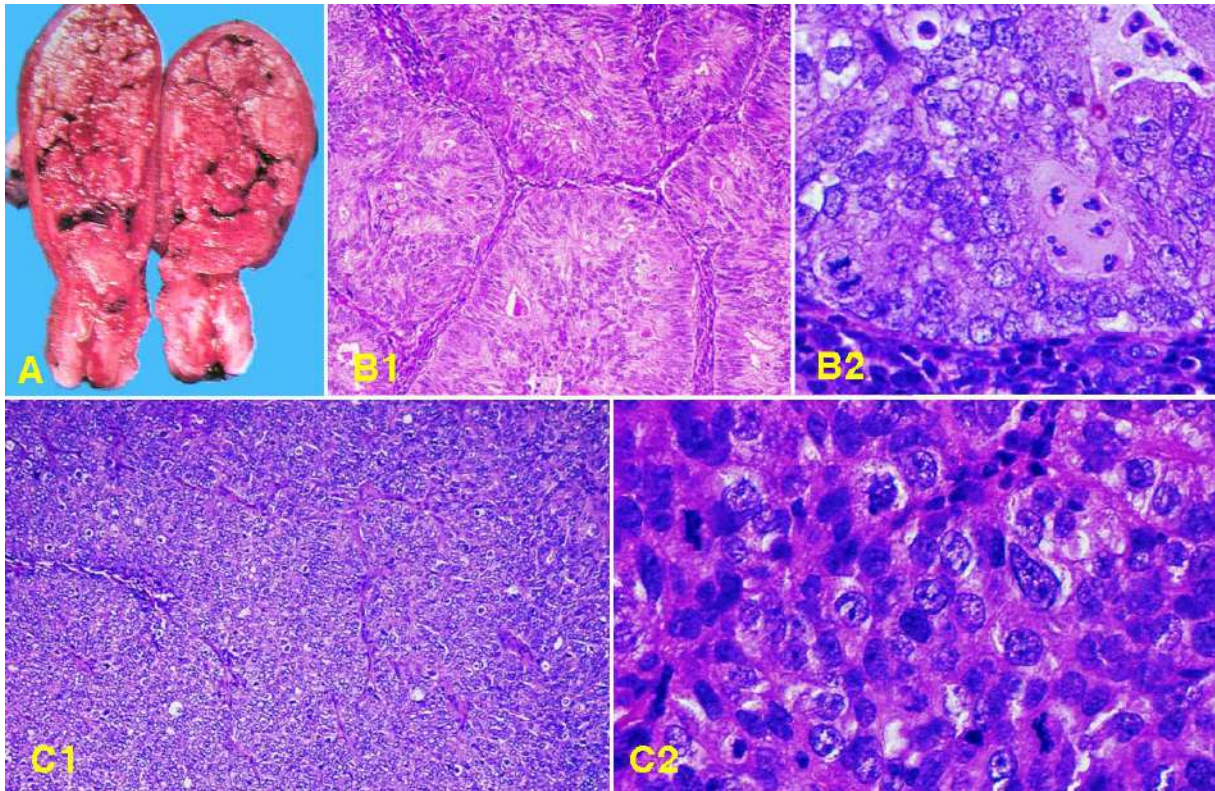
- **Đại thể:** U có dạng polyp hoặc một đám sùi ăn lan toàn bộ lớp nội mạc tử cung. U phát triển xâm nhập trực tiếp qua thành cơ tử cung vào các cấu trúc xung quanh tử cung; u có thể theo ống dẫn trứng lan tràn vào trong ổ bụng. Ở giai đoạn muộn, ung thư di căn đến các hạch vùng như hạch chậu, hạch bẹn; di căn theo đường máu đến phổi, gan, xương hoặc não.

- **Vi thể:** Hình ảnh thay đổi tùy theo mức độ biệt hoá.

* Carcinôm biệt hoá tốt (grad 1): tế bào ung thư ít dị dạng, đa số tạo lập được ống tuyến, có khi xếp thành dạng nhú hay dạng sàng, chỉ có <5% là các đám đặc.

* Carcinôm biệt hoá vừa (grad 2): tỉ lệ đám đặc tế bào trong mô bướu từ 5-50%, nhân tế bào dị dạng ít hoặc trung bình.

* Carcinôm biệt hoá kém (grad 3): tỉ lệ đám đặc >50% mô bướu, tế bào rất dị dạng, nhiều phân bào. (Hình 26)



Hình 26: Carcinôm tuyến nội mạc tử cung dạng sùi lấp hết lòng tử cung (A); Loại biệt hoá tốt tạo được ống tuyến, độ phóng đại nhỏ (B1) và lớn (B2); Loại biệt hoá kém chủ yếu là các đám đặc, độ phóng đại nhỏ (C1) và lớn (C2).

Liên hệ lâm sàng: Carcinôm tuyến nội mạc làm tử cung to ra, gây xuất huyết âm đạo bất thường kèm nhiều huyết trắng; để chẩn đoán, cần phải nạo sinh thiết buồng tử cung. Điều trị bằng phẫu thuật cắt tử cung và 2 phần phụ, có hoặc không kết hợp với xạ trị và hoá trị, tùy theo mức độ lan rộng của ung thư. Tỉ lệ sống thêm 5 năm có thể đạt đến 95% nếu ung thư giới hạn trong tử cung, nhưng chỉ còn 10-30% nếu đã lan rộng ra bên ngoài.

BỆNH LÝ TẾ BÀO NUÔI THAI KỲ

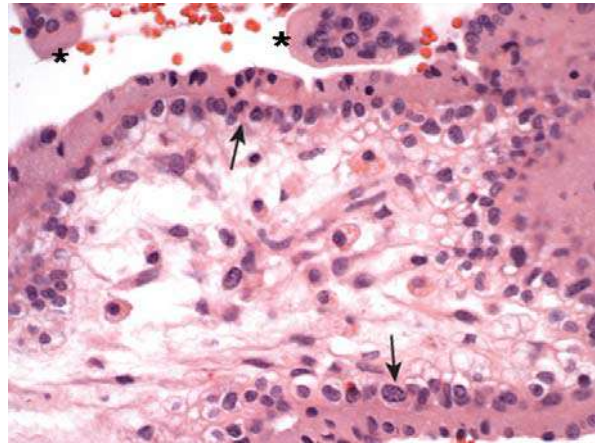
Trong nhau bình thường có 3 loại tế bào nuôi: đơn bào nuôi (cytotrophoblast), tế bào nuôi trung gian (intermediate trophoblast), hợp bào nuôi (syncytiotrophoblast). Tế bào nuôi phát triển phối hợp với lông nhau gọi là tế bào nuôi lông nhau (villous trophoblast), các tế bào nuôi nơi khác gọi là tế bào nuôi ngoài lông nhau (extravillous trophoblast). Tế bào nuôi lông nhau gồm có đa số là đơn bào nuôi và hợp bào nuôi (Hình 27). Ngược lại, tế bào nuôi ngoài lông

nhau xâm nhập vào vách tử cung tại nơi bám nhau thì gồm chủ yếu là các tế bào nuôi trung gian và 1 số ít đơn bào nuôi và hợp bào nuôi.

Đơn bào nuôi là tế bào hình đa giác có 1 nhân tròn, bào tương sáng hay có hạt, giới hạn tế bào rõ, có một ít hoạt động phân bào.

Hợp bào nuôi là tế bào đã biệt hóa cao, tiếp xúc với tuần hoàn của mẹ, sản xuất ra nhiều nội tiết tố của nhau mà quan trọng nhất là HCG (Human chorionic gonadotropin). Đây là những tế bào lớn nhiều nhân, bào tương bắt màu đa sắc và có nhiều không bào, không có hoạt động phân bào.

Tế bào nuôi trung gian hình đa giác hoặc hình thoi, lớn hơn đơn bào nuôi, có 1 nhân, bào tương ái toan có vài không bào.



Hình 27: Lòng nhau bình thường với đơn bào nuôi (mũi tên) và hợp bào nuôi (*)

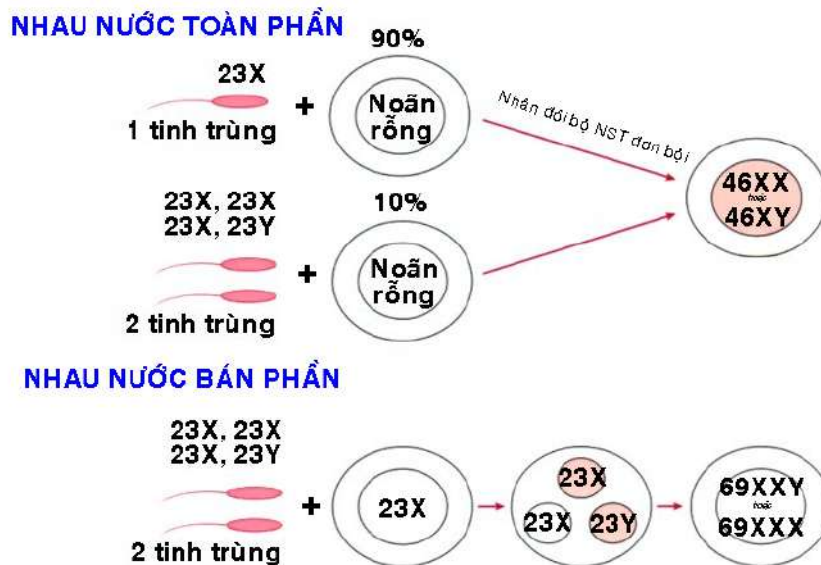
Bệnh lý tế bào nuôi thai kỳ (Gestational trophoblastic diseases) là một nhóm các u và tổn thương dạng u có tiềm năng ác tính, gây ra bởi sự tăng sinh các tế bào nuôi liên quan với thai kỳ. Sau đây là một số bệnh lý tế bào nuôi thường gặp:

A. NHAU NƯỚC TOÀN PHẦN VÀ BÁN PHẦN (complete and partial mole):

Nhau nước có thể xảy ra ở bất kỳ tuổi nào trong giai đoạn sinh đẻ, nhưng những phụ nữ trẻ hơn 20 hoặc lớn hơn 40 tuổi thì có nguy cơ mắc bệnh cao hơn. Các bệnh nhân có tiền căn sẩy thai hay nhau nước dễ bị nhau nước trong các lần mang thai kế tiếp.

Về di truyền học, 90% nhau nước toàn phần có bộ nhiễm sắc thể là 46XX, nhưng 2X đều là của cha, do sự nhân đôi bộ nhiễm sắc thể đơn bội của tinh trùng bên trong 1 noãn rỗng, không có ADN của mẹ. 10% nhau nước toàn phần có bộ nhiễm sắc thể 46XX hoặc 46XY, do thụ tinh của 2 tinh trùng 23X và 23X hoặc 23X và 23Y vào trong 1 noãn rỗng. Bộ nhiễm sắc thể của nhau nước bán phần thường là tam bội với bộ nhiễm sắc thể là 69XXX hoặc 69XXY, do thụ tinh của 2 tinh trùng 23X và 23X hoặc 23X và 23Y vào trong 1 noãn 23X (Hình 28).

Về hóa mô miễn dịch, các đơn bào nuôi không tiết ra nội tiết tố; các nội tiết tố như HCG (Human chorionic gonadotropin), HPL (Human Placenta Lactogen) được tiết bởi tế bào nuôi trung gian và hợp bào nuôi.



Hình 28: Bộ nhiễm sắc thể của nhau nước toàn phần và bán phần

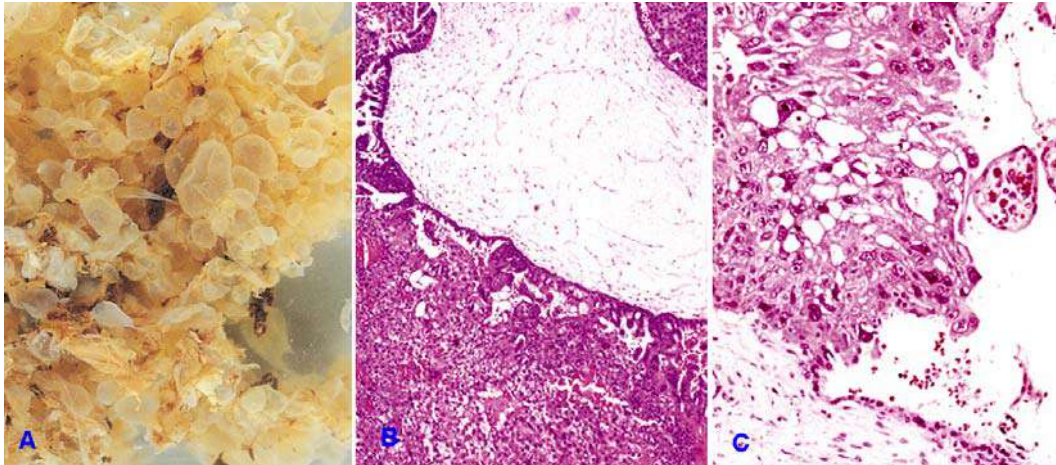
1. Nhau nước toàn phần (*complete mole*):

Đây là bệnh tế bào nuôi thường gặp nhất. Nhau nước thường được phát hiện trong khoảng thời gian từ tuần lễ 8 đến 12 của thai kỳ do triệu chứng ra huyết âm đạo hoặc rớt các mảnh mô nhau nước ra ngoài. Bệnh nhân có tử cung lớn hơn tuổi thai và 25% bệnh nhân có triệu chứng tiền sản giật hoặc nghén nặng. HCG trong máu và nước tiểu tăng cao. Siêu âm thấy hình ảnh bão tuyết trong tử cung, đặc thù của bệnh nhau nước.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Các lông nhau phì đại, phù nề, có dạng như chùm nho, kích thước thay đổi từ vài milimét đến 1,5cm.

- **Vi thể:** Các lông nhau không có mạch máu, ở giữa là 1 xoang chứa dịch. Các tế bào nuôi tăng sản mạnh quanh các lông nhau gồm các đơn bào nuôi, hợp bào nuôi và tế bào nuôi trung gian và có thể thấy hình ảnh dị dạng tế bào (Hình 29).



Hình 29: Lông nhau phì đại như chùm nho (A); Lông nhau phù thoái hóa nước không có mạch máu, tăng sản mạnh các đơn bào nuôi và hợp bào nuôi (B,C)..

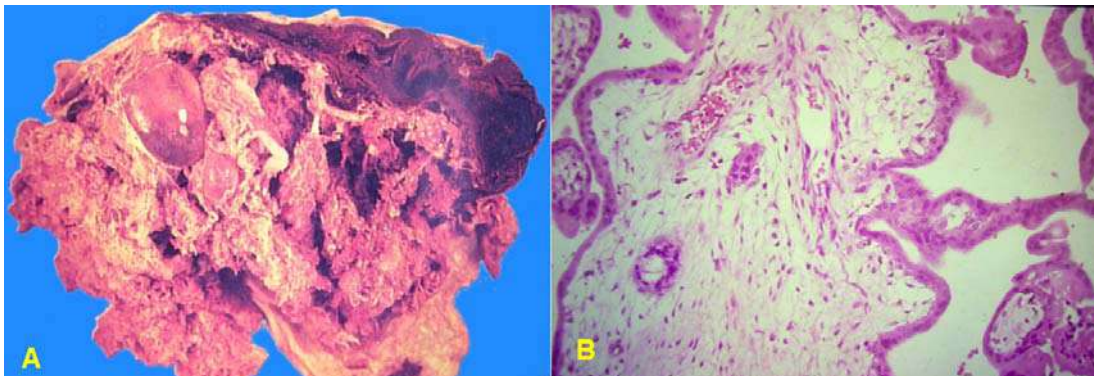
Nhau nước toàn phần được điều trị bằng phương pháp nạo hút và theo dõi hàm lượng HCG trong máu; nếu HCG vẫn không giảm hoặc tiếp tục tăng lên thì phải bổ sung bằng hoá trị. Đáng sợ nhất là biến chứng chuyển thành carcinôm đệm nuôi, xảy ra ở 2,5% số bệnh nhân dù đã được nạo hút.

2. Nhau nước bán phần (*partial mole*):

Nhau nước bán phần chiếm 25- 43% nhau nước, thường được phát hiện trễ hơn so với nhau nước toàn phần, trên các thai sẩy trong khoảng thời gian từ tuần lễ thứ 12 đến 18 của thai kỳ. Triệu chứng lâm sàng giống như trong nhau nước toàn phần nhưng tử cung thường nhỏ so với tuổi thai. HCG tăng ít hoặc không tăng.

Hình thái tổn thương: (Hình 30)

- **Đại thể:** Số lượng mô nhau ít, (khoảng 100 - 200ml), có túi thai, bánh nhau gồm các lông nhau phì đại kết hợp với các lông nhau bình thường.



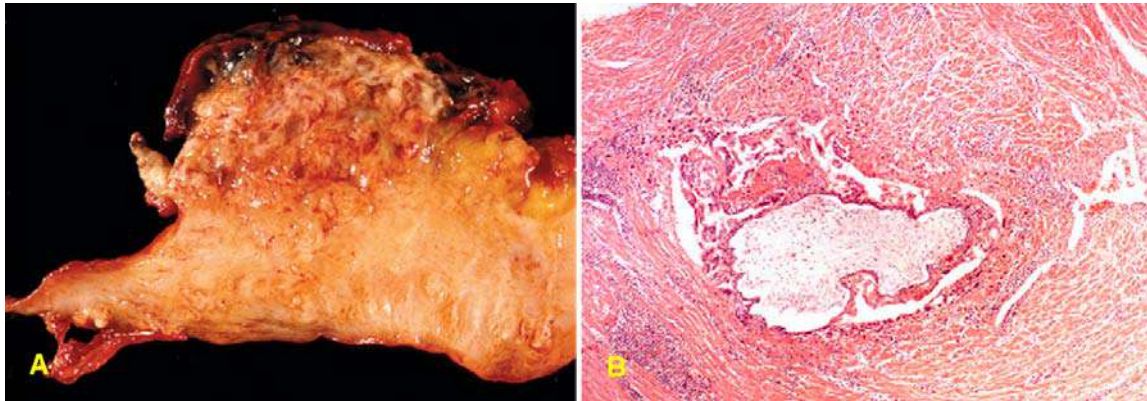
Hình 30: Nhau nước bán phần (A); Lông nhau có mạch máu cạnh lông nhau phù thoái hoá nước (B).

- **Vi thể:** Bên cạnh các thành phần thai và lông nhau bình thường, có các lông nhau phi đại thoái hóa nước. Tế bào nuôi tăng sản ít hơn so với nhau nước toàn phần và không có dị dạng tế bào.

Nhau nước bán phần rất hiếm khi chuyển sang carcinôm đệm nuôi, do đó chỉ cần theo dõi hàm lượng HCG trong máu để loại trừ thể bệnh tồn tại.

3. Nhau nước xâm nhập (*invasive mole*):

Nhau nước gọi là xâm nhập khi có lông nhau thoái hoá nước xâm nhập vào lớp cơ trơn tử cung và các khoang mạch máu. Khi đã vào lòng tĩnh mạch, lông nhau thoái hoá nước có thể gây huyết tắc ở những nơi xa như não, phổi, mạch máu. Để chẩn đoán được loại bệnh lý này, có khi phải cắt bỏ tử cung để khảo sát. Phần lớn bệnh nhân đều đáp ứng với hoá trị (Hình 31).



Hình 31 : Nhau nước xâm nhập vào lớp cơ trơn tử cung (A), lông nhau thoái hoá nước trong lớp cơ

4. Carcinôm đệm nuôi (*choriocarcinoma*):

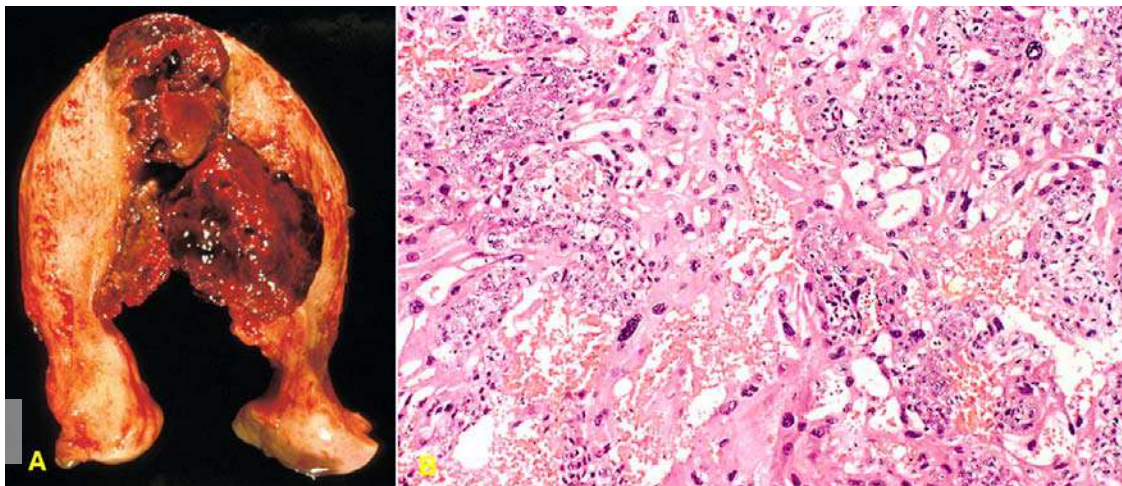
Carcinôm đệm nuôi là u ác tính xuất phát từ tế bào nuôi. Như vậy, carcinôm đệm nuôi có liên quan tới thai kỳ chứ không đơn thuần là biến chứng của nhau nước toàn phần; với xuất độ 1/160.000 thai kỳ bình thường, 1/15.000 sẩy thai, 1/5.000 thai ngoài tử cung, 1/40 nhau nước toàn phần.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** U có dạng 1 khối xuất huyết hoại tử đỏ sẫm với bề mặt lù lùi.

- **Vi thể:** U gồm 2 loại tế bào, các đám đơn bào nuôi và hợp bào nuôi tăng sinh dị dạng, xâm nhập vào lớp cơ tử cung, chui vào trong lòng mạch. Tỷ lệ phân bào cao, nhiều đám xuất huyết hoại tử nhưng không có các lông nhau (hình 32).

U thường sớm cho di căn theo đường máu đến đến phổi, âm đạo, não, gan, thận. Tuy nhiên đây lại là một loại ung thư có đáp ứng rất tốt với hoá trị, với tỷ lệ sống sót gần 70% cho dù đã có di căn.

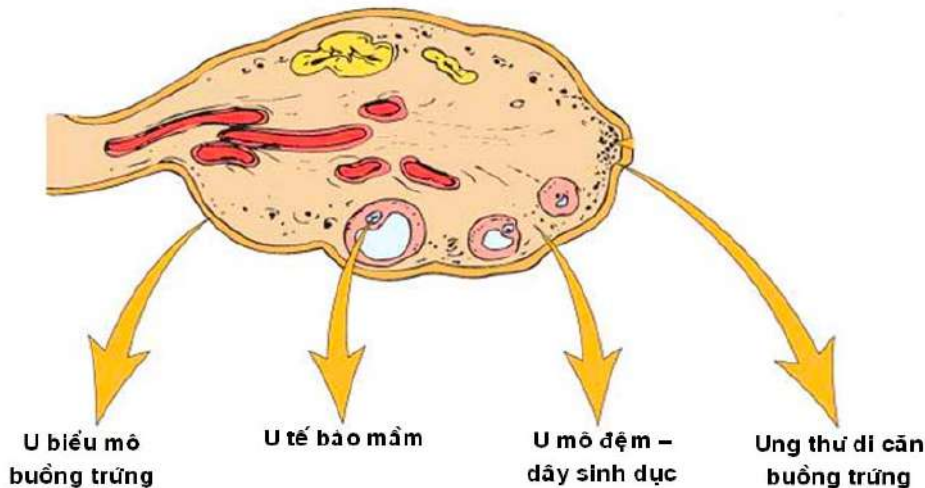


Hình 32: Carcinôm đệm nuôi có dạng một khối xuất huyết hoại tử xâm nhập thành tử cung (A); Đơn bào nuôi và hợp bào nuôi dị dạng, không có lông nhau (B)

BỆNH LÝ BUỒNG TRỨNG

Bệnh lý thường gặp nhất ở buồng trứng là các u. Bệnh lý viêm rất hiếm gặp. U buồng trứng có thể là nguyên phát hoặc thứ phát (Hình 33).

- U nguyên phát của buồng trứng xuất phát từ:
 - + Biểu mô bề mặt buồng trứng (Surface epithelial tumors) (65 - 70%)
 - + Mô đệm – dây sinh dục (Sex cord – stromal tumors) (10%)
 - + Tế bào mầm (Germ cell tumors) (15 - 20%)
- U thứ phát của buồng trứng: do di căn từ ung thư nơi khác (5%)



Hình 33: Phân loại các u buồng trứng theo nguồn gốc xuất phát

I. U BUỒNG TRỨNG NGUYÊN PHÁT

A. U BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG (epithelial tumors):

U xuất phát từ lớp tế bào trung mạc phủ trên bề mặt buồng trứng (còn gọi là biểu mô bề mặt) hoặc từ những nang trong mô đệm (được hình thành do biểu mô bề mặt bị vùi vào mô đệm sau khi trứng rụng). Những tế bào này có khả năng chuyển sản và tăng sinh thành nhiều loại u biểu mô bề mặt khác nhau, có thể giống biểu mô cổ trong CTC (u dịch nhầy), biểu mô nội mạc tử cung (u dạng nội mạc), biểu mô vôi trứng (u dịch trong).

U biểu mô buồng trứng có thể lành, ác hoặc giáp biên ác. U giáp biên ác là những u có cấu trúc mô và tế bào tăng sinh không điển hình trông có vẻ ác tính, nhưng đa số lại có diễn tiến lành tính, không xâm nhập và di căn. U ác biểu mô chiếm 90% các u ác của buồng trứng.

U biểu mô buồng trứng xảy ra ở người trên 20 tuổi. Phân biệt 5 loại:

1. U dịch trong buồng trứng (serous tumors):

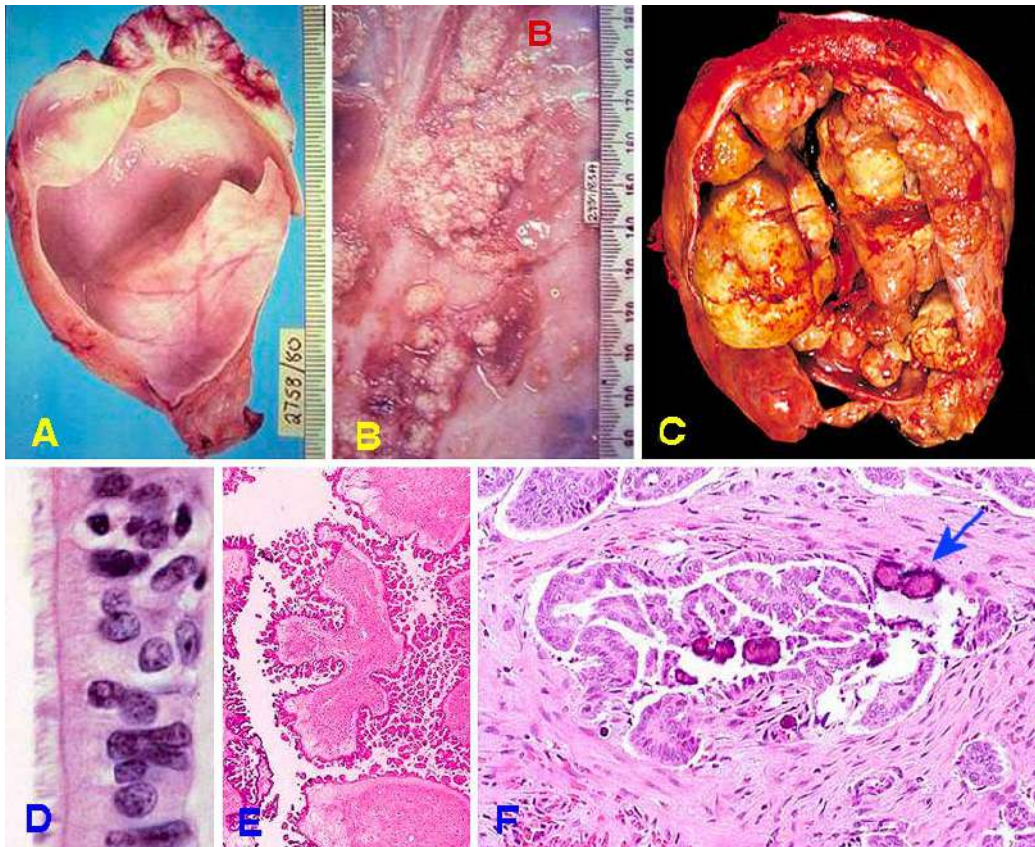
Là loại u buồng trứng thường gặp nhất, chiếm 20-50% tất cả các loại u buồng trứng; trong đó 60% là lành tính, 15% giáp biên ác và 25% ác. U dịch trong ác tính là loại u ác thường gặp nhất của buồng trứng.

U lành thường gặp ở lứa tuổi 30-40 tuổi, u ác thường gặp ở lứa tuổi 45-65 tuổi.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** u có kích thước trung bình 5 - 10 cm, có khi rất lớn, khoảng 30 cm. U lành thường có dạng bọc, vỏ bọc mỏng, trơn láng, chứa dịch trong. 25% trường hợp u lành có ở hai buồng trứng. Đối với u ác tính, tỉ lệ có u ở hai buồng trứng cao hơn, vỏ bọc u có nhiều nhú và đám đặc.

- **Vi thể:** Trong u lành, vách bọc được lót bởi biểu mô trụ đơn tiết dịch trong có lông chuyển. Trường hợp ác tính, lớp biểu mô tăng sản nhiều lớp, tế bào dị dạng, tạo nhú, xâm nhập vào mô đệm bên dưới và đặc biệt hay thấy có các thể cát (psammoma). (Hình 34).



Hình 34: U dịch trong lành có vách trơn láng (A); U giáp biên ác, vách có chồi nhú (B); U ác tính, nhiều nhú và đám đặc (C); Ổ u lành, vách bọc lót bởi biểu mô trụ đơn có lông chuyển (D); U giáp biên ác, nhú tăng sản phức tạp nhưng không xâm nhập mô đệm (E); U ác, xâm nhập mô đệm, có thể cát (F).

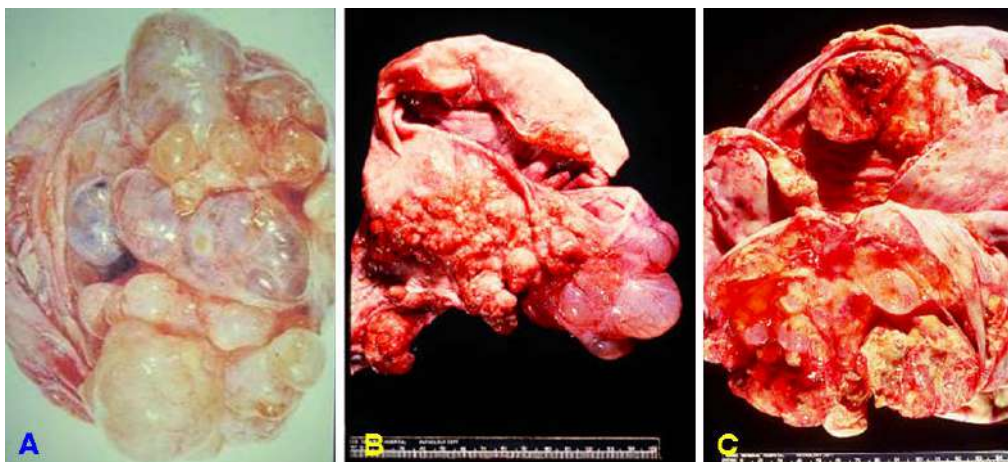
2. U dịch nhầy buồng trứng (mucinous tumors):

Chiếm 15-25% tất cả u buồng trứng, 80% lành tính, 10% giáp biên ác, 10% ác. U dịch nhầy ác tính chiếm 10% các ung thư buồng trứng.

Lứa tuổi mắc bệnh thường gặp giống như u dịch trong buồng trứng.

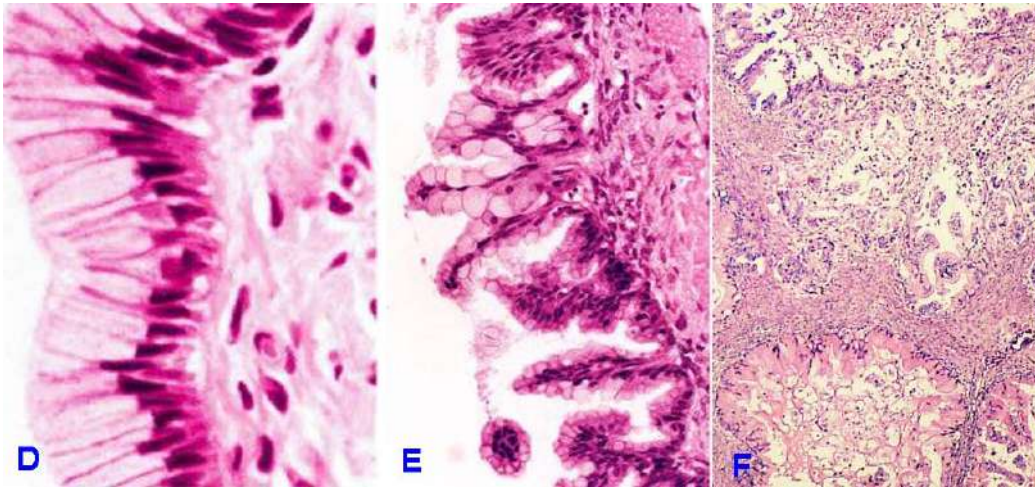
Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** u có kích thước trung bình lớn hơn u dịch trong và là loại u lớn nhất trong các u buồng trứng. U dạng bọc, mặt ngoài láng, mặt trong có nhiều vách ngăn chia bọc thành nhiều khoang nhỏ chứa dịch nhầy đặc giống keo. U giáp biên ác và u ác có nhiều chồi nhú và nốt đặc. 5% u lành có ở 2 buồng trứng, tỉ lệ này ở u ác là 20%. (Hình 35 A,B,C)



Hình 35: U dịch nhầy lành có vách trơn láng, ngăn nhiều bọc nhỏ (A); U giáp biên ác, vách có chồi nhú (B); U ác tính, nhiều nhú và đám đặc (C).

- **Vi thể:** trong u lành, vách bọc lót bởi biểu mô trụ đơn tiết nhầy. Trường hợp ác tính, lớp biểu mô tăng sản nhiều lớp, tế bào dị dạng, tạo nhú, xâm nhập vào mô đệm bên dưới (Hình 35 D,E, F).



Hình 35: U dịch nhầy lành có vách bọc lót bởi biểu mô trụ đơn tiết nhầy (D); u giáp biên ác tăng sản tạo nhú, nhân tăng sắc không điển hình nhưng chưa xâm nhập mô đệm (E); U ác xâm nhập mô đệm (F).

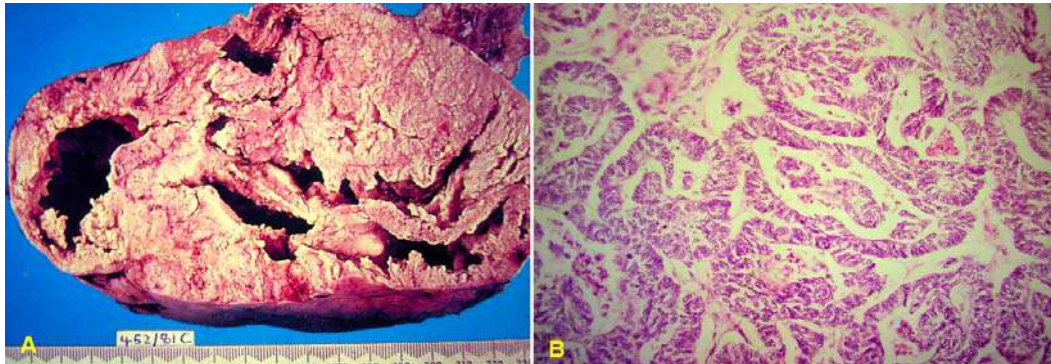
3. U dạng nội mạc tử cung (endometriod tumour):

Chiếm 5% u buồng trứng, khác với u dịch trong và u dịch nhầy buồng trứng; hầu hết u dạng nội mạc tử cung của buồng trứng là u ác tính, chiếm 15-25% ung thư buồng trứng. Trong 30% trường hợp, u có ở cả hai buồng trứng. U thường gặp ở lứa tuổi 40 – 50.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** u có kích thước 10 - 20 cm, dạng đặc, mềm; hoặc dạng bọc chứa dịch nâu có chồi nhô vào lòng bọc.

- **Vi thể:** u dạng nội mạc tử cung ác (còn được gọi là carcinôm tuyến dạng nội mạc của buồng trứng) có hình vi thể giống carcinôm tuyến nội mạc của tử cung (hình 36).



Hình 36: U dạng nội mạc tử cung, có vùng đặc, vùng nang (a); Vi thể giống carcinôm nội mạc tử cung (B)

4. U tế bào sáng (clear cell tumor)

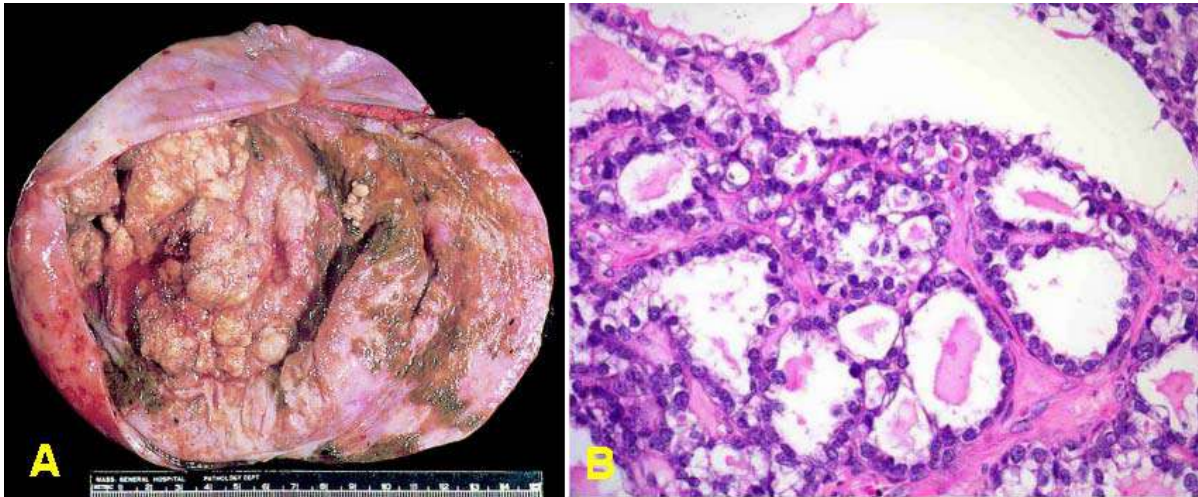
Chiếm 5 - 10% các ung thư buồng trứng.

Hầu hết u tế bào sáng là u ác tính. U lành và u giáp biên ác rất hiếm gặp. Rất hay đi kèm với lạc nội mạc tử cung ở vùng chậu. Tuổi mắc bệnh trung bình là 57 tuổi, bệnh nhân thường đã mãn kinh.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** u có kích thước trung bình 15 cm, nửa đặc nửa nang, thường có xuất huyết hoại tử trong vùng đặc; trong 40% trường hợp, u có ở hai buồng trứng.

- **Vi thể:** Trong carcinôm tuyến loại tế bào sáng, tế bào u hình đa diện, bào tương nhiều và sáng, xếp thành cấu trúc ống, nhú, hoặc đám đặc nằm trên mô đệm sợi mạch hoặc mô đệm hyaline hoá. (Hình 37).



Hình 37 : U tế bào sáng ác tính dạng chồi sùi xuất hiện trong 1 bọc lạc nội mạc ở buồng trứng (A); tế bào u có bào tương sáng, xếp thành ống nằm trên mô đệm hyalin hoá (B)

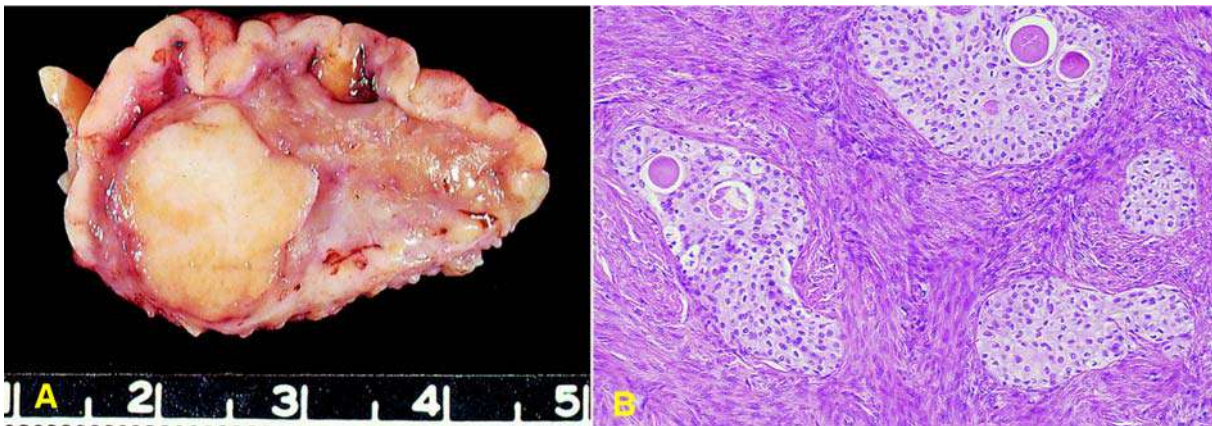
5. U Brenner (Brenner tumors)

Chiếm 2% u buồng trứng. Hầu hết là u lành (98%), u giáp biên ác và u ác rất hiếm gặp. Lứa tuổi thường gặp là 30 – 60 tuổi. Trong 8% trường hợp, u có ở cả hai buồng trứng

Hình thái tổn thương:

- *Đại thể*: u thường có kích thước nhỏ < 2cm, chỉ có 10% u lớn hơn 10 cm. U dạng đặc, giới hạn rõ, mật độ chắc, vàng nhạt, đôi khi có những bọc nhỏ.

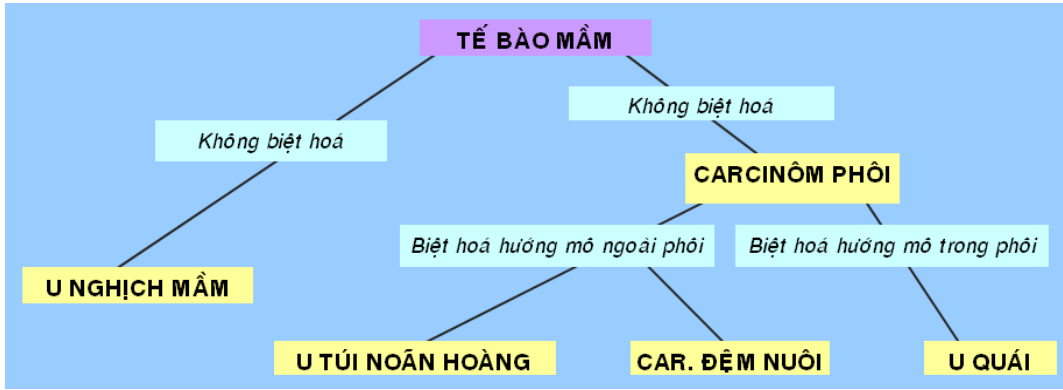
- *Vi thể*: u Brenner cấu tạo bởi các đám tế bào biểu mô giống như biểu mô chuyển tiếp của đường tiết niệu, nhân có rãnh dọc như hạt cà phê, bào tương nhiều, trên nền mô đệm sợi. Các đám tế bào u tạo thành đám đặc, có các lòng nhỏ rải rác chứa chất bắt màu ái toan. U Brenner thường phối hợp với các u khác, thường gặp nhất là với u bọc dịch nhầy lành tính (Hình 38).



Hình 38: U Brenner có giới hạn rõ, màu vàng nhạt (A); Đám tế bào u giống tế bào chuyển tiếp, có hốc nhỏ chứa dịch.

B. U TẾ BÀO MẦM (Germ cell tumors)

U tế bào mầm xuất phát từ tế bào mầm nguyên thủy di chuyển đến mào sinh dục vào tuần lễ thứ 6 của giai đoạn phôi thai. U tế bào mầm chiếm 15- 20 % các u buồng trứng; đa số là u lành; u tế bào mầm ác chiếm 3% tổng số các ung thư buồng trứng. U tế bào mầm gồm nhiều loại khác nhau tùy theo hướng biệt hoá của tế bào mầm nguyên thủy: U xuất phát từ tế bào mầm theo hướng không biệt hoá gồm có u nghịch mầm và carcinôm phôi. Carcinôm phôi có thể biệt hoá theo hướng mô ngoài phôi tạo thành u túi noãn hoàng và carcinôm đệm nuôi, hoặc theo hướng mô trong phôi tạo thành u quái.



1. U nghịch mầm (Dysgerminoma):

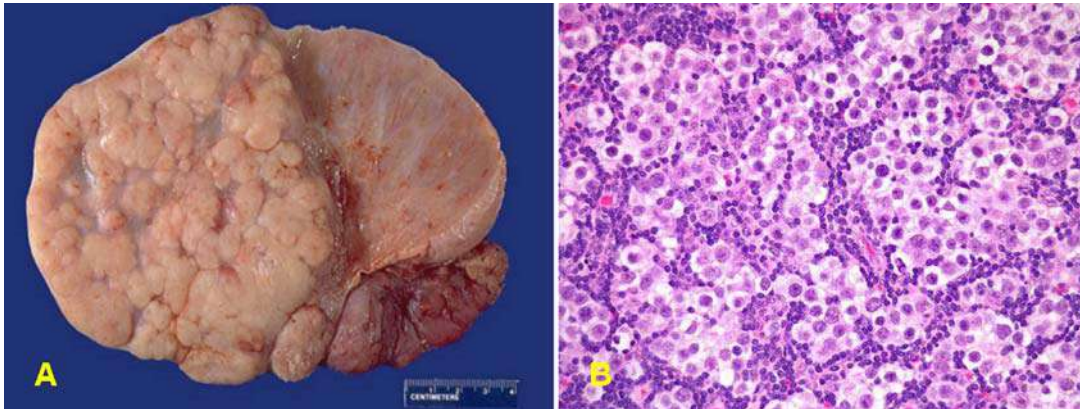
Tương ứng với u tinh bào ở tinh hoàn. U chiếm 2% các ung thư buồng trứng và 50% u ác của tế bào mầm. Tuổi mắc bệnh thường gặp là 10 – 30 tuổi.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** u thường ở một buồng trứng (80-90%), đặc, mặt cắt mềm ướt, trắng vàng đến xám hồng.

- **Vi thể:** tế bào u đồng dạng, bào tương nhiều, sáng, xếp thành đám hoặc bè, ngăn cách nhau bởi các dải sợi collagen thấm nhập nhiều limphô bào. (hình 39)

Điều trị bao gồm phẫu thuật phối hợp với xạ trị và và hoá trị. U rất nhạy với xạ và hoá nên tỉ lệ sống thêm 5 năm vẫn có thể đạt đến 80% cho dù phát hiện ở giai đoạn muộn.



Hình 39 : U nghịch mầm đặc, màu xám hồng. B : Đám tế bào u và dải sợi thấm nhập limphô bào.

2. U quái (Teratoma):

U cấu tạo bởi nhiều thành phần xuất phát từ cả 3 lá phôi do tế bào mầm biệt hoá theo hướng mô trong phôi. Phân biệt 3 nhóm u quái sau: U quái trưởng thành lành tính, U quái trưởng thành hoá ác, U quái chưa trưởng thành.

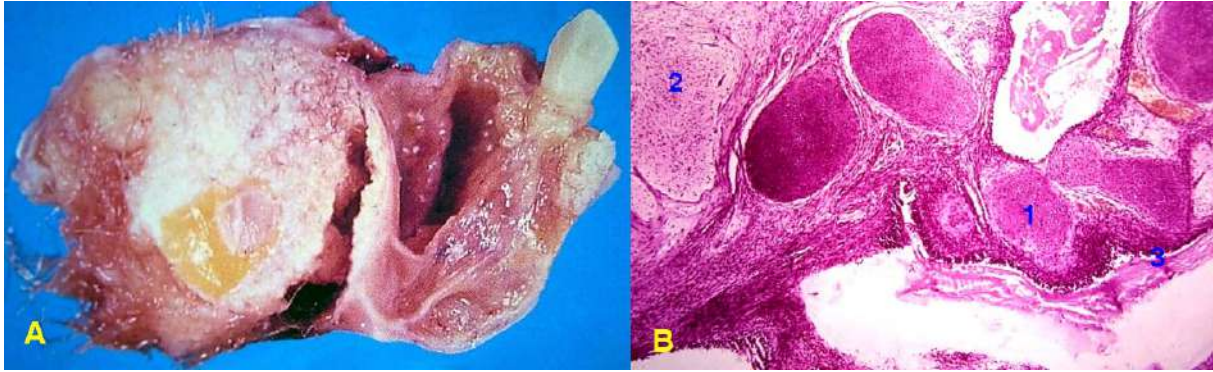
a/ U quái trưởng thành (Mature teratoma):

Là loại u tế bào mầm thường gặp nhất, chiếm khoảng 58% các u lành của buồng trứng. Hầu hết u quái trưởng thành có dạng nang. Có thể gặp ở bất cứ độ tuổi nào, nhưng thường nhất là ở nhóm tuổi hoạt động sinh dục. Dạng u đặc ít gặp, chủ yếu ở nhóm bệnh nhân trẻ < 20 tuổi. U có ở 2 buồng trứng trong 10-15% trường hợp; có 1% bị chuyển dạng ác tính gọi là u quái trưởng thành hoá ác.

Hình thái tổn thương:

Đại thể: U có kích thước trung bình 15 cm, dạng nang, bề mặt láng, chứa tóc và chất bã. Nốt đặc trong nang chứa mô mỡ, răng, xương, nhô vào trong lòng nang.

Vi thể: U gồm nhiều thành phần mô khác nhau xuất phát từ 3 lá phôi, tất cả đều trưởng thành : biểu mô lát tầng với các phần phụ của da như nang lông, tuyến bã, tuyến mồ hôi, biểu mô hô hấp, biểu mô tiêu hoá, mỡ, sụn, xương, tuyến giáp, mô thần kinh đệm....(hình 40)



Hình 40: U quái trưởng thành có lông tóc, mô mỡ và răng (A); trên vi thể có có mô sụn (1), mô thần kinh đệm (2), biểu mô hô hấp (3) (B)

b/ U quái trưởng thành hoá ác (Teratoma with malignant transformation):

Khoảng 1% u quái trưởng thành hoá thành ác tính. U có cấu tạo tương tự u quái trưởng thành nhưng có một thành phần chuyển thành ác tính, như carcinôm (thường gặp nhất là carcinôm tế bào gai) hoặc sarcôm.

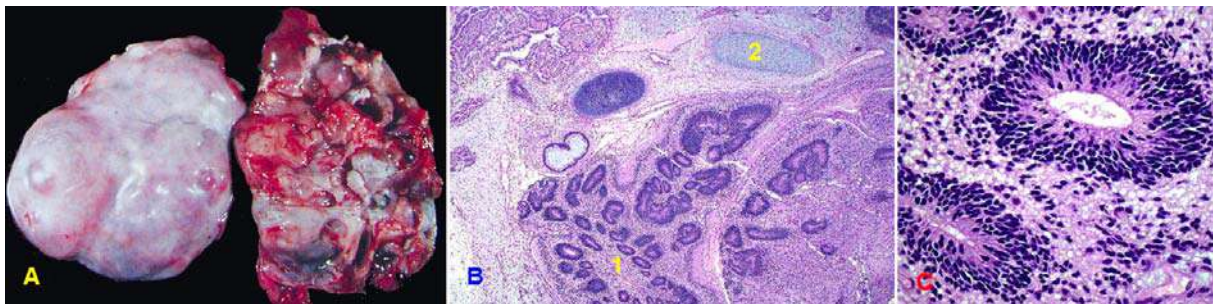
c/ U quái chưa trưởng thành (Immature teratoma):

Chiếm 3% các u quái của buồng trứng, 1% các ung thư buồng trứng và 20% các u tế bào mầm ác. Tuổi mắc bệnh trung bình là 18 tuổi, ít gặp ở phụ nữ lớn tuổi.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** u có kích thước lớn, trung bình 18 cm, đặc, mặt cắt như thịt, hoặc có nhiều nang nhỏ, nhiều vùng hoại tử xuất huyết.

- **Vi thể:** U gồm nhiều thành phần mô khác nhau xuất phát từ ba lá phôi. Thành phần chưa trưởng thành thường gặp nhất là mô thần kinh non (các ống thần kinh non); ngoài ra còn có thể gặp mô sụn non, mỡ, nguyên bào cơ vân, Phân độ ác tính của u quái chưa trưởng thành dựa vào số lượng thành phần mô thần kinh non nhiều hay ít. (Hình 41)



Hình 41: Mặt cắt u quái chưa trưởng thành cho thấy kết hợp mô đặc và bọc (A); Trên vi thể có mô thần kinh non với các ống thần kinh non (1), mô sụn non (2) (B); Một ống thần kinh non phóng đại lớn (C)

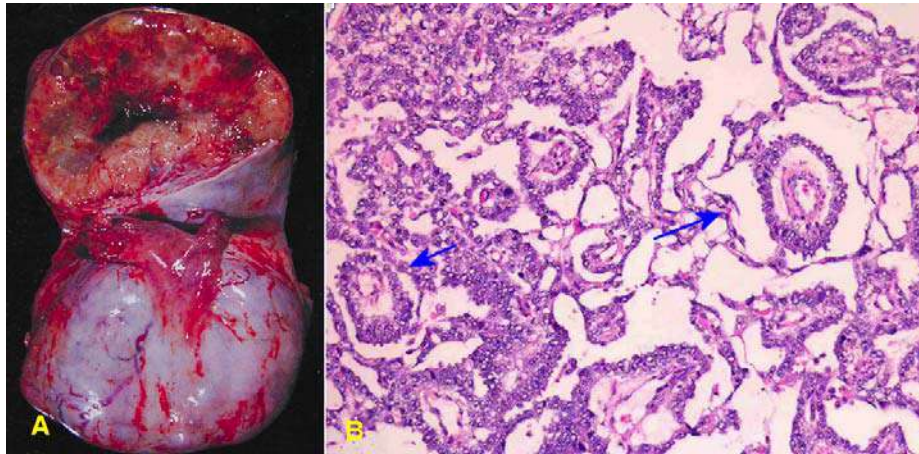
3. U túi noãn hoàng (Yolk sac tumor):

U tuy hiếm gặp nhưng là loại u ác tế bào mầm đứng hàng thứ 2, chỉ sau u nghịch mầm. Thường gặp nhất ở lứa tuổi 10 - 20 tuổi. Bệnh nhân có hàm lượng alpha-fetoprotein (AFP) trong máu cao do tế bào u sản xuất.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Kích thước trung bình của u là 15 cm. U ở một buồng trứng, vỏ bao rõ, bề mặt trơn láng, mặt cắt đặc, rải rác có các bọc và ổ xuất huyết.

- **Vi thể:** hình ảnh đặc trưng là các tế bào u hình vuông hoặc dẹt xếp thành các cấu trúc dạng ống hoặc phủ lên các nhú liên kết có chứa mao mạch ở giữa. Các nhú này có thể thò vào trong lòng các ống trên, gọi là thể Schiller - Duval. (Hình 42)



Hình 42 : U túi noãn hoàng đặc, vỏ bao rõ, có xuất huyết và thoái hoá bọng (A), vi thể có thể Schiller-Duval (mũi tên B).

4. Carcinôm đệm nuôi (*choriocarcinoma*):

U hiếm gặp, chiếm <1% các u tế bào mầm; thường gặp dưới dạng phối hợp với các u tế bào mầm khác. Tuổi mắc bệnh thường gặp là trong 3 thập niên đầu. Ở phụ nữ trong giai đoạn sinh đẻ, cần phân biệt với carcinôm đệm nuôi có liên hệ với thai kỳ, từ tử cung di căn lên. Bệnh nhân có hàm lượng HCG trong máu rất cao do tế bào u sản xuất.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể** : U có kích thước lớn 4 - 25 cm, xuất huyết hoại tử, ở một buồng trứng.

- **Vi thể** : u gồm các đơn bào nuôi và hợp bào nuôi dị dạng tương tự như carcinôm đệm nuôi xuất phát từ nhau thai. (Xem trên)

Khác với carcinôm đệm nuôi xuất phát từ nhau thai, carcinôm đệm nuôi của buồng trứng có tiên lượng xấu hơn, thường không đáp ứng với hoá trị thông thường và có tỉ lệ tử vong cao.

5. Carcinôm phôi (*embryonal carcinoma*) :

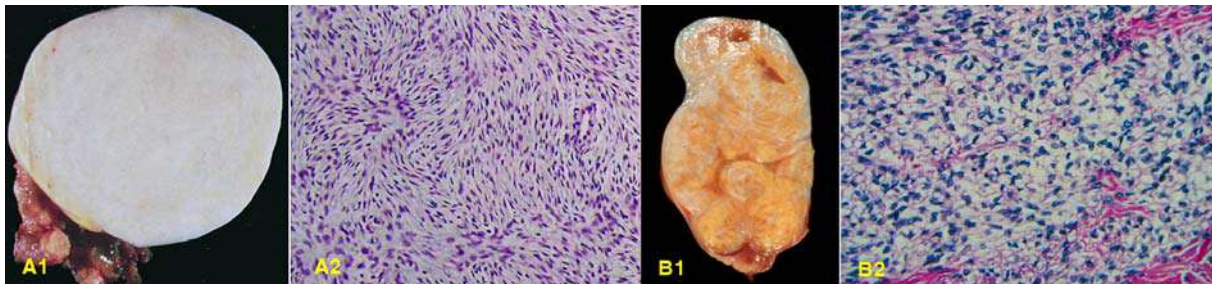
U hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 3% u tế bào mầm của buồng trứng; thường gặp ở người trẻ, tuổi trung bình là 15 tuổi. U có kích thước lớn, trung bình 17 cm và ở 1 buồng trứng. U có mật độ chắc, mặt cắt vàng nâu, thường có xuất huyết và hoại tử. Cấu tạo vi thể tương tự carcinôm phôi tinh hoàn, gồm các tế bào rất non xếp thành đám hoặc lót những khoang giống tuyến (Xem carcinôm phôi ở chương bệnh lý sinh dục nam).

C. U MÔ ĐỆM – DÂY SINH DỤC (*sex-cord stromal tumours*)

U xuất phát từ dây sinh dục hoặc mô đệm của tuyến sinh dục nguyên thủy. U chiếm 10% các u buồng trứng, gồm nhiều loại khác nhau từ lành đến ác, có thể biệt hoá theo hướng các cấu trúc của nữ (tế bào hạt và vỏ) hoặc của nam (tế bào Leydig-Sertoli). Thường gặp nhất là:

1. U sợi (*fibroma*)

Là u mô đệm thường gặp nhất, chiếm 4% các u buồng trứng. U lành, thường gặp ở lứa tuổi quanh mãn kinh. Đại thể u đặc, chắc, màu trắng. Vi thể u gồm các tế bào hình thoi giống như nguyên bào sợi xếp thành các bó. (Hình 43 A)



Hình 43: U sợi có mặt cắt đặc, trắng (A1), tế bào hình thoi xếp thành bó (A2). U tế bào vỏ có mặt cắt đặc, màu vàng (B1), tế bào u hình thoi, bào tương có không bào chứa lipid (B2).

2. U tế bào vỏ (thecoma):

Là u lành, thường gặp ở tuổi mãn kinh. Trong nhiều trường hợp, u tiết ra hormon estrogen hoặc androgen. Ở phụ nữ chưa mãn kinh, u tiết ra estrogen có thể gây rối loạn kinh nguyệt. U thường phối hợp với u sợi, gọi là u sợi-vỏ. U tế bào vỏ đặc, mặt cắt màu vàng, kích thước 5-10 cm. Trên vi thể, u cấu tạo bởi các tế bào vỏ hình thoi, có nhân bầu dục, bào tương sáng do có không bào chứa lipid. (Hình 43 B)

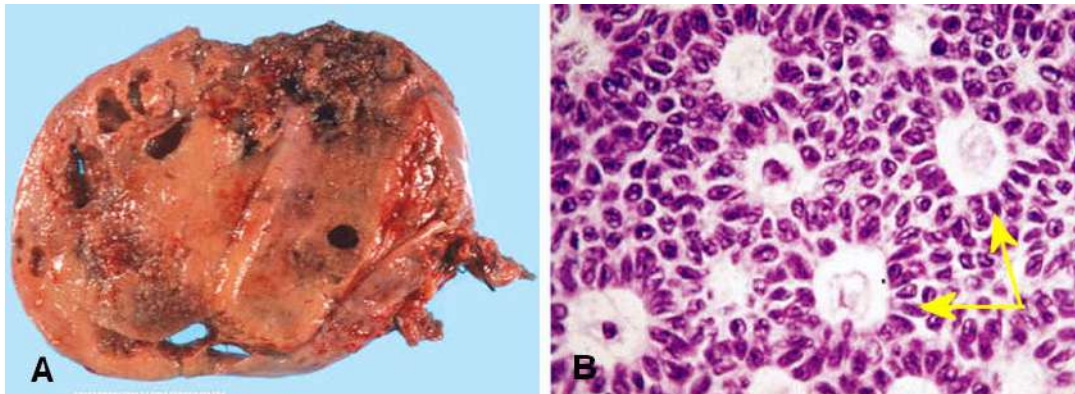
3. U tế bào hạt (granulosa cell tumor):

Chiếm khoảng 5% u buồng trứng, thường xảy ra ở phụ nữ đã mãn kinh. U tế bào hạt là u ác với độ ác tính thấp vì có khả năng tái phát và lan tràn tại chỗ. Trong ¾ trường hợp, u sản xuất ra estrogen, gây tăng sản nội mạc tử cung.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** u thường ở một buồng trứng, kích thước thay đổi 5-10 cm, có vỏ bọc. Mặt cắt màu vàng, có chỗ hoá bọc

- **Vi thể:** u cấu tạo bởi các tế bào nhỏ, hình vuông hoặc đa giác, hợp thành các dải hoặc đám đặc. Trong một số trường hợp, có thể tìm thấy các cấu trúc dạng tuyến đặc trưng cho loại u này, gọi là thể Call-Exner (hình 44).



Hình 44: U tế bào hạt đặc, màu vàng nâu, có chỗ hoá bọc (A); Thể Call-Exner (mũi tên, B).

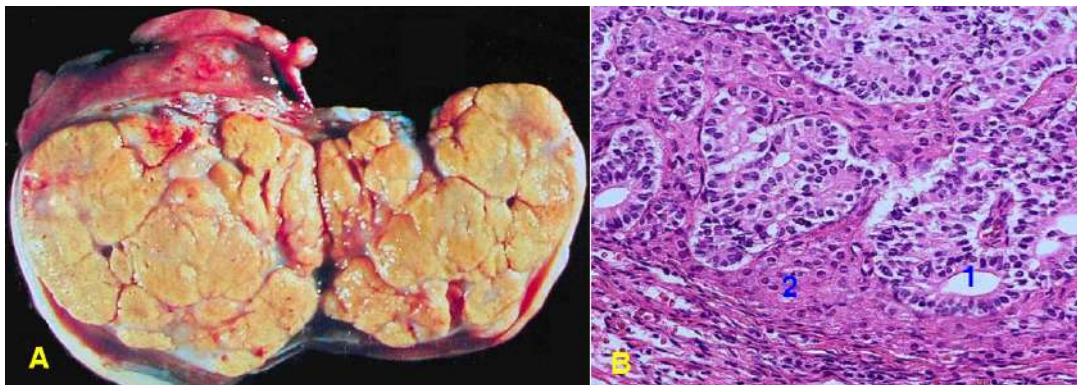
4. U tế bào Sertoli-Leydig:

U xuất phát từ các tế bào mô đệm của tuyến sinh dục nguyên thủy nhưng do một cơ chế chưa rõ, lại biệt hoá theo hướng nam. U có thể gặp ở mọi lứa tuổi, thường gây ra triệu chứng nam hoá như chứng rậm lông, phì đại âm vật, biến đổi giọng nói. Đây là một loại u có tiềm năng ác tính, có thể cho di căn hoặc tái phát trong một số ít trường hợp.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** u có dạng đặc, ở 1 buồng trứng, mặt cắt màu vàng.

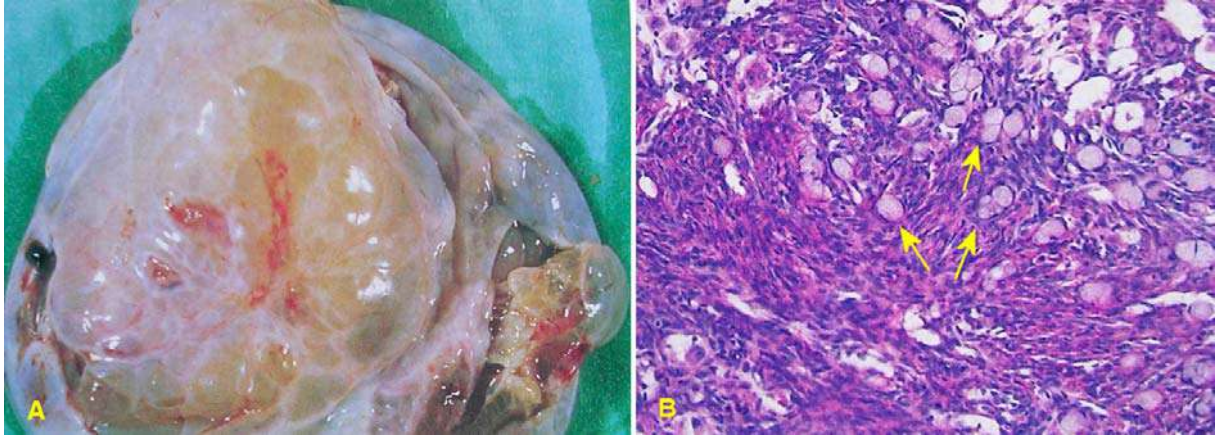
- **Vi thể:** u cấu tạo bởi các tế bào giống tế bào Sertoli và tế bào Leydig. Tùy theo mức độ biệt hoá tốt hoặc kém, chúng có thể kết hợp thành cấu trúc dạng ống hoặc thành các đám đặc tương tự sarcôm. (Hình 45)



Hình 45: U tế bào Sertoli-Leydig đặc, mặt cắt màu vàng (a); tế bào Sertoli xếp thành ống (1), chen giữa là các đám tế bào Leydig với bào tương nhiều ái toan (2) (B) .

II. U DI CĂN

U di căn đến buồng trứng (theo xuất độ giảm dần) thường từ ung thư đại tràng, ung thư vú, limphôm, u carcinoid và ung thư dạ dày. U Krukenberg là một ung thư buồng trứng do di căn từ ung thư đường tiêu hóa: cả hai buồng trứng đều bị xâm nhập bởi các tế bào ung thư tuyến tiết nhầy dạng mặt nhẵn. (Hình 46)



Hình 46: U Krukenberg do di căn từ ung thư dạ dày, có dạng bọc, nhầy (A); Tế bào tuyến dạng mặt nhẵn di căn, xâm nhập vào mô buồng trứng (mũi tên, B).

LIÊN HỆ LÂM SÀNG

Về xuất độ, ghi nhận ung thư tại Tp.HCM và Hà nội gần đây (2003) đều cho thấy ung thư buồng trứng xếp hàng thứ 7 trong 10 loại thư thương gặp ở giới nữ. Bệnh nhân lúc được chẩn đoán có tuổi trung bình là 55 tuổi. Ở Mỹ ung thư buồng trứng đứng hàng thứ 4 và là loại ung thư phụ khoa gây tử vong hàng đầu.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ gồm có ung thư buồng trứng có tính gia đình (khoảng 5% ung thư buồng trứng, phụ nữ trong các gia đình này có nguy cơ bị ung thư buồng trứng cao hơn bình thường); tình trạng không có con.

Ung thư buồng trứng giai đoạn đầu không có triệu chứng hoặc triệu chứng không đặc hiệu như rối loạn kinh nguyệt, xuất huyết âm đạo bất thường, táo bón, rối loạn tiểu tiện. Khi sờ thấy u thì thường đã trễ, u quá lớn, phá vỡ vỏ bao và có thể đã di căn vào khoang bụng.

Chẩn đoán dựa vào thăm khám phụ khoa và siêu âm, CT để đánh giá khối u vùng chậu và sự lan tràn của u trong ổ bụng; định lượng các chất đánh dấu u như CA-125, HCG và AFP để có hướng phân biệt giữa các loại u buồng trứng.

Xếp giai đoạn lâm sàng tùy theo mức độ lan rộng của u, gồm 4 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: U còn giới hạn ở buồng trứng, chưa phá vỡ vỏ bao.
- Giai đoạn 2: U bắt đầu ăn lan vào các cơ quan lân cận vùng chậu như tử cung, vòi trứng.
- Giai đoạn 3: U lan ra ngoài vùng chậu, di căn vào mạc nối và các hạch sau phúc mạc, hạnh bẹn.
- Giai đoạn 4: U đã cho di căn xa đến phổi, gan..

Tỉ lệ bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn 1, 2, 3, 4 lần lượt là 15%, 15%, 65%, 5% với tỉ lệ sống thêm 5 năm tương ứng là 80%, 60%, 30%, 5%. Như vậy, đa số bệnh nhân được phát hiện khi u đã lan rộng, gây khó khăn cho điều trị và ảnh hưởng đến tiên lượng sống còn.

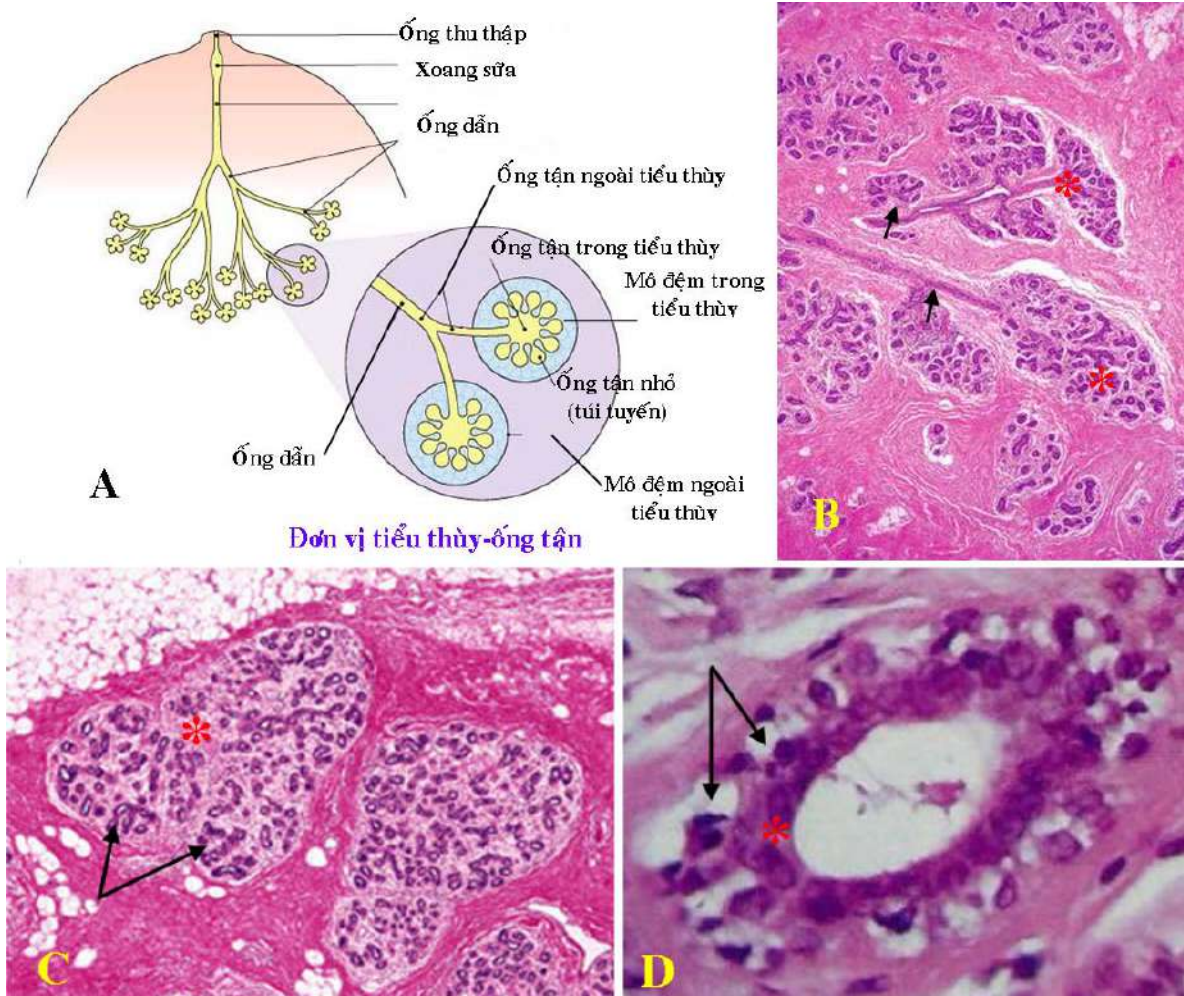
Ung thư buồng trứng được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ u cùng với tử cung và 2 phần phụ, kết hợp với xạ trị và hóa trị .

BỆNH LÝ TUYẾN VÚ

Mục tiêu:

1. Kể tên các bệnh lý viêm thường gặp của tuyến vú
2. Mô tả và phân tích các hình thái biến đổi sợi bọc tuyến vú.
3. Mô tả và phân tích các u lành tuyến vú
4. Nêu các đặc điểm dịch tể, lâm sàng và giải phẫu bệnh của carcinôm tuyến vú.

Nhắc lại về mô học tuyến vú

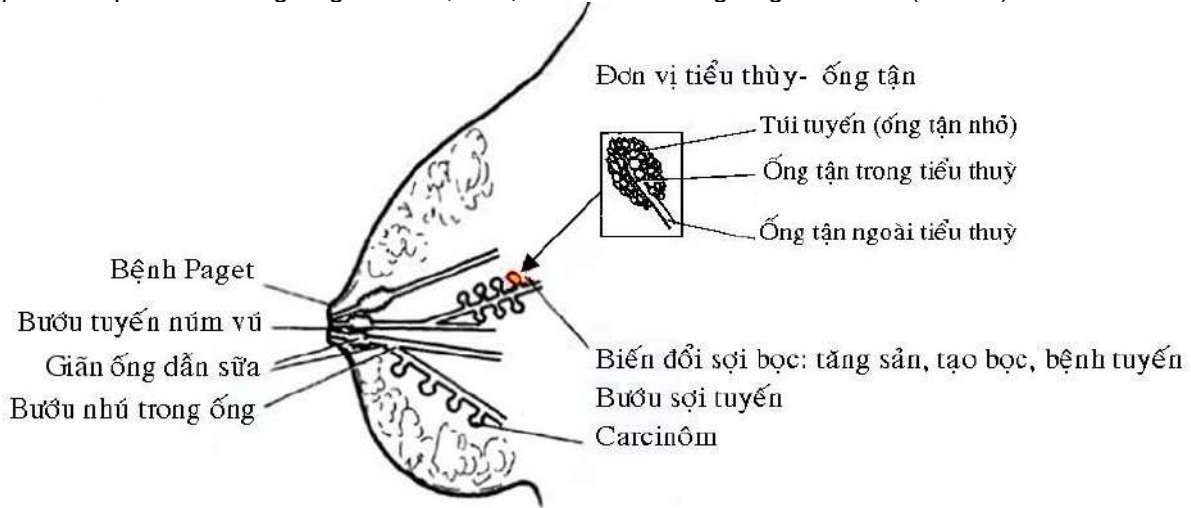


Hình 1: Cấu tạo mô học của tuyến vú: Sơ đồ cấu tạo tuyến vú bình thường (A); Tuyến vú ở người trưởng thành: hệ thống ống dẫn (mũi tên) và các tiểu thùy (*) (B). Các đơn vị tiểu thùy – ống tận (các tiểu thùy vú); ống tận nhỏ (mũi tên); mô đệm trong tiểu thùy (*) (C); Ống tận nhỏ được lột lớp tế bào biểu mô ở bên trong (*) và tế bào cơ biểu mô ở bên ngoài (mũi tên) (D).

Tuyến vú ở người phụ nữ trưởng thành có hình giống như nửa quả cam, được chia thành 16 – 20 thùy giống như các múi cam, nhưng thực ra giới hạn của các thùy không rõ ràng và thường chồng lấp lên nhau. Mỗi thùy vú gồm có nhiều tiểu thùy và hệ thống ống dẫn, được bao quanh bởi mô đệm gian tiểu thùy và mô mỡ. Mỗi thùy vú mở ra bên ngoài qua một lỗ ở núm vú. Hệ thống ống dẫn gồm có ống thu thập đổ ra ngoài qua một lỗ mở tại núm vú, ống này phình ra tạo xoang sữa ở dưới núm vú, tiếp sau đó là ống dẫn lớn. Ống dẫn lớn phân nhánh thành những ống dẫn nhỏ hơn và tận cùng bằng ống tận ngoài tiểu thùy (Hình 1A). Đơn vị tiểu thùy – ống tận còn gọi là tiểu thùy vú, ống tận ngoài tiểu thùy khi vào trong tiểu thùy được gọi là ống tận trong

tiểu thùy. Ống tận trong tiểu thùy sẽ phân nhánh thành một chùm ống tận nhỏ – là những ống tịt đầu, còn được gọi là các túi tuyến chế tiết sữa trong giai đoạn có thai và cho con bú. Các ống tận nhỏ nằm trong một mô đệm trong tiểu thùy, là một mô liên kết giàu tế bào và chất căn bản nhưng ít sợi collagen, khác biệt với mô đệm ngoài tiểu thùy (mô đệm gian tiểu thùy) giàu sợi collagen và nghèo tế bào. Ống tận nhỏ được lót bởi hai loại tế bào, lớp tế bào biểu mô ở bên trong và tế bào cơ biểu mô ở bên ngoài. (Hình 1BCD)

Đa số các bệnh lý tuyến vú đều xuất phát từ đơn vị tiểu thùy – ống tận, chỉ một số ít bệnh xuất phát từ những ống dẫn lớn, ví dụ như u nhú trong ống dẫn sữa. (Hình 2)



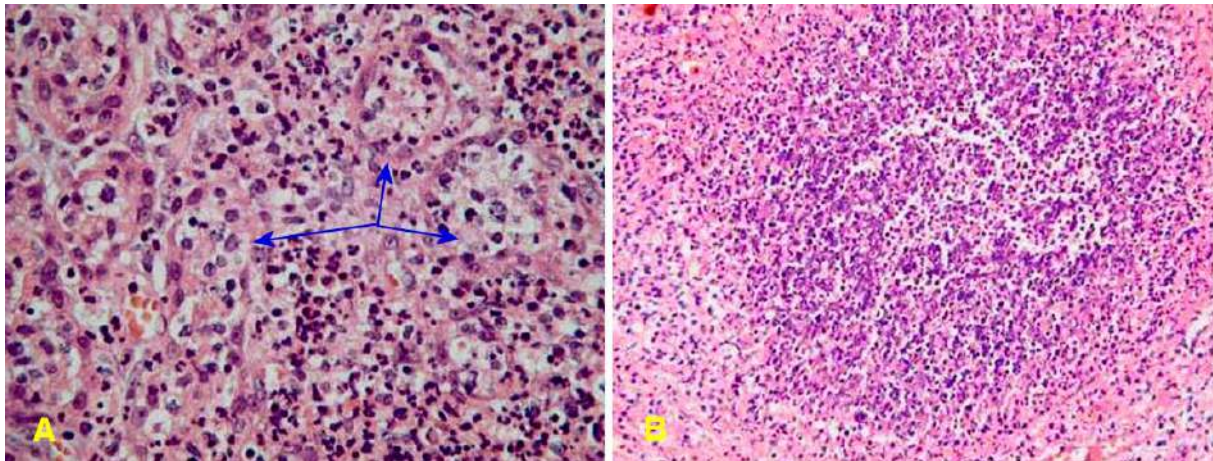
Hình 2: Sơ đồ vị trí xuất phát các bệnh lý tuyến vú thường gặp

I. VIÊM TUYẾN VÚ: (Mastitis)

Tương đối ít gặp.

1. Viêm tuyến vú cấp tính và áp xe vú

Viêm tuyến vú cấp tính thường gặp nhất là ở những người đang cho con bú. Vi khuẩn xâm nhập vào mô vú qua các khe nứt ở núm vú. Ngoài thời kỳ cho con bú, vi khuẩn có thể xâm nhập qua các tổn thương sẵn có ở da núm vú (như chàm), gây viêm tuyến vú cấp tính. Tác nhân gây bệnh thường gặp nhất là *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus* ít gặp hơn.



Hình 3: Viêm tuyến vú cấp tính ở người cho con bú: Bạch cầu đa nhân trung tính thấm nhập các ống tuyến vú (mũi tên, A), hình thành ổ áp xe (B).

Hình thái tổn thương: Viêm tuyến vú cấp tính thường xảy ra ở một bên vú. Vú sưng to, nóng, đỏ, đau, khi đã áp xe hoá thì có cảm giác phập phều khi sờ nắn. Vi thể là hình ảnh điển hình của viêm cấp tính: sung huyết, phù viêm và thấm nhập bạch cầu đa nhân (Hình 3). Nhiễm *Staphylococcus* tạo một vùng viêm cấp tính khu trú; *Streptococcus* thì có khuynh hướng gây nhiễm trùng lan tỏa toàn bộ vú.

Liên hệ lâm sàng: Điều trị bằng kháng sinh và rạch dẫn lưu ổ áp xe nếu có.

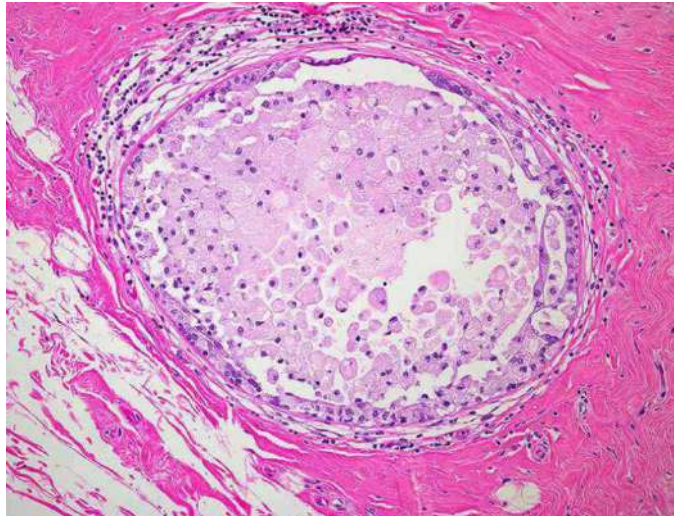
2. Giãn ống dẫn sữa (*Duct ectasia*)

Gặp ở phụ nữ 50 – 60 tuổi, sanh nhiều lần

Bệnh sinh không rõ. Ống dẫn sữa chính bị giãn do chứa đầy chất tiết bị cô đặc. Ống có thể bị vỡ gây phản ứng viêm vô khuẩn.

Hình thái tổn thương: Ống dẫn sữa giãn, lòng ống chứa đầy các mảnh hoại tử bất màu ái toan, chủ yếu là các đại thực bào chứa lipid trong bào tương (bọt bào). Biểu mô lót ống tuyến bị teo mỏng và hoại tử (Hình 4). Vỡ ống gây phản ứng viêm mãn tính mô tuyến vú quanh ống tuyến : thấm nhập nhiều limphô bào, mô bào và đôi khi rất nhiều tương bào (nên còn được gọi là viêm tuyến vú tương bào).

Liên hệ lâm sàng: Tổn thương gây xơ hoá, làm co kéo da và kéo tụt núm vú, có thể gây nhầm lẫn với ung thư vú. Trên nhũ ảnh, các ổ vôi hoá do lắng đọng canxi ở lòng ống cũng có thể làm nhầm lẫn với ung thư.



Hình 4: Giãn ống dẫn sữa.

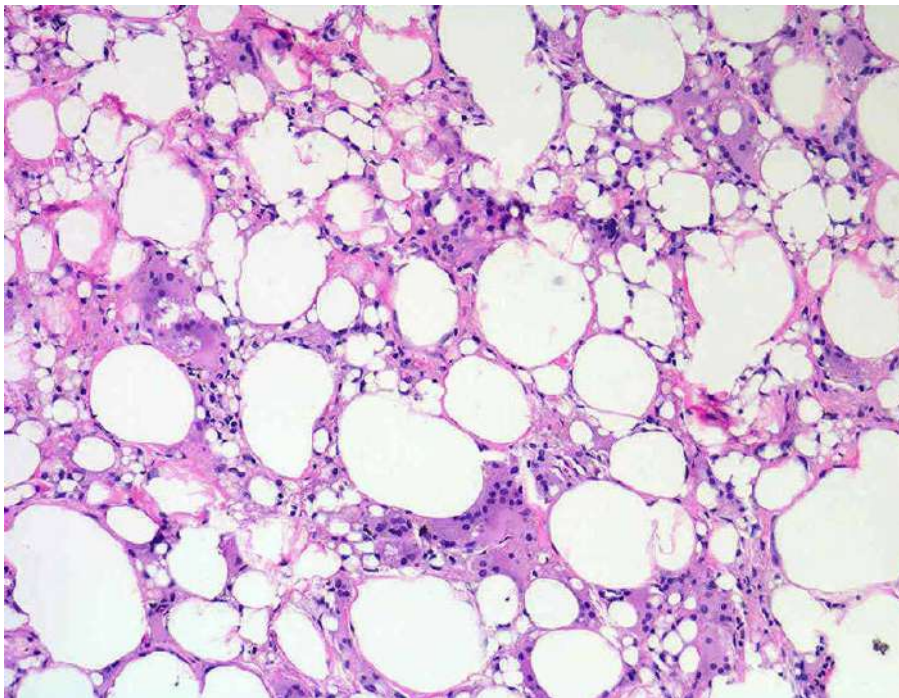
3. Hoại tử mỡ (*Fat necrosis*)

Ít gặp.

Bệnh nhân thường có bệnh sử chấn thương, phẫu thuật hoặc xạ trị vào tuyến vú.

Hình thái tổn thương : Khởi đầu, trung tâm tổn thương là các tế bào mỡ hoại tử, bao xung quanh có các đại thực bào chứa lipid (bọt bào) và bạch cầu đa nhân trung tính (Hình 5). Sau đó có tình trạng tăng sản sợi, mạch máu và thấm nhập limphô bào. Cuối cùng tổn thương sẽ được thay thế bằng mô sợi.

Liên hệ lâm sàng : tổn thương ở một bên vú, chắc, không đau, giới hạn không rõ. Xơ hoá gây co kéo da làm nhầm lẫn với hình ảnh của ung thư.



Hình 5: Hoại tử mỡ

4. Viêm lao vú:

Hiếm gặp. Có thể nguyên phát hoặc thứ phát do phát tán vi khuẩn lao theo đường bạch huyết từ hạch cổ, trung thất; hoặc xâm nhập mô vú từ những ổ viêm lao vùng kế cận.

Hình thái tổn thương : trên đại thể thấy những vùng hoại tử bã đậu; vi thể có hình ảnh các u hạt lao.(xem hình 26, chương viêm và sửa chữa)

Liên hệ lâm sàng: Tổn thương đôi khi gây nhầm lẫn với ung thư, nhất là khi có kèm hạch to (50% trường hợp).

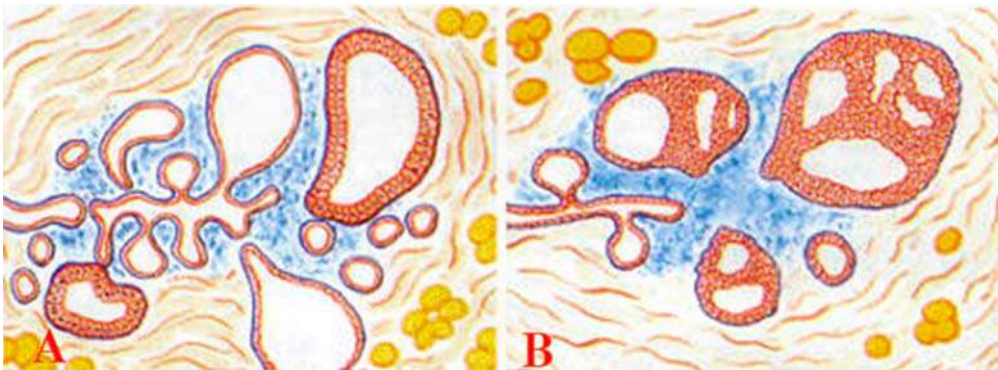
II. BIẾN ĐỔI SỢI BỌC (*Fibrocystic change*)

Trước đây được gọi là *bệnh sợi bọc*. Ngày nay, thuật ngữ *biến đổi sợi bọc* phù hợp hơn vì đây là những thay đổi tự nhiên của mô tuyến vú theo tuổi tác của phụ nữ mà trong đó, một số có thể làm tăng nguy cơ ung thư vú cần được theo dõi.

Biến đổi sợi bọc là tổn thương vú thường gặp nhất ở phụ nữ, đỉnh tuổi mắc phải là 20 - 40 tuổi hoặc ngay trước thời kỳ mãn kinh. Khi làm tử thiết, 60-90% phụ nữ có tổn thương này, nhưng đa số không có biểu hiện lâm sàng.

Bệnh sinh liên quan đến tình trạng mất cân bằng hormon : do tăng quá mức estrogen hoặc thiếu hụt progesteron. Thuốc ngừa thai uống có thể làm giảm nguy cơ mắc tổn thương này (do cung cấp một nguồn estrogen và progesteron cân đối)

Có ba hình thái biến đổi mô học chính : (1) Bọc (thường có chuyển sản đỉnh tiết đi kèm) và hoá xơ; (2) Tăng sản biểu mô (tăng sản nhẹ, vừa, nặng và không điển hình; và (3) bệnh tuyến. (Hình 6)



Hình 6: Sơ đồ các hình thái biến đổi trong thay đổi sợi bọc tuyến vú: Tạo bọc (A); Tăng sản biểu mô (B)

Trong các biến đổi trên, chỉ tổn thương tăng sản vừa, nặng và không điển hình là có nguy cơ cao tiến triển thành ung thư.

1. Bọc và hoá sợi (*Cysts and fibrosis*)

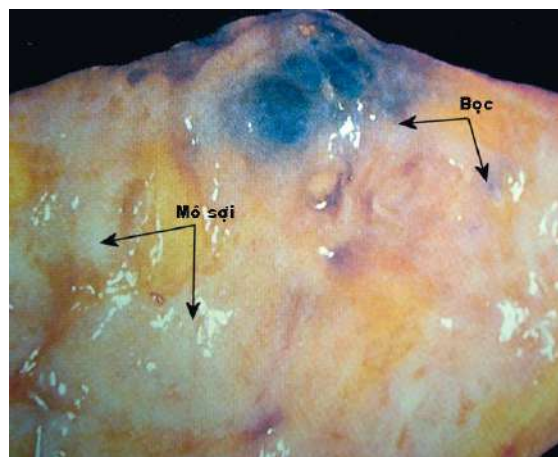
Là hình thái biến đổi thường gặp nhất trong biến đổi sợi bọc của vú.

Vùng tổn thương có giới hạn không rõ, mật độ chắc hơn mô tuyến vú bình thường

Hình thái tổn thương :

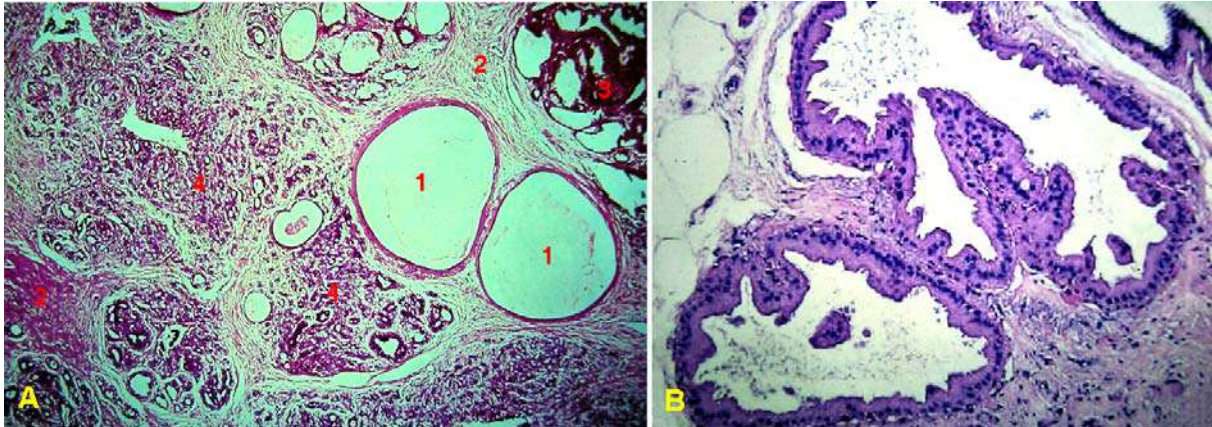
- **Đại thể** : Có thể là một bọc lớn, đường kính đạt đến 5 cm; nhưng thường là nhiều bọc nhỏ nằm ở cả hai bên vú. Bên trong bọc chứa chất dịch vàng đục hoặc trong. Khi có xuất huyết cũ trong bọc, nhìn bên ngoài bọc có màu nâu ngả xanh. Chất tiết trong lòng bọc có thể bị lắng đọng canxi tạo ra hình ảnh các ổ vôi hoá nhỏ thấy được trên nhũ ảnh. Giữa các bọc là mô sợi và mỡ (Hình 7).

- **Vi thể** : Bọc lót biểu mô vuông hay trụ. Một số trường hợp, tế bào biểu mô



Hình 7: Mô sợi và các bọc kích thước không đều.

tăng sản nhẹ, chồng chất lên nhau hoặc tạo nhú nhô vào lòng bọc. Ở bọc lớn, lớp biểu mô lót bị ép dẹt. Tế bào lót bọc có thể chuyển sản đỉnh tiết (tế bào trở nên hình đa diện; bào tương nhiều, bắt màu ái toan, có hạt; nhân tròn nhỏ đậm màu); loại bọc này hầu như luôn lành tính. Xung quanh bọc là mô sợi đặc, không còn giống với mô đệm trong tiểu thùy nữa (Hình 8).



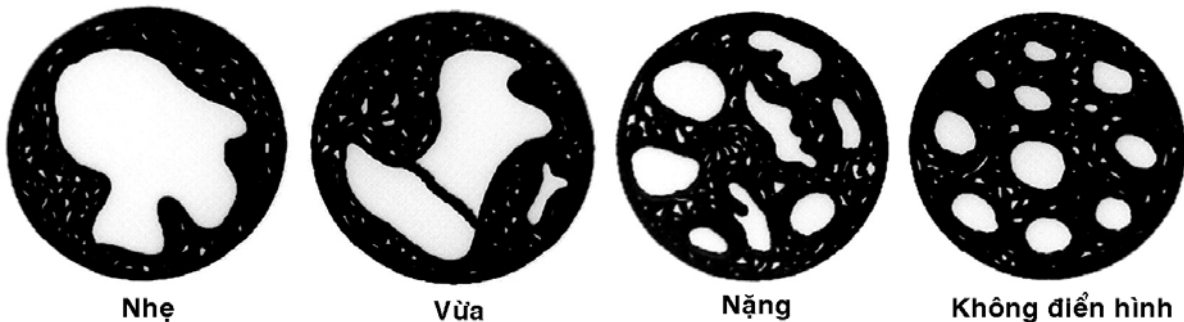
Hình 8: Biến đổi sợi bọc tuyến vú, tạo bọc (1), hoá sợi (2), tăng sản biểu mô (3), tăng sản số lượng ống tuyến (4) (A); Tế bào lót vách bọc chuyển sản đỉnh tiết (B).

2. Tăng sản biểu mô: (Epithelial hyperplasia)

Bao gồm tăng sản ống (ductal hyperplasia) và tiểu thùy (lobular hyperplasia). Tăng sản biểu mô thường đi kèm với biến đổi tạo bọc và hoá sợi.

Hình thái tổn thương :

- **Đại thể** là một vùng mô vú dày lên, giới hạn không rõ.
- **Vi thể** :



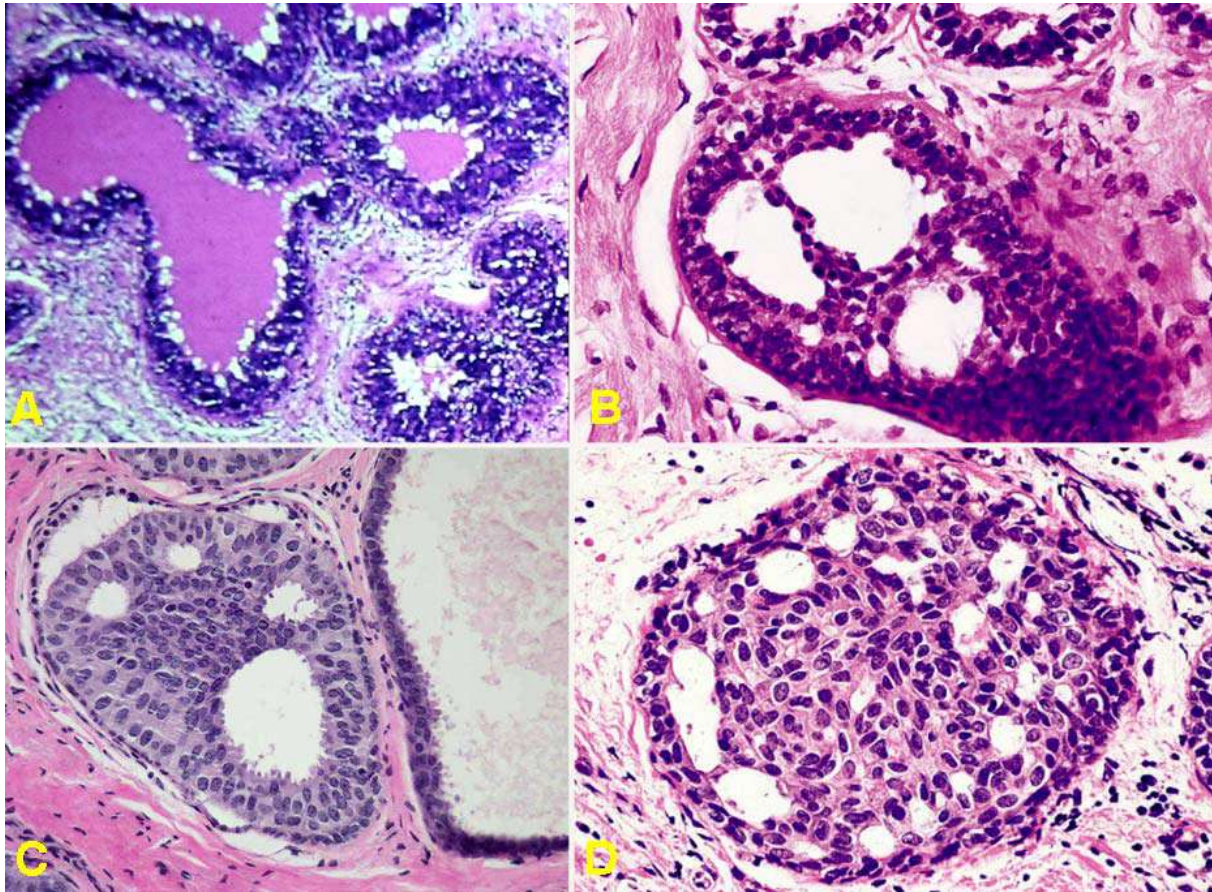
Hình 9: Sơ đồ các mức độ tăng sản biểu mô ống tuyến vú

- **Tăng sản ống**: được chia thành các mức độ: tăng sản nhẹ, tăng sản vừa, tăng sản nặng và tăng sản không điển hình (Hình 9 và 10).

- + **Tăng sản nhẹ**: biểu mô tăng sản không quá 4 lớp tế bào
- + **Tăng sản vừa**: biểu mô tăng sản tạo cầu nối trong lòng ống
- + **Tăng sản nặng**: lòng ống giãn, lấp đầy tế bào tăng sản, nhưng vẫn còn những khoảng trống không tròn đều, méo mó, chen giữa các tế bào.

Trong cả ba trường hợp trên, tế bào tăng sản không có hình ảnh bất thường : dân số tế bào đa dạng, vẫn còn lớp tế bào cơ biểu mô bên ngoài. Tế bào biểu mô tăng sản có hạch nhân không rõ, có khuynh hướng xếp song song nhau, phân bào rất ít; trường hợp tạo cầu nối, tế bào có trục song song với trục của cầu nối.

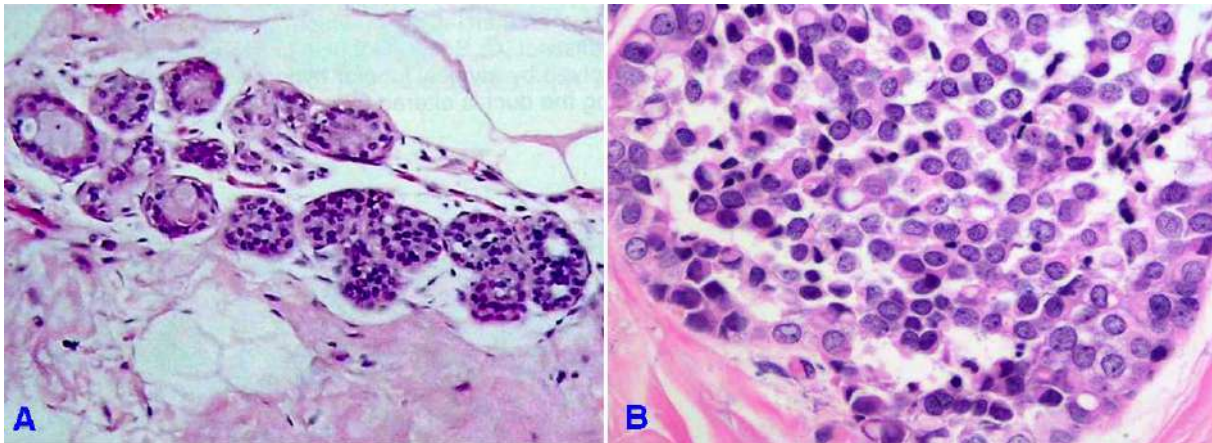
+ **Tăng sản không điển hình** : Tổn thương giới hạn chỉ ở một số ống tuyến; tế bào có hình ảnh không điển hình, nhưng không hoàn toàn đồng dạng như trong carcinôm tại chỗ; tế bào lấp đầy lòng ống tuyến, giữa các tế bào là những khoảng trống tròn đều, phân bố đều đặn. Vẫn còn lớp tế bào cơ biểu mô bên ngoài. Cần phân biệt với carcinôm tại chỗ ống tuyến vú.



Hình 10: Các mức độ tăng sản biểu mô ống tuyến vú: Tăng sản nhẹ (A), Tăng sản vừa (B), Tăng sản nặng (C), Tăng sản không điển hình (D).

- **Tăng sản tiểu thùy:** gọi là tăng sản tiểu thùy khi tiểu thùy tăng kích thước và có nhiều tế bào hơn bình thường. Do tiêu chuẩn xác định còn chưa rõ ràng nên không thể phân chia các mức độ tăng sản tiểu thùy như trong tăng sản ống.

Ở đây, chúng ta chỉ nói đến **tăng sản tiểu thùy không điển hình**. Đó là một thực thể có hình thái mô học và diễn tiến sinh học khác hẳn tăng sản ống, với nguy cơ diễn tiến thành ung thư xâm lấn tăng gấp 5 lần bình thường và có liên quan chặt chẽ với carcinôm tiểu thùy tuyến vú. Trong tăng sản tiểu thùy không điển hình chỉ có dưới 50% ống tận (hoặc túi tuyến) trong tiểu thùy bị giãn rộng, lấp đầy bởi các tế bào đồng dạng, nhân tròn nhạt màu, hạch nhân nhỏ. Tế bào sắp xếp không định hướng. Còn khoảng trống giữa các tế bào. (Hình 11)



Hình 11: Tăng sản tiểu thùy không điển hình: <50% số ống trong tiểu thùy bị giãn rộng, chứa đầy tế bào (A); Ống trong tiểu thùy giãn rộng chứa đầy tế bào đồng dạng, nhân tròn (B).

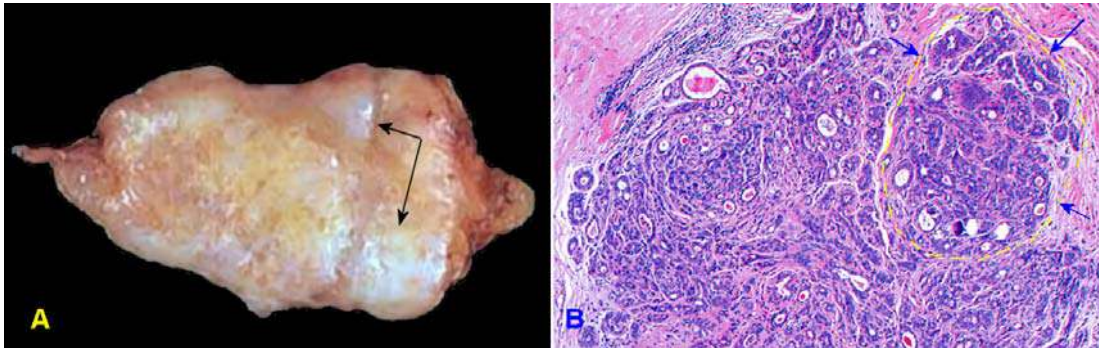
3. Bệnh tuyến (Adenosis)

Bệnh tuyến là tình trạng gia tăng số lượng túi tuyến trong tiểu thùy. Bệnh tuyến xơ cứng là dạng giải phẫu bệnh thường gặp nhất của bệnh tuyến. Dạng này có ý nghĩa quan trọng vì hình thái tổn thương trên vi thể và nhũ ảnh đôi khi rất giống một carcinôm.

Hình thái tổn thương :

- **Đại thể :** Vùng tổn thương cứng chắc, giới hạn không rõ.

- **Vi thể:** Cấu trúc tiểu thùy vẫn còn nguyên, số lượng ống tuyến (ống tận) tăng lên ít nhất gấp hai lần bình thường. Ống tuyến được lót bởi hai lớp tế bào (biểu mô và cơ biểu mô). Mô đệm sợi tăng sản, hyalin hoá, ép dẹt và làm méo mó các ống tuyến vùng trung tâm tổn thương. Ở vùng ngoại vi, các ống tuyến lại giãn rộng. Đôi khi xơ hoá nặng, ống tuyến bị ép dẹt thành những dây tế bào có thể nhầm với carcinôm ống tuyến vú. Vôi hoá vi thể trong lòng ống có thể gây nhầm với ung thư trên nhũ ảnh. (Hình 12)



Hình 12: Tổn thương bệnh tuyến giới hạn không rõ (A); Tiểu thùy giãn rộng do tăng số lượng ống tuyến (B).

Liên hệ lâm sàng: Biến đổi sợi bọc là những thay đổi của mô vú theo tuổi tác hầu như không cần phải điều trị; tuy nhiên vẫn phải lưu ý rằng nó có thể làm tăng nguy cơ ung thư vú, tùy theo mức độ tăng sản biểu mô kèm theo. Tổn thương sợi và bọc đơn thuần hoặc có kèm tăng sản nhẹ biểu mô ống tuyến vú thì không làm tăng nguy cơ; nhưng tăng sản vừa và nặng hoặc có bệnh tuyến xơ cứng sẽ làm nguy cơ tăng 1,5-2 lần; tăng sản không điển hình biểu mô ống tuyến vú hoặc tiểu thùy làm nguy cơ tăng 5 lần. Những trường hợp tăng nguy cơ này cần được theo dõi định kỳ, chụp nhũ ảnh và cho sinh thiết chọc hút khi cần thiết.

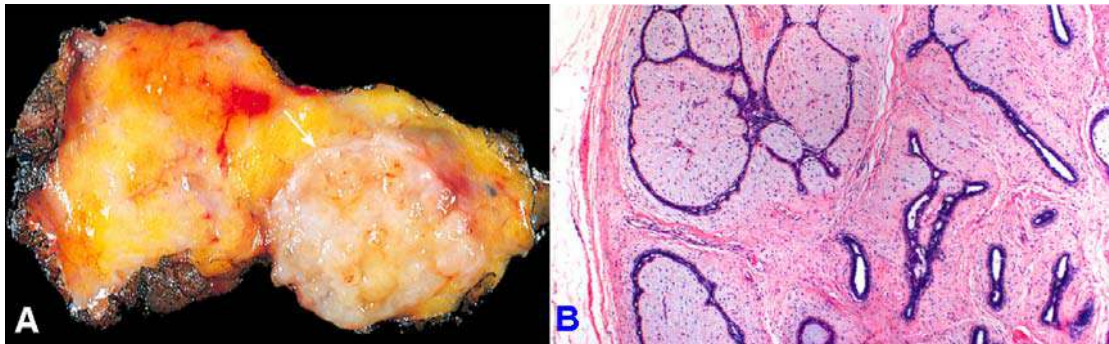
III. U

1. U sợi tuyến vú (Fibroadenoma)

Là u lành tuyến vú thường gặp nhất. Do tăng sản cả hai thành phần mô đệm và biểu mô tuyến. Có thể gặp ở mọi lứa tuổi trong giai đoạn hoạt động sinh dục, nhưng thường nhất là trước 30 tuổi.

Hình thái tổn thương: (Hình 13)

- **Đại thể :** U tròn, mật độ chắc, giới hạn rõ, di động tốt, kích thước có thể từ 1 cm đến trên 10 cm, trung bình là 2-4cm. Mặt cắt u phẳng, đồng nhất, màu trắng xám.



Hình 13: U sợi tuyến giới hạn rõ, mặt cắt trắng phẳng (A); Mô đệm trong tiểu thùy tăng sản làm kéo giãn và ép dẹt các ống tuyến (B).

- **Vi thể:** mô đệm thưa trong tiểu thùy tăng sản có nhiều nguyên bào sợi, chất nền dạng niêm, bao quanh các ống tuyến. Ống tuyến tròn nhỏ, có chỗ dân tạo nang nhỏ (gọi là u sợi tuyến quanh ống) hoặc bị mô đệm ép dẹt, kéo dài và phân nhánh (gọi là u sợi tuyến trong ống).

Liên hệ lâm sàng : Do biểu mô ống tuyến đáp ứng với biến đổi nội tiết tố trong cơ thể, u sợi tuyến có thể tăng nhẹ kích thước trong nửa sau của chu kỳ kinh, trong thai kỳ. U không tự thoái triển và hiếm khi hoá ác.

2. U diệp thể (Phyllodes tumor):

Ít gặp hơn u sợi tuyến. Tuổi mắc bệnh lớn hơn tuổi của u sợi tuyến, trung bình là 50 tuổi. U do tăng sản thành phần mô đệm trong tiểu thùy, kết hợp với thành phần biểu mô tuyến lành tính. U diệp thể gồm 2 loại: u diệp thể lành và u diệp thể ác.

Hình thái tổn thương :

- **Đại thể:** u diệp thể lành và diệp thể ác có hình ảnh đại thể giống nhau. U tròn, nhiều thùy, giới hạn tương đối rõ. Kích thước trung bình khoảng 5cm. U có thể rất lớn, chiếm toàn bộ một bên vú, da trên u căng bóng. (Hình 14A)

Mặt cắt u màu trắng xám, đặc, có những khe rãnh làm u có hình ảnh như cái lá; đôi khi u hoá bục với những nốt chồi dạng nhú. (Hình 14B)



Hình 14 A: U diệp thể vú

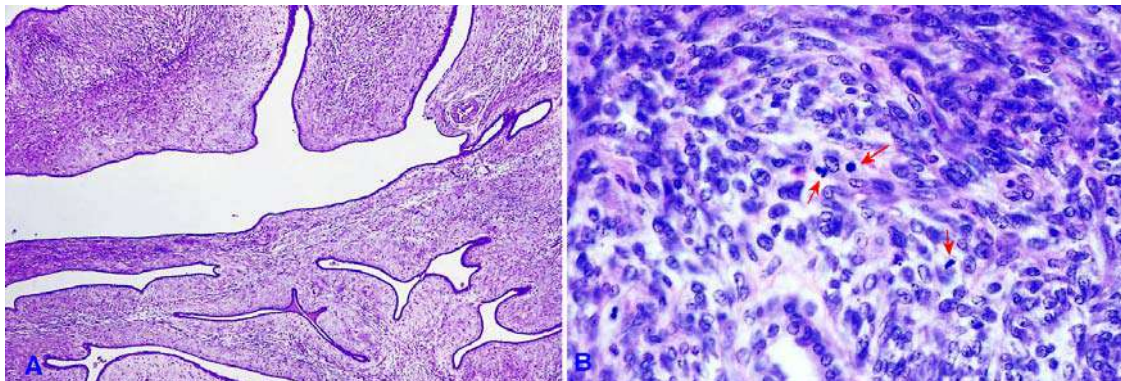


Hình 14B: U diệp thể lành có nhiều khe rãnh như hình cái lá (A); có khi hoá bục với nhiều nốt chồi nhú (B); U diệp thể ác có vùng hoại tử xuất huyết (C).

- **Vi thể:**

+ U diệp thể lành có cấu trúc và tỉ lệ mô đệm / tuyến tương tự như của u sợi tuyến, nhưng mô đệm của u giàu tế bào hơn nhiều. (Hình 15)

+ U diệp thể ác : thành phần mô đệm có hình ảnh giống như sarcôm, rất giàu tế bào, nhiều phân bào, dị dạng tế bào, xâm lấn vào mô kế cận. Thành phần biểu mô tuyến vẫn lành tính.



Hình 15: U diệp thể lành có khe rãnh như hình cái lá, cấu tạo bởi thành phần mô đệm và tuyến tăng sản (A); U diệp thể ác có mô đệm giống sarcôm, nhiều phân bào (mũi tên), (B).

Liên hệ lâm sàng: Đối với u diệp thể lành, chỉ cần điều trị cắt u. U có khuynh hướng tái phát tại chỗ nếu cắt không đủ rộng để sót mô u. U diệp thể ác hay tái phát, và khoảng 12% các trường hợp cho di căn xa (phổi, xương). Điều trị u diệp thể ác bao gồm đoạn nhũ nhưng không cần thiết phải nạo hạch nách.

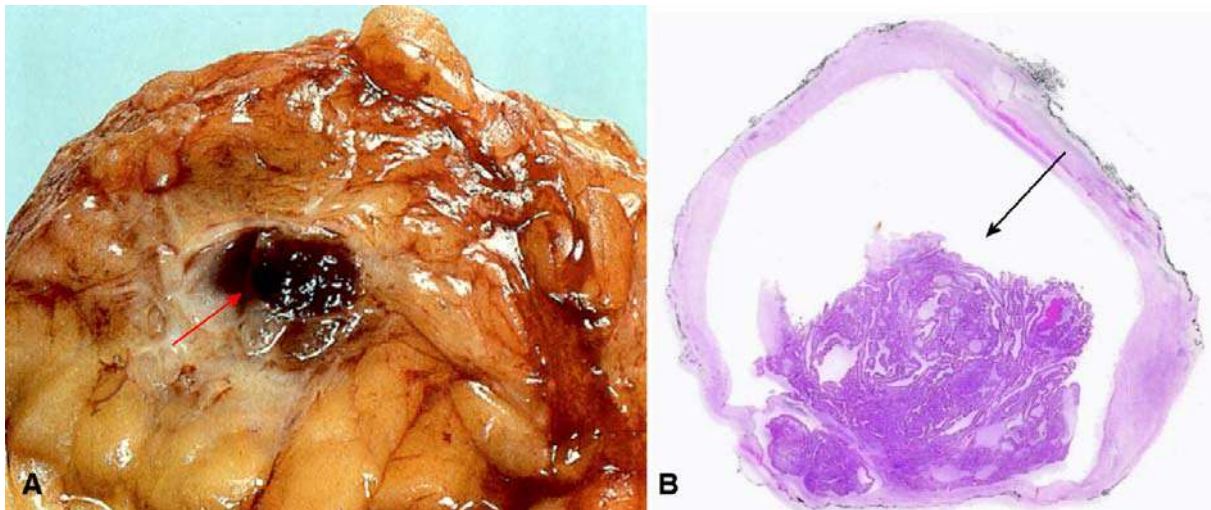
3. U nhú trong ống sữa (*Intraductal papilloma*)

U lành tính, thường gặp ở ống dẫn sữa chính hay trong xoang sữa. Tuổi mắc bệnh là phụ nữ trung niên hoặc lớn tuổi hơn. Đôi khi u gây tiết dịch - máu núm vú.

Hình thái tổn thương: (Hình 16)

- **Đại thể:** U đơn độc, nằm ngay dưới quầng vú, đường kính < 1cm.

- **Vi thể:** U nằm trong ống dẫn sữa chính bị giãn hoặc trong xoang sữa. U phát triển tạo nhiều nhú có trục liên kết mạch máu, phủ bên trên là hai lớp tế bào biểu mô và cơ biểu mô. Thường có hiện tượng chuyển sản đỉnh tiết tế bào biểu mô.



Hình 16: U nhú trong ống sữa (A); U tạo chồi nhú nhỏ vào lòng ống (B).

4. Carcinôm

Dịch tế học: Ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất ở nữ giới tại các nước Âu Mỹ. Tại Việt Nam, đây là loại ung thư đứng đầu ở giới nữ của cả 2 miền Nam Bắc theo số liệu thống kê gần đây (2004) của Hà nội và TP. Hồ Chí Minh. Tỷ lệ tử vong do ung thư vú chỉ đứng sau ung thư phổi. Đỉnh tuổi mắc bệnh là 40-60 tuổi. Trong ung thư vú, 99 % là carcinôm, một tỷ lệ nhỏ còn lại là các sarcôm như sarcôm mạch máu, sarcôm mô đệm, limphôm vú, ...

Cơ chế bệnh sinh: không rõ, nhưng hiện nay nhiều nghiên cứu về lâm sàng và dịch tế cho thấy có một số yếu tố liên quan với nguy cơ mắc bệnh ung thư vú ở nữ giới như:

- +Yếu tố gia đình: có mẹ, chị bị ung thư vú. Khi khảo sát những trường hợp này, thấy có sự lưu hành các gen BRCA1 và BRCA2; những bệnh nhân này có tuổi mắc bệnh trẻ hơn.
- + Tình trạng nội tiết : có kinh sớm, mãn kinh muộn, có con đầu lòng muộn, sanh ít con.
- + Tác động của môi trường: tần suất bệnh ở các nước công nghiệp phát triển cao gấp 4-5 lần các nước đang phát triển.
- + Tiền căn tiếp xúc tia xạ;
- + Có tổn thương tăng sản biểu mô, nhất là tăng sản không điển hình.

Hình thái tổn thương:

+ Phân loại mô học :

A.Carcinôm tại chỗ:

- Carcinôm tiểu thùy tại chỗ
- Carcinôm ống tuyến vú tại chỗ

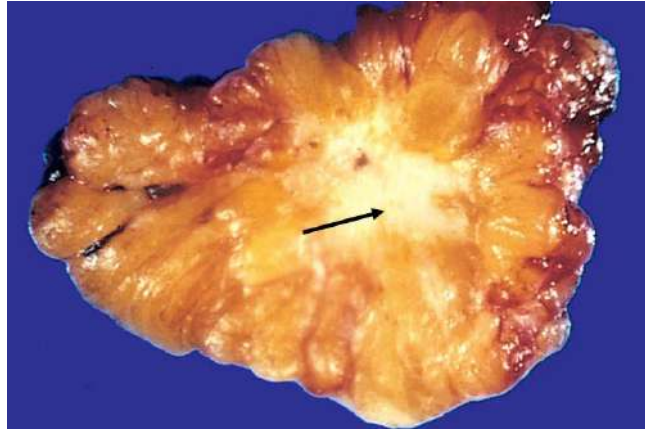
B. Carcinôm xâm nhập :

- Carcinôm tiểu thùy xâm nhập (5-10%)
- Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập :

- + Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng không đặc hiệu (Not Otherwise Specified = N.O.S) (70-80%)
- + Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng nhầy (1-6%)
- + Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng ống nhỏ (2%)
- + Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng tủy (1-5%)

C. Bệnh Paget của vú

- **Đại thể:** u có thể có kích thước rất nhỏ, không sờ thấy, chỉ phát hiện được bằng nhũ ảnh (nhất là trong carcinôm tiểu thùy tại chỗ); thường vào thời điểm chẩn đoán, u là một khối có kích thước khoảng 2-3 cm, giới hạn tương đối rõ; mặt độ cứng chắc; mặt cắt sượng lõm do xơ hoá, lấm tấm vàng. (Hình 17)

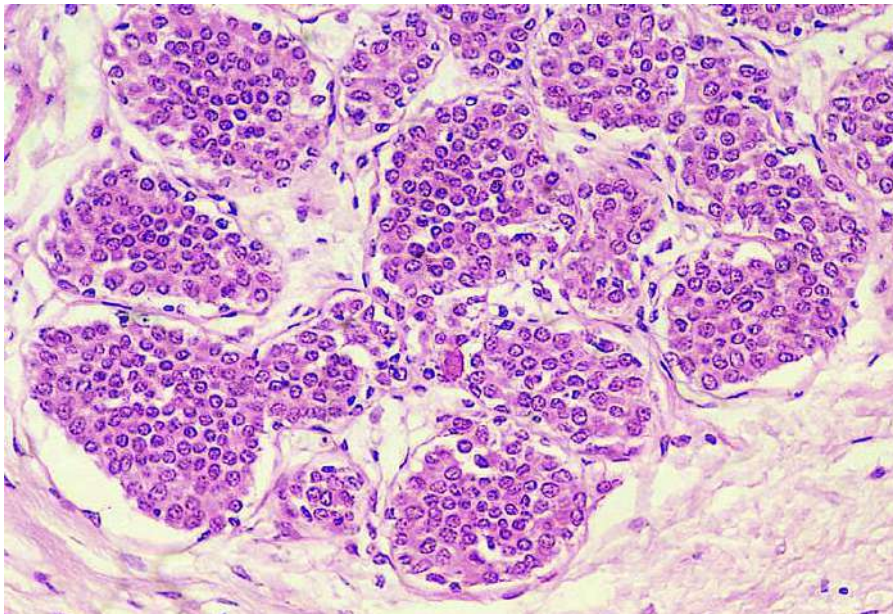


Hình 17: Carcinôm vú. U giới hạn tương đối rõ, mặt cắt sượng, lõm.

- **Vi thể**

A/ Carcinôm tại chỗ:

* **Carcinôm tiểu thùy tại chỗ:** xuất phát từ ống tận. Cấu trúc tiểu thùy còn giữ được nhưng các ống tận (túi tuyến) bị biến dạng do giãn rộng, lấp đầy bởi các tế bào tăng sinh đồng dạng, kích thước hơi lớn hơn bình thường, nhân tròn hay bầu dục, hạch nhân nhỏ. Cũng có thể thấy các tế bào mặt nhẵn có không bào chứa nhầy trong bào tương. Nếu khảo sát cả hai bên vú, có đến 50-70% carcinôm tiểu thùy tại chỗ có tổn thương ở cả hai bên vú. Nguy cơ phát triển thành ung thư xâm lấn tăng gấp 10 lần so với bình thường. Phân biệt với tăng sản không điển hình tiểu thùy dựa trên các yếu tố: tổn thương ảnh hưởng trên 50% các ống tận, và giữa các tế bào không còn khoảng trống. (Hình 18)



Hình 18: Carcinôm tiểu thùy tại chỗ, cấu trúc tiểu thùy tương đối còn nguyên vẹn

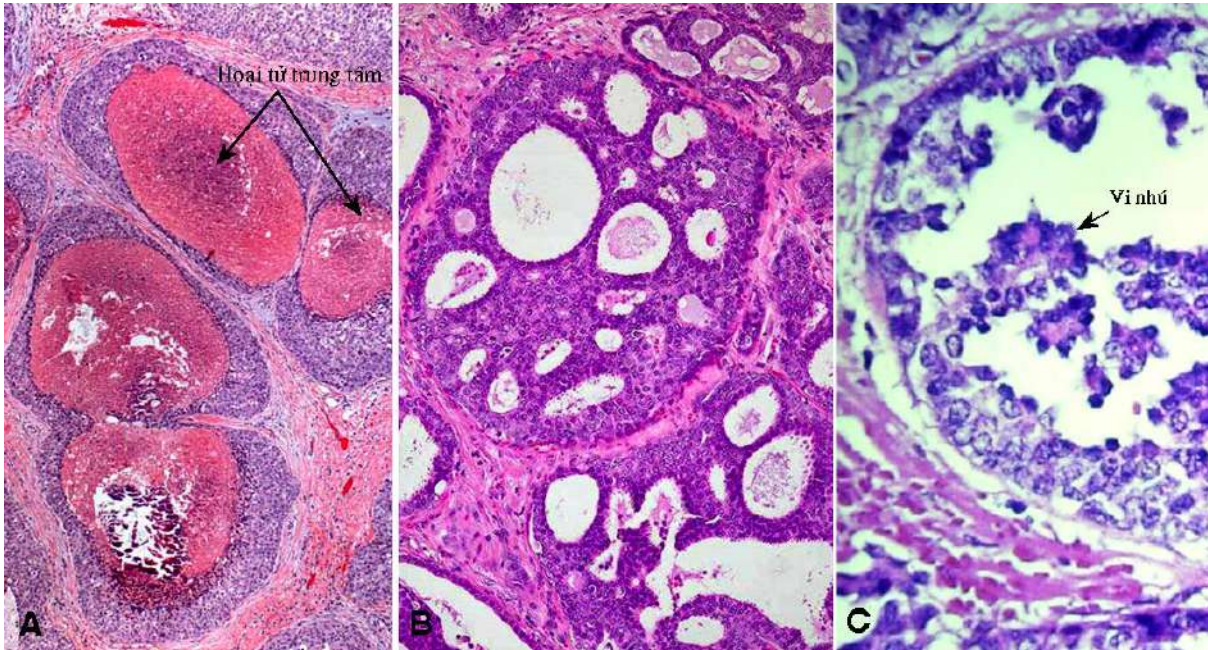
* **Carcinôm ống tuyến vú tại chỗ:** được chia thành nhiều dạng: bã khô, đặc, sàng, nhú và vi nhú.... (Hình 19)

- Carcinôm tại chỗ dạng bã khô: tế bào u có độ ác tính cao, tăng sinh nhanh chóng; do đó các tế bào ở trung tâm thường bị hoại tử và canxi hoá. Trên mặt cắt u, có thể nhìn thấy những vùng lấm tấm chất hoại tử giống như chất bã mụn trứng cá.

- Carcinôm tại chỗ dạng đặc và dạng sàng: tế bào u đồng dạng, độ ác tính từ thấp đến cao, lấp đầy ống tuyến. Trong dạng sàng, giữa đám tế bào u có những khoảng trống tròn đều và phân bố đều đặn trong lòng ống.

- Carcinôm tại chỗ dạng vi nhú : tế bào tăng sinh tạo nhú phức tạp nhưng không có trực liên kết mạch máu.

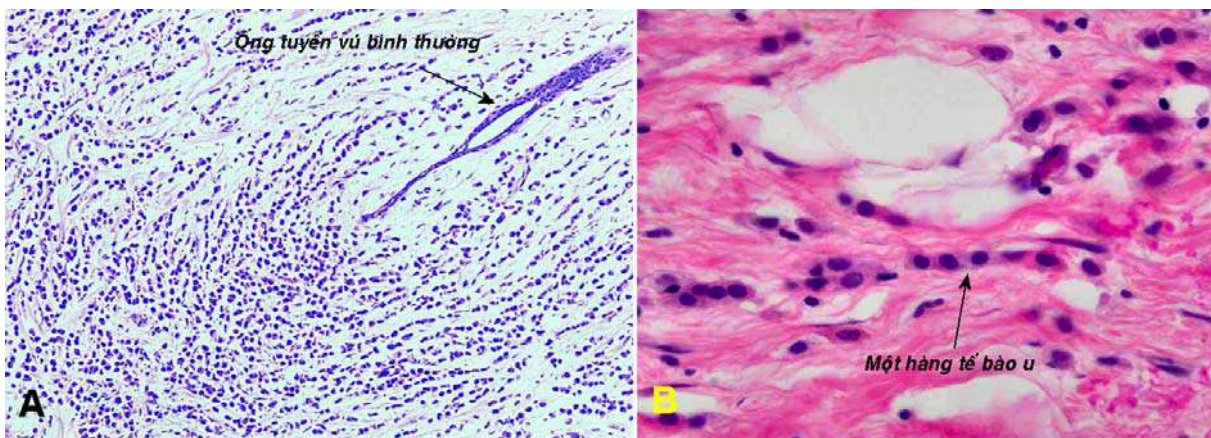
Dù có hình ảnh khác nhau, các dạng của carcinôm ống tuyến vú tại chỗ đều bị mất lớp tế bào cơ biểu mô nằm bên ngoài các lớp tế bào biểu mô. Đây là yếu tố quan trọng giúp chẩn đoán phân biệt giữa carcinôm tại chỗ và tăng sản không điển hình.



Hình 19: Carcinôm ống tuyến vú tại chỗ dạng bã khô (A), dạng sàng (B), dạng vi nhú (C)

B/ Carcinôm xâm nhập :

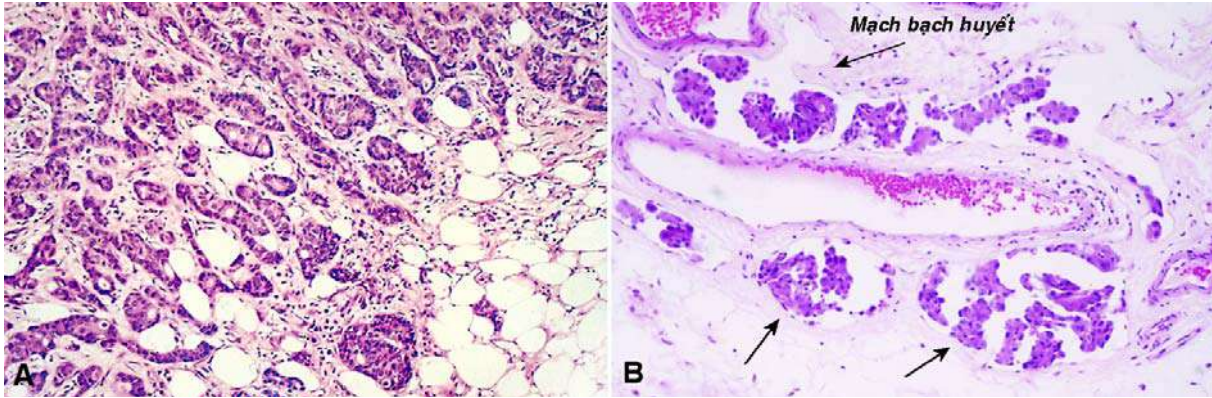
* **Carcinôm tiểu thùy xâm nhập** (5-10%) : có thể bị ở cả hai bên vú, hoặc có nhiều ổ trên cùng một vú. Kinh điển, các tế bào u xếp thành các dãy một hàng tế bào, không tạo ống hoặc tạo nhú, xâm nhập trong mô đệm sợi. (Hình 20)



Hình 20: Carcinôm tiểu thùy xâm nhập, tế bào u tạo thành các hàng một, bao quanh 1 ống tuyến vú bình thường (A) . Tế bào u xâm nhập, xếp thành dãy một hàng tế bào (B).

*** Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập :**

- *Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng không đặc hiệu (Not Otherwise Specified, N.O.S) :* là dạng thường gặp nhất, chiếm 70-80% carcinôm xâm nhập. Tế bào u xếp thành dây, ổ đặc, ống nhỏ hoặc nhiều đám nối kết với nhau xâm nhập trong mô đệm. Tế bào u có kích thước thay đổi, từ những tế bào nhỏ có nhân tăng sắc trung bình đến những tế bào khổng lồ có nhân tăng sắc méo mó. Grad mô học của u được đánh giá qua mức độ không điển hình của nhân tế bào và khả năng thành lập ống tuyến của tế bào u (Hình 21).

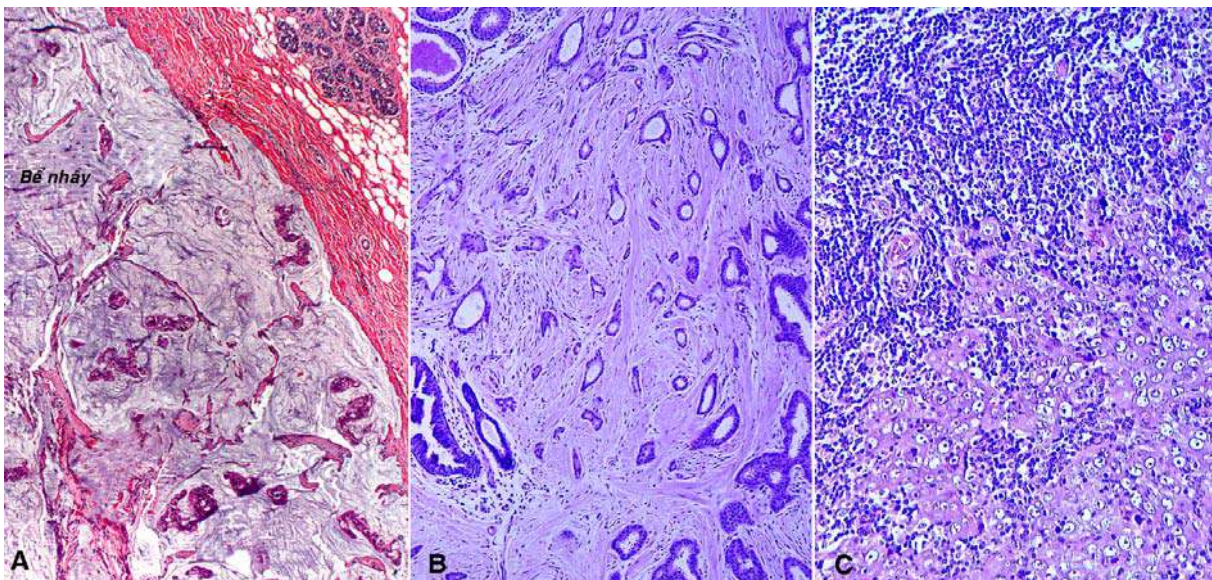


Hình 21: Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng không đặc hiệu (NOS), xâm nhập vào mô mỡ (A); xâm nhập vào mạch bạch huyết (B).

- *Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng nhầy :* Gặp ở phụ nữ lớn tuổi hơn, diễn tiến chậm trong nhiều năm, tiên lượng tốt nếu không kết hợp với dạng khác. Trên vi thể thấy những đảo tế bào u hoặc những ống tuyến nằm trong những ổ nhầy lớn bắt màu nhạt. (Hình 22A)

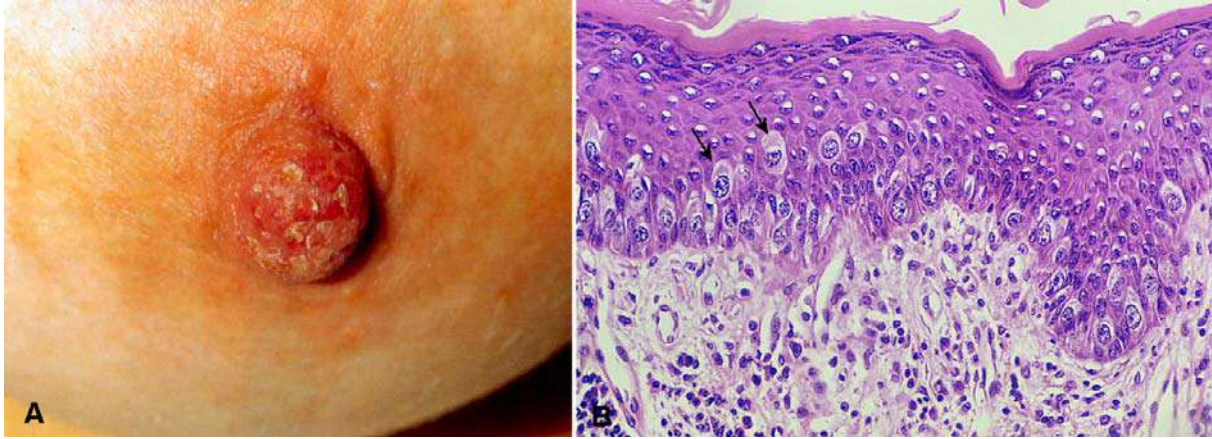
- *Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng ống nhỏ :* gặp ở phụ nữ tuổi trẻ hơn, một tỉ lệ nhỏ có u ở hai bên vú hoặc nhiều ổ. Trên vi thể tế bào u xếp thành những ống nhỏ, lót một lớp tế bào (không có tế bào cơ biểu mô), xâm nhập trong mô đệm (phân biệt với tổn thương xơ cứng lành tính, ống tuyến được lót bởi hai lớp tế bào: biểu mô và cơ biểu mô). (Hình 22B)

- *Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng tủy :* Tế bào u lớn, nhân bong, đa dạng, có hạch nhân rõ. Tế bào u xếp thành các đám đặc tế bào, nối kết lại với nhau; đồng thời có rất nhiều limphô bào thấm nhập xung quanh đám tế bào u hoặc xen kẽ giữa các tế bào u. (Hình 22C)



Hình 22: Carcinôm ống tuyến vú xâm nhập dạng nhầy (A), dạng ống nhỏ (B), dạng tủy (C).

C/ Bệnh Paget núm vú: đại thể là một tổn thương loét da núm vú giống như chàm. Vi thể: tế bào u nằm trong lớp biểu bì của núm vú và quầng vú. Đó là những tế bào có kích thước lớn, nhân lớn, bào tương nhiều và sáng (còn gọi là tế bào Paget), nằm rải rác từng con hoặc thành đám. Sự xuất hiện của những tế bào này trong lớp biểu bì là do các tế bào ung thư từ một carcinôm ống tuyến vú tại chỗ hoặc xâm nhập ở bên dưới đi lên. Tiên lượng bệnh Paget phụ thuộc vào bản chất của khối carcinôm nằm bên dưới. (Hình 23).



Hình 23: Bệnh Paget núm vú, Tổn thương loét da núm vú giống như chàm (A); Tế bào Paget nằm trong lớp biểu bì của da núm vú (mũi tên) (B)

Liên hệ lâm sàng :

1. Đánh giá giai đoạn : có ý nghĩa quan trọng giúp lựa chọn phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh. Được dựa vào yếu tố T, N, M.

T	N	M
T0 : carcinôm tại chỗ	N0 : không di căn hạch	M0 : không có di căn xa
T1 : ≤ 2 cm	N1 : di căn hạch cùng bên, di động	M1 : có di căn xa
T2 : 2 – 5 cm	N2 : di căn hạch cùng bên, dính khối	
T3 : > 5 cm	N3 : di căn hạch trên và dưới đòn	
T4 : Xâm nhập thành ngực		

2. Xếp giai đoạn lâm sàng :

Giai đoạn I	T1	N0	M0
Giai đoạn II	T1-2	N1	M0
	T3	N0	M0
Giai đoạn III	T1-3	N1-2	M0
	T4	N bất kỳ	M0
	T bất kỳ	N3	M0
Giai đoạn IV	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

Đánh giá giai đoạn lâm sàng giúp lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp. Bệnh nhân ở giai đoạn I, II sẽ được phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch trước, sau đó hoá trị hoặc xạ trị bổ túc nếu thuộc nhóm có nguy cơ cao (tuổi trẻ, grad mô học cao, nhiều hạch di căn,...), tỉ lệ sống 5 năm ở nhóm bệnh nhân này là 75-87%. Đối với giai đoạn III, IV, bệnh nhân sẽ được hoá trị trước khi phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch, tỉ lệ sống thêm 5 năm của nhóm này giảm xuống còn 12-46%.

3. Diễn tiến : U phát triển lớn dần dính vào cân cơ sâu thành ngực; xâm nhiễm da làm co kéo và dính da; xâm nhiễm làm nghẽn tắc đường dẫn lưu bạch huyết của da gây biến đổi ở da giống như da cam; hoặc làm tuyến vú sưng to và đỏ, còn gọi là ung thư tuyến vú dạng viêm.

Ung thư di căn theo đường bạch huyết theo nhiều hướng, nhưng thường nhất là vào nhóm hạch nách và nhóm hạch dọc động mạch vú trong. Di căn xa theo đường máu đến phổi, xương, gan, thượng thận, não, và màng não. (Hình 24)

4. Tiên lượng : phụ thuộc rất nhiều yếu tố :

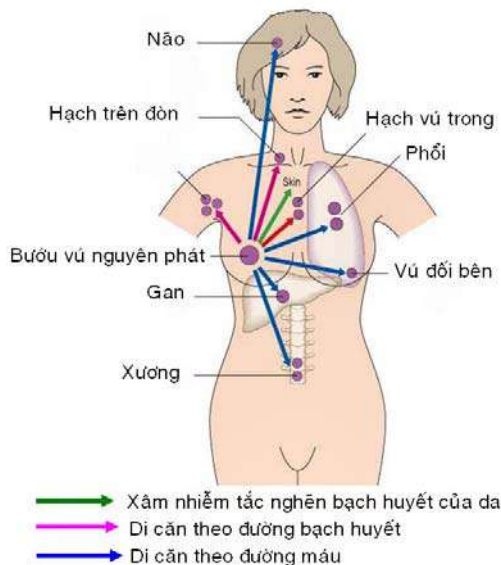
- Tuổi : < 50 tuổi, tiên lượng tốt hơn. Nhưng < 35 tuổi tiên lượng lại xấu như > 50 tuổi.
- Giai đoạn lâm sàng : giai đoạn càng sớm tiên lượng càng tốt
- Loại mô học : dạng nhầy và dạng ống nhỏ có tiên lượng tốt hơn
- Grad mô học : grad thấp tiên lượng tốt hơn.
- Thụ thể estrogen và progesteron trên tế bào u : dương tính cho tiên lượng tốt hơn vì đáp ứng với điều trị nội tiết.
- Tốc độ tăng trưởng của tế bào u càng cao, tiên lượng càng xấu
- Mức độ biểu hiện của các gen sinh u và mất biểu hiện của các gen ức chế u
- Và nhiều yếu tố khác.....

5. Các xét nghiệm dùng trong chẩn đoán ung thư vú:

- Phương pháp chọc hút bằng kim nhỏ: khi có một khối sờ được ở vú, có thể chọc hút tế bào để chẩn đoán tính lành ác của u. Phương pháp này đơn giản, an toàn, ít tốn kém; độ chính xác cao có thể thay thế phương pháp sinh thiết thường. (Hình 25)

- Chụp X quang tuyến vú (nhũ ảnh) : giúp phát hiện những tổn thương rất nhỏ không sờ thấy được (tầm soát và phát hiện sớm u ác); hoặc giúp hướng dẫn vùng cần làm sinh thiết hoặc phẫu thuật.

- Sinh thiết tức thì (cắt lạnh) : thực hiện trong lúc phẫu thuật, cho kết quả sau vài phút, dành cho những tổn thương nghi ngờ ác tính mà những phương pháp trên chưa khẳng định được.



Hình 24: Các vị trí di căn của carcinôm tuyến vú

Hình 25: Phương pháp chọc hút bằng kim nhỏ

BỆNH TUYẾN VÚ Ở NAM GIỚI

1. Nữ hoá tuyến vú: do mất cân bằng giữa estrogen và androgen (estrogen được tạo ra ở vỏ thượng thận), gặp vào giai đoạn dậy thì hoặc ở tuổi già bị suy chức năng tinh hoàn, hoặc ở người xơ gan không chuyển hoá được estrogen; hoặc liên quan với dùng rượu, ma túy, thuốc tâm thần, ...



Hình 26: Nữ hóa tuyến vú bên trái (A); tăng sinh ống tuyến vú mà không tăng sinh tiểu thùy (B)

- Đại thể: một hoặc hai bên tuyến vú nở to như ở nữ dậy thì
- Vi thể: tăng sinh ống tuyến vú nhưng không tăng sinh tiểu thùy, xung quanh là mô liên kết thưa thớt thấm nhập một ít limphô bào và tương bào.(Hình 26)

2. Carcinôm: rất hiếm gặp ở giới nam, chiếm 1% các ung thư vú. U gây loét, xâm nhiễm da và thành ngực bên dưới. Vi thể thường là loại carcinôm ống tuyến vú. U di căn xa vào phổi, não, xương, gan.

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

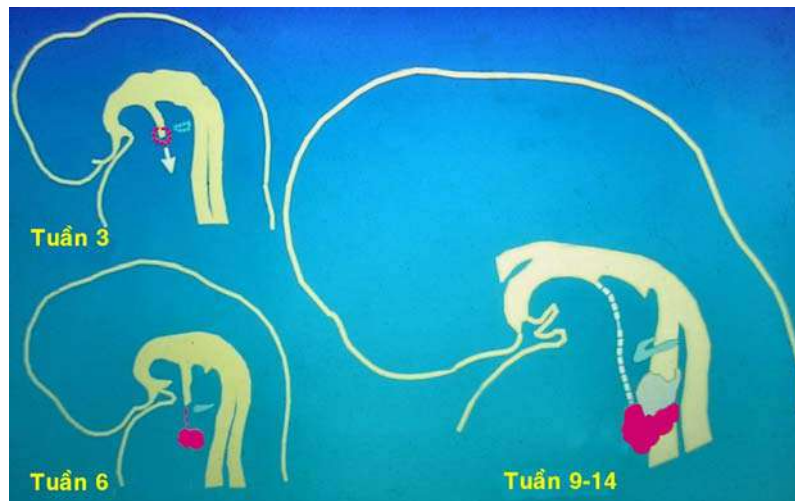
1. Một phụ nữ 40 tuổi có tiết dịch lẫn máu ở núm vú phải, trước tiên nên nghĩ đến :
A/ Viêm tuyến vú cấp tính B/ U sợi tuyến tuyến vú C/ U nhú trong ống sữa
D/ Bệnh tuyến tuyến vú E/ Bệnh Paget của vú
2. Một phụ nữ 50 tuổi do vô ý đã bị va mạnh ngực vào cạnh tủ; một tháng sau mô vú tại đó nổi lên 1 khối 2cm, chắc, không đau, giới hạn không rõ. Nhiều khả năng nhất đây là:
A/ U sợi tuyến tuyến vú B/ Bệnh tuyến tuyến vú C/ Hoại tử mỡ
D/ Biến đổi sợi bọc vú E/ Carcinôm ống tuyến vú tại chỗ
3. Bệnh Paget núm vú là :
A/ Là một tên gọi khác của bệnh chàm núm vú
B/ Vi thể là hình ảnh carcinôm tế bào gai của da núm vú
C/ Đa số trường hợp là do tế bào từ một ung thư tuyến vú bên dưới theo các ống dẫn đi lên núm vú
D/ Điều trị chỉ cần cắt rộng quầng vú – núm vú E/ Cả A, B, C, D đều đúng
4. Trong biến đổi sợi bọc vú, khi biểu mô tăng sản tạo cầu nối trong lòng ống, mức độ tăng sản được đánh giá là :
A/ Tăng sản ống tuyến mức độ nhẹ B/ Tăng sản ống tuyến mức độ vừa
C/ Tăng sản ống tuyến mức độ nặng D/ Tăng sản ống tuyến không điển hình
E/ Tăng sản tiểu thùy không điển hình
5. Yếu tố nào sau đây là quan trọng nhất để chẩn đoán phân biệt giữa carcinôm ống tuyến vú tại chỗ và tăng sản biểu mô ống tuyến vú không điển hình :
A/ Tính chất dị dạng của tế bào
B/ Tỷ lệ phân bào
C/ Số lượng ống tận bị tổn thương
D/ Màng đáy còn nguyên hay không còn nguyên vẹn
E/ Lớp tế bào cơ biểu mô còn hay mất
6. Trong phân loại mô học của carcinôm tuyến vú, người ta phân biệt hai loại carcinôm tiểu thùy và carcinôm ống tuyến dựa trên sự khác biệt của chúng về :
A/ Nguồn gốc xuất phát B/ Hình ảnh vi thể C/ Diễn tiến sinh học
D/ A, B, C đúng E/ Chỉ B và C đúng

BỆNH LÝ TUYẾN GIÁP

Mục tiêu:

1. Kể tên 3 dị tật bẩm sinh tuyến giáp.
2. Mô tả và phân tích 4 loại viêm tuyến giáp.
3. Mô tả và phân tích 3 loại tăng sản tuyến giáp
4. Mô tả và phân tích u tuyến tuyến giáp dạng nang.
5. Mô tả và phân tích 6 loại carcinôm tuyến giáp.

Trong thời kỳ phôi thai, mầm tuyến giáp được hình thành vào tuần lễ thứ 3, do sự tăng sinh của biểu mô nội bì tại vị trí tương ứng với lỗ tịt ở gốc lưỡì của người lớn. Mầm tuyến giáp chui xuống theo đường giữa cổ tạo thành ống giáp lưỡì, đi trước xương móng và khí quản để đến sụn giáp; tại đây nó phát triển thành tuyến giáp gồm 2 thùy nối nhau bằng eo giáp; phần trên của ống giáp lưỡì sẽ bị thoái hoá và biến mất vào tuần lễ thứ 6. Từ tuần lễ thứ 9, xuất hiện các dải hoặc đám đặc tế bào nang giáp, sang tuần lễ thứ 10 bắt đầu thấy lòng nang và đến tuần lễ thứ 14 thì tuyến giáp đã gồm các nang giáp hoàn chỉnh với chất keo trong lòng nang (Hình 1). Tuyến giáp của người trưởng thành cân nặng khoảng 15-35 gram, cấu tạo bởi các nang giáp hình cầu đường kính 200 μm . Nang giáp được lót bởi một lớp tế bào nang có hình dạng thay đổi tùy theo mức độ hoạt động; có thể là hình dẹt, vuông hoặc trụ thấp; các tế bào nang sản xuất thyroglobulin, T3 và T4, dưới sự kiểm soát của TSH (thyroid-stimulating hormone, còn gọi là thyrotropin) của tuyến yên và TRH (thyroid hormone - releasing hormone) của vùng dưới đồi. Ngoài ra, nang giáp còn chứa các tế bào thần kinh nội tiết, gọi là tế bào C, sản xuất ra calcitonin; các tế bào này có nguồn gốc từ mào thần kinh, đến tuyến giáp qua trung gian của thể mang cuối (ultimobranchial body).



Hình 1: Sự hình thành và phát triển của tuyến giáp

Bệnh lý tuyến giáp thường biểu hiện ra bằng tình trạng tuyến giáp phì đại, lan đều cả 2 thùy hoặc không đối xứng, có thể tạo ra một hay nhiều cục trong tuyến giáp, hoặc thành một khối u xâm lấn ra mô xung quanh. Chức năng tuyến giáp vẫn còn bình thường (gọi là bình giáp), hoặc có tình trạng tăng hay giảm hoạt động (cường giáp và nhược giáp). Không có mối liên hệ đơn giản giữa các hình thái tổn thương với hoạt động chức năng của tuyến giáp; thí dụ trong bệnh phì đại giáp đa cục, đa số trường hợp có biểu hiện bình giáp nhưng một số ít lại có triệu chứng cường giáp hoặc nhược giáp.

Bệnh lý tuyến giáp là loại thường gặp, có thể sờ thấy 1 cục trong tuyến giáp ở 6,4% giới nữ và 1,5% giới nam, tỉ lệ này còn tăng lên gấp 5-10 lần khi khảo sát tuyến giáp bằng siêu âm hoặc tử thiết. Khảo sát các cục được lấy ra bằng phẫu thuật cho thấy, 42-77% là cục

tăng sản, 15-40% là u tuyến lành tính, 8 – 17% là ung thư. Đáng chú ý là phần lớn các bệnh lý tuyến giáp có đáp ứng tốt với điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa; do đó cần có chiến lược chẩn đoán chính xác và hiệu quả để chỉ định đúng các trường hợp cần phẫu thuật, giảm bớt những cuộc mổ không cần thiết. Các phương pháp chẩn đoán được thực hiện trước tiên bao gồm định lượng TSH, T3 và T4 trong máu, siêu âm tuyến giáp và chẩn đoán tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ (FNA: fine needle aspiration cytology); phương pháp FNA được đánh giá cao do có tính an toàn, dễ thực hiện, rẻ tiền và độ chính xác cao (độ nhạy trên 95%, độ đặc hiệu 99%).

Bệnh lý tuyến giáp có thể được phân thành 4 nhóm chính: dị tật bẩm sinh, viêm, tăng sản tuyến giáp và u.

I. CÁC DỊ TẬT BẨM SINH (*Congenital anomalies*)

1. Vô tạo tuyến giáp (*athyrosis*)

Là một dị tật hiếm gặp với xuất độ khoảng 1/ 4000 trẻ sơ sinh. Do mầm tuyến giáp không phát triển gây thiếu hụt hoàn toàn hormone, trẻ bị bệnh trì độn (cretinism) bao gồm các triệu chứng như chậm phát triển tâm thần vận động, da khô, 2 mắt xa nhau, mũi tẹt, lưỡi to. Để phòng tránh bệnh này, cần phát hiện sớm ngay từ thời kỳ sơ sinh để tiến hành điều trị bằng hormone thay thế (Hình 2).

2. Mô giáp lạc chỗ (*heterotopic thyroid tissue*)

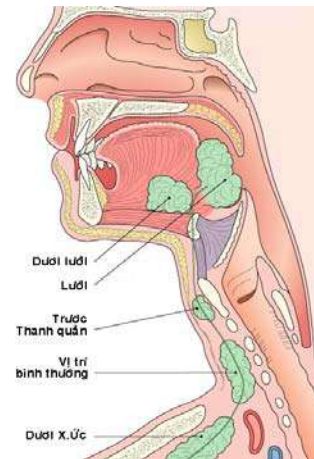
Do bất thường trong quá trình chui xuống của mầm tuyến giáp trong thời kỳ phôi thai: không chui xuống, chui xuống không hoàn toàn hoặc chui sâu quá mức; kết quả tạo ra mô giáp lạc chỗ ở đáy lưỡi, vùng dưới hàm, thanh quản, trung thất (Hình 3).

Vị trí thường gặp nhất của mô giáp lạc chỗ là ở đáy lưỡi, có thể gây ra triệu chứng khó nuốt hoặc khó thở. Đáng chú ý là 70% các trường hợp này lại không có tuyến giáp bình thường, do vậy việc cắt bỏ mô giáp lạc chỗ sẽ đưa đến tình trạng nhược giáp, đòi hỏi phải điều trị thay thế bằng hormone suốt đời.

Mô giáp lạc chỗ cũng có thể bị thêm các tổn thương như viêm, tăng sản, u; tương tự mô tuyến giáp ở vị trí bình thường.



Hình 2: Trẻ bị vô tạo tuyến giáp

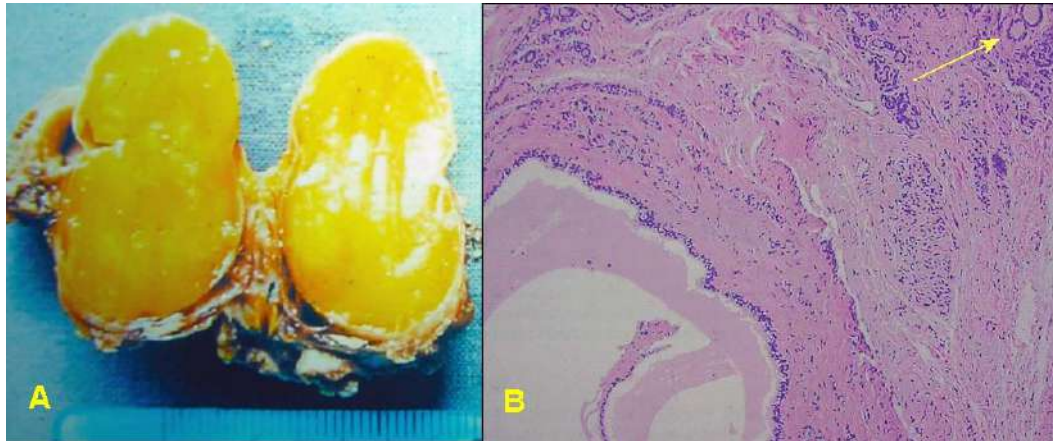


Hình 3: Các vị trí tuyến giáp lạc chỗ

3. Bọc ống giáp-lưỡi (*Thyroglossal duct cyst*)

Là u giả, được hình thành do ống giáp-lưỡi vẫn tồn tại, không bị thoái hoá và tan biến. Các tế bào trong ống hoạt động chế tiết tạo thành bọc chứa dịch vàng đặc, đường kính không quá 2-3 cm. Bọc có thể xuất hiện ở bất kỳ nơi nào trên đường đi của ống giáp lưỡi, nhưng đa số được thấy ở vùng trên xương móng. Trên vi thể, bọc được lót bởi biểu mô lát tầng hoặc biểu mô trụ giả tầng có lông chuyển, mô đệm bên dưới có chứa các nang giáp (Hình 4).

Phần lớn bọc ống giáp lưỡi được phát hiện ngay từ tuổi nhỏ, một ít trường hợp khác khi tuổi đã lớn. Điều trị khỏi hẳn bằng phẫu thuật.



Hình 4: Bọc ống giáp luỡi chứa dịch vàng đặc (A); lát bôi biểu mô trụ giả tầng, mô đệm có nang giáp (B)

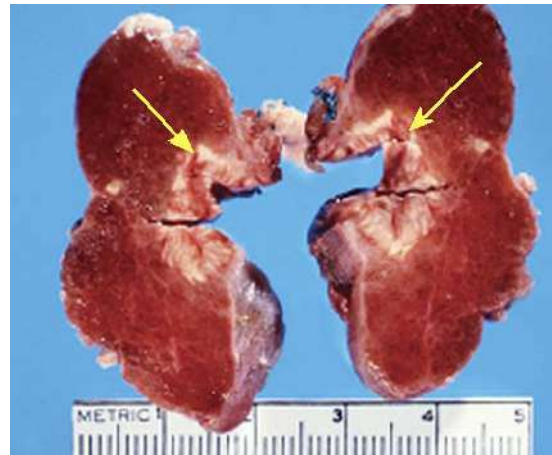
II. VIÊM TUYẾN GIÁP (Thyroiditis)

1. Viêm giáp cấp tính (acute thyroiditis)

Thường do các vi khuẩn sinh mũ (Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus); một số ít trường hợp do virút, ký sinh trùng, nấm, thường xảy ra trên cơ địa suy giảm miễn dịch. Vi khuẩn đến tuyến giáp theo đường máu, đường bạch huyết hoặc lan trực tiếp từ các ổ nhiễm khuẩn của cơ quan lân cận như vùng hầu họng, tuyến nước bọt. Biểu hiện lâm sàng gồm có sốt và đau vùng trước cổ.

Hình thái tổn thương: Tuyến giáp to không đối xứng, có nhiều ổ áp xe nhỏ (Hình 5). Trên vi thể, mô tuyến có phản ứng tiết dịch, phù nề và thẩm nhập nhiều bạch cầu đa nhân.

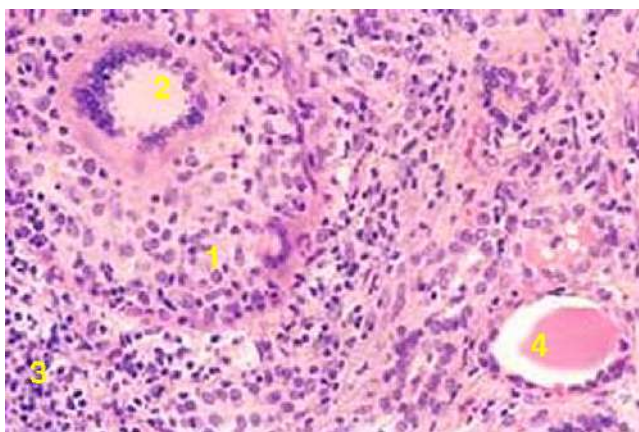
Điều trị bằng kháng sinh và dẫn lưu ổ áp xe nếu có.



Hình 5: Ổ áp xe trên 1 thùy giáp (đã xẻ đôi)

2. Viêm giáp hạt (Granulomatous thyroiditis)

Còn gọi là viêm giáp de Quervain; thường xảy ra ở phụ nữ trung niên với triệu chứng sốt và đau đột ngột một bên cổ, có thể lan lên tai và vùng dưới hàm. Nguyên nhân chưa biết rõ nhưng có lẽ do virút vì bệnh thường xuất hiện sau một nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.



Hình 6: Viêm giáp hạt: Tế bào dạng biểu mô (1), đại bào (2), limphô bào (3), nang giáp (4).

Hình thái tổn thương: Tuyến giáp to gấp đôi bình thường, không đối xứng; trên mặt cắt thấy có những cục mật độ chắc, màu trắng nhạt, kích thước từ vài milimét đến 2 cm, có thể trông giống ung thư. Trên vi thể, các nang giáp được bao quanh bởi các ổ viêm hạt gồm tế bào dạng biểu mô, đại bào, limphô bào và các đám mô sợi; không có chất hoại tử bã đậu như trong viêm lao (Hình 6).

Điều trị nội khoa bằng aspirin, thuốc kháng viêm không steroid cho đến khi hết triệu chứng. Bệnh tự giới hạn, hồi phục hoàn toàn sau 1-2 tháng.

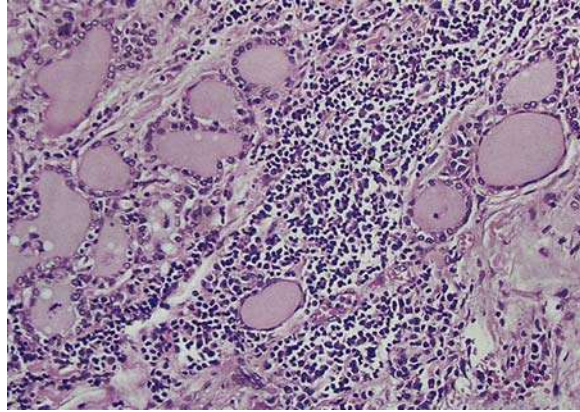
3. Viêm giáp tự miễn (Autoimmune thyroiditis)

Theo quan niệm hiện nay, 2 loại viêm giáp trước đây được mô tả riêng biệt - viêm giáp limphô bào và viêm giáp Hashimoto - thực ra chỉ là những giai đoạn bệnh khác nhau của viêm giáp tự miễn. Đặc trưng của viêm giáp tự miễn là sự xuất hiện các tự kháng thể kháng peroxidase (xúc tác phản ứng hữu cơ hoá muối iod trong tuyến giáp), tự kháng thể kháng thyroglobulin và tự kháng thể chống lại thụ thể TSH trên bề mặt tế bào nang giáp (theo kiểu ức chế thụ thể), làm cho các tế bào nang giáp bị phá hủy dần; kết quả bệnh nhân lúc khởi bệnh thường bình giáp nhưng càng về sau càng nhược giáp.

a/ Viêm giáp limphô bào (lymphocytic thyroiditis)

Xảy ra chủ yếu ở trẻ em, diễn tiến bệnh thường nhẹ và ngắn.

Hình thái tổn thương: Tuyến giáp hơi to, đều, mật độ tăng, mặt cắt vàng nhạt. Bệnh nhân vẫn bình giáp hoặc chỉ bị nhược giáp nhẹ. Trên vi thể, các nang giáp có cấu trúc bình thường, các tế bào nang giáp chưa bị biến đổi thành tế bào Hürthle (tế bào Askanazy); mô đệm giữa các nang giáp thấm nhập limphô bào và có thể thấy có sự thành lập các trung tâm mầm (Hình 7).

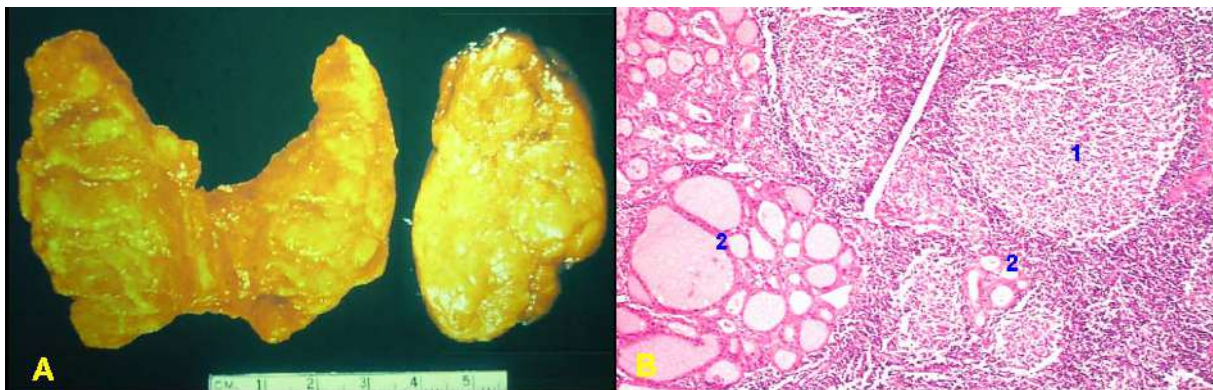


Hình 7: Mô đệm giữa các nang giáp thấm nhập limphô bào

b/ Viêm giáp Hashimoto (Hashimoto's thyroiditis)

Bệnh được Hashimoto mô tả lần đầu vào năm 1912, xảy ra chủ yếu ở phụ nữ trên 40 tuổi.

Hình thái tổn thương: Tuyến giáp to gấp 2-3 lần bình thường (40-80 gram), lan toả đối xứng hoặc tạo nhiều cục. Mặt cắt vàng nhạt, mật độ chắc. Trên vi thể, mô kẽ giữa các nang giáp thấm nhập rất nhiều limphô bào, tương bào, mô bào và có sự thành lập các trung tâm mầm lớn; rải rác có vài đám mô sợi. Các nang giáp bị teo nhỏ, giảm số lượng, chứa ít chất keo. Phần lớn các tế bào nang giáp bị biến đổi thành tế bào Hürthle, là những tế bào có nhân tăng sắc, bào tương ái toan dạng hạt (Hình 8).



Hình 8: Đại thể viêm giáp Hashimoto; vi thể có sự thành lập các trung tâm mầm (1) và tế bào Hürthle (2)

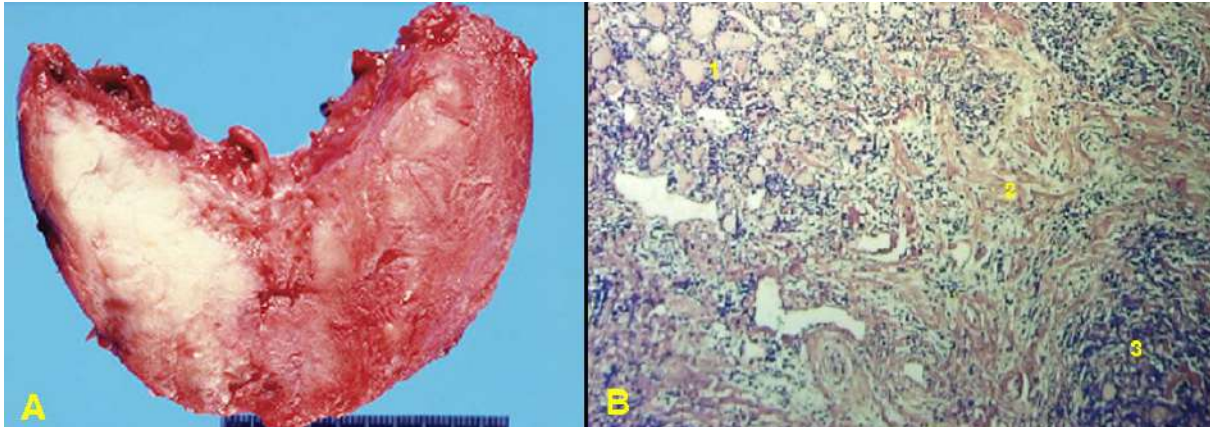
Khi bệnh được phát hiện, 20% bệnh nhân viêm giáp Hashimoto có triệu chứng nhược giáp và tỉ lệ này tăng dần theo thời gian, mỗi năm thêm khoảng 4%. Đáng chú ý là ở những bệnh nhân này, có sự gia tăng nguy cơ bị carcinôm tuyến giáp dạng nhú và limphôm. Vì vậy, ngoài việc điều trị bằng hormon thay thế, có chỉ định phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp khi có triệu chứng chèn ép hoặc nghi ngờ có u.

4. Viêm giáp Riedel (*Riedel's thyroiditis*)

Được Riedel mô tả từ năm 1896, là 1 bệnh hiếm gặp, chủ yếu xảy ra ở phụ nữ trong độ tuổi 30 – 60. Tuyến giáp to ít nhưng có thể gây khó thở do hiện tượng hoá sợi gây chèn ép khí quản. Nguyên nhân chưa được biết rõ.

Hình thái tổn thương: Tuyến giáp to, không đối xứng, mật độ cứng như gỗ, dính mô xung quanh do có những dải mô xơ dày đi từ vỏ bao tuyến giáp đến các cấu trúc xung quanh. Diện cắt giống như sợi sợi trắng dai. Trên vi thể, mô tuyến giáp teo đi, các nang giáp bị phá hủy và được thay bằng mô sợi xơ dày; có sự thâm nhập nhiều limphô bào và tương bào, tập trung nhiều ở thành các tĩnh mạch cỡ vừa (Hình 9).

Điều trị khó khăn, một số bệnh nhân có đáp ứng với steroid nhưng hầu hết đều phải cần đến phẫu thuật để giải ép.



Hình 9: Đại thể viêm giáp Riedel như mô sợi (A); vi thể gồm nang giáp teo đi (1), mô sợi xơ (2) và các limphô bào (3) (B).

III. TĂNG SẢN TUYẾN GIÁP (*Thyroid hyperplasia*)

Là tình trạng tăng sinh số lượng nang giáp và tế bào nang giáp. Tăng sản tuyến giáp có thể xảy ra trên toàn bộ tuyến giáp gọi là tăng sản lan toả, hoặc tạo thành các cục trong tuyến giáp gọi là tăng sản cục; biểu hiện tương ứng trên lâm sàng là phình giáp lan toả và phình giáp cục (*diffuse goiter, nodular goiter*). Trong tăng sản tuyến giáp, chức năng tuyến giáp có thể bình thường, cường giáp hoặc nhược giáp.

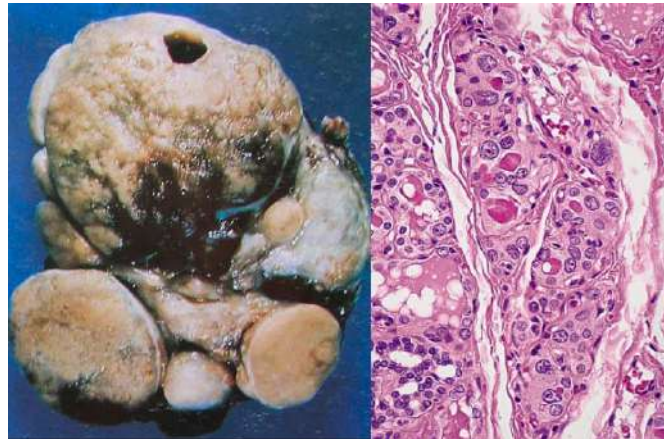
Dựa vào cơ chế bệnh sinh, hình thái tổn thương và đặc điểm lâm sàng, phân biệt 3 loại tăng sản tuyến giáp sau:

A. Phình giáp loạn sinh hormon (*dyshormogenetic goiter*)

Xảy ra do thiếu hụt bẩm sinh các enzym cần thiết cho quá trình sản xuất và chế tiết hormon tuyến giáp; phần lớn các thiếu hụt này được di truyền theo kiểu gen lặn- nhiễm sắc thể thường. Tùy theo mức độ thiếu hụt hormon, triệu chứng phình giáp có thể xuất hiện ngay từ khi mới sinh, nhưng phần lớn chỉ xuất hiện khi trẻ đã được 1-2 tuổi. Trẻ có các triệu chứng nhược giáp như mau mệt, sợ lạnh, tốc độ suy nghĩ và nói năng chậm chạp; có thể tiến triển thành bệnh trì độn trong trường hợp thiếu hụt trầm trọng hormon tuyến giáp.

Hình thái tổn thương: Tuyến giáp phình to, có nhiều cục. Các cục có mật độ chắc, mặt cắt nâu xám, có thể có các dải mô sợi bao quanh. Trên vi thể, các cục tăng sản được tạo bởi các đám đặc tế bào nang giáp hoặc bởi các nang giáp nhỏ chứa rất ít chất keo. Trong một số trường hợp, mô tuyến giáp nằm giữa các cục có các tế bào nang giáp với nhân to nhỏ không đều, tăng sắc, có hình ảnh phân bào; có thể gây nhầm lẫn với carcinôm tuyến giáp dạng nang (Hình 10).

Cần phát hiện và điều trị sớm bằng hormon thay thế để tránh các biến chứng chậm phát triển tâm thần- vận động do tình trạng nhược giáp. Phẫu thuật được dành cho những trường hợp phình giáp quá lớn, gây biến dạng mất thẩm mỹ hoặc gây chèn ép.



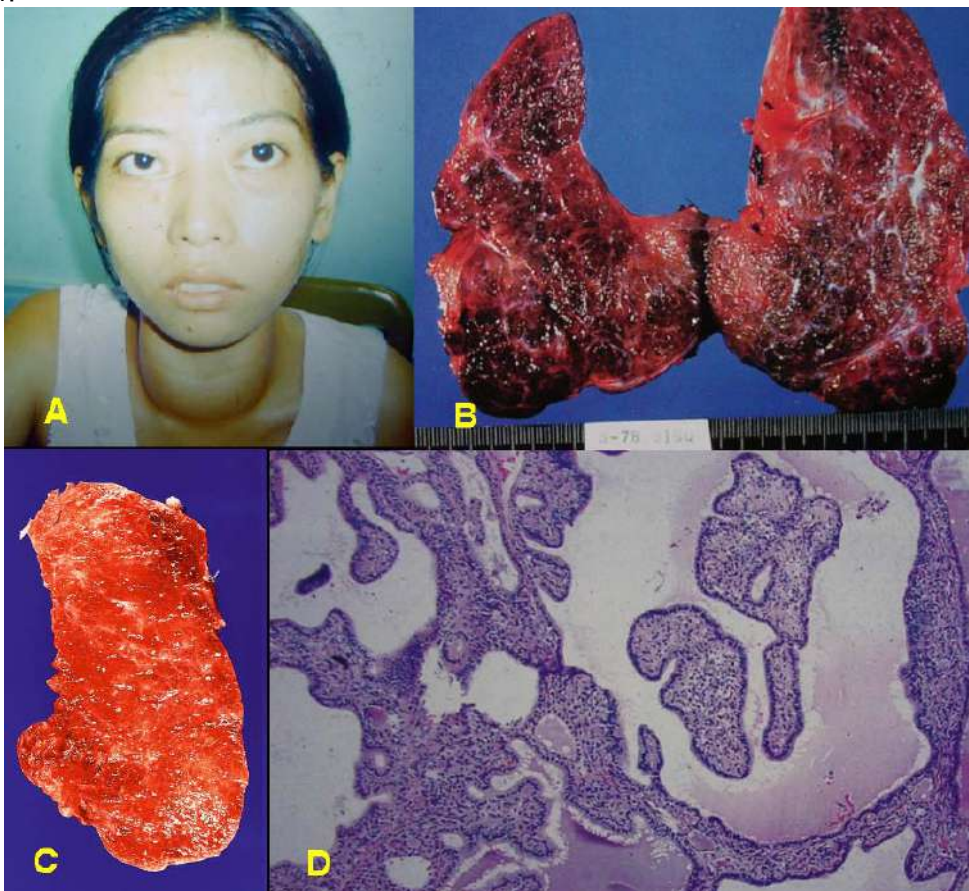
Hình 10: Đại thể và vi thể của phình giáp loạn sinh hormon

B. Bệnh Basedow (*Basedow's disease*)

Còn gọi là phình giáp độc lan toả (diffuse toxic goiter), phình giáp lồi mắt (exophthalmic goiter), bệnh Grave.

Bệnh xảy ra ở giới nữ nhiều hơn giới nam (tỉ lệ nữ/ nam : 5/1), trong độ tuổi từ 30 đến 40. Biểu hiện lâm sàng gồm có tình trạng phình giáp lan toả 2 thùy; đi kèm với các triệu chứng cường giáp như sụt cân, sợ nóng, run tay, tim đập nhanh, lồi mắt. Xét nghiệm máu có T3 và T4 tăng, TSH giảm thấp.

Bệnh Basedow cũng thuộc về nhóm bệnh lý tự miễn tương tự bệnh viêm giáp Hashimoto. Trong huyết thanh của bệnh nhân có các tự kháng thể có khả năng gắn kết với thụ thể TSH trên bề mặt tế bào nang giáp, kích thích tế bào nang giáp tăng sinh và tăng sản xuất T3 và T4.



Hình 11: Phình giáp lồi mắt (A); Tuyến giáp to đều 2 thùy (B); mắt cắt màu đỏ (C); trên vi thể, nang giáp chứa ít chất keo giáp, tế bào nang giáp tăng sinh tạo nhú (D)

Hình thái tổn thương: Tuyến giáp to đều 2 thùy, cân nặng từ 50 – 150 gram, mặt cắt có màu đỏ giống mô cơ vân. Trên vi thể, tuyến giáp tăng sản rất mạnh, tạo bởi các nang giáp có kích thước không đều. Nang giáp được lót bởi các tế bào hình trụ, nhân tròn, tăng sắc và nằm lệch về cực đáy; lòng nang chứa rất ít hoặc không có chất keo giáp. Ở những nang lớn hơn, tế bào nang giáp có thể tăng sinh tạo nhú thò vào trong lòng nang, có thể gây nhầm lẫn với carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Trong mô đệm giữa các nang giáp, có sự tăng sinh mạch máu, thấm nhập limphô bào và có thể có các trung tâm mầm. Tình trạng lồi mắt trong bệnh Basedow là do hiện tượng phù nề, thấm nhập limphô bào, lắng đọng chất mucopolysaccharid và hoá sợi trong các cơ ngoài nhãn cầu và trong mô đệm của hốc mắt (Hình 11).

Bệnh Basedow có thể được điều trị bằng nhiều phương pháp khác nhau như dùng thuốc kháng giáp (propylthiouracil, methimazole), phẫu thuật cắt giáp gần trọn, uống iod phóng xạ; tuy nhiên, tất cả các phương pháp này đều không có tác dụng đối với triệu chứng lồi mắt.

C. Tăng sản cục (nodular hyperplasia)

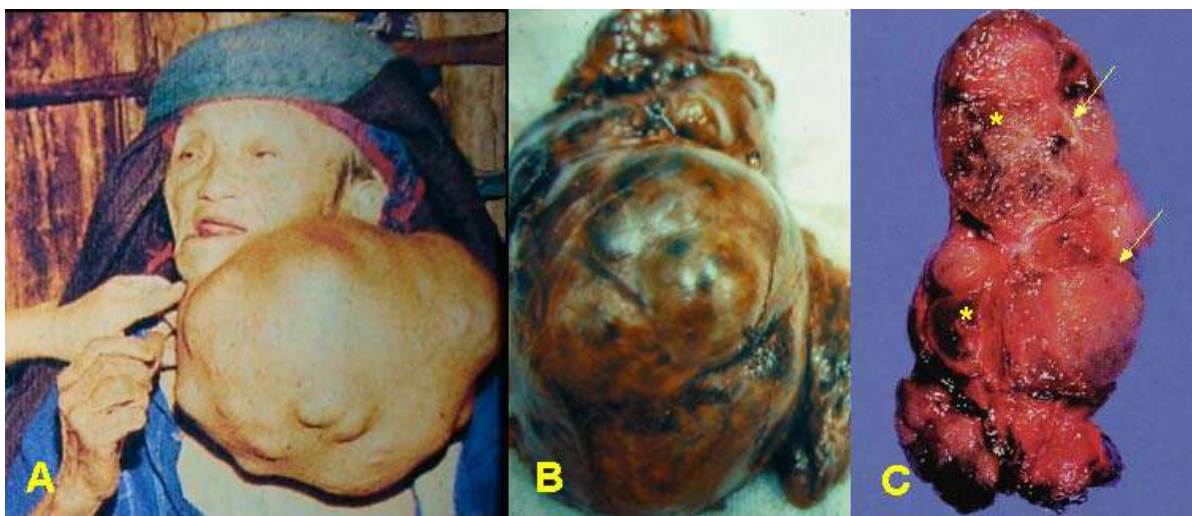
Là loại bệnh lý tuyến giáp thường gặp nhất; có thể phát hiện trên lâm sàng ở 3-5 % người lớn, 50% các trường hợp tử thi. Tăng sản cục thường xảy ra ở người trẻ (từ sau tuổi dậy thì đến tuổi trưởng thành), ở giới nữ nhiều hơn giới nam. Tùy theo nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh, phân biệt 2 loại tăng sản cục:

- **Phình giáp dịch vùng (endemic goiter):** là tình trạng phình giáp xảy ra ở một số địa phương với xuất độ hơn 10% dân số; thường thuộc về các vùng núi hoặc vùng nằm sâu trong đất liền, có hàm lượng iod trong đất và nước rất thấp. Nguyên nhân gây phình giáp tại những vùng này là do sự thiếu hụt iod trong thực phẩm, tuyến giáp không sản xuất đủ T3 và T4 làm tuyến yên tăng tiết TSH, kích thích tuyến giáp tăng sản tạo cục.

- **Phình giáp lẻ tẻ (nonendemic/sporadic goiter):** là những trường hợp phình giáp xảy ra ngoài những vùng địa dư nói trên. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của loại phình giáp này vẫn chưa được rõ; tuyến giáp không sản xuất đủ hormon có thể là do tác động phối hợp của nhiều yếu tố khác nhau như:

- * Sử dụng các loại thực phẩm có chứa các chất kháng giáp như thioglucoside (cải bắp, củ cải), cyanoglucoside (bột sắn, bắp, khoai lang, măng tre), flavinoid (hạt kê).
- * Tăng nhu cầu hormon tuyến giáp trong giai đoạn dậy thì hoặc mang thai.
- * Tăng tính đáp ứng đối với TSH của một số nhóm tế bào nang giáp.

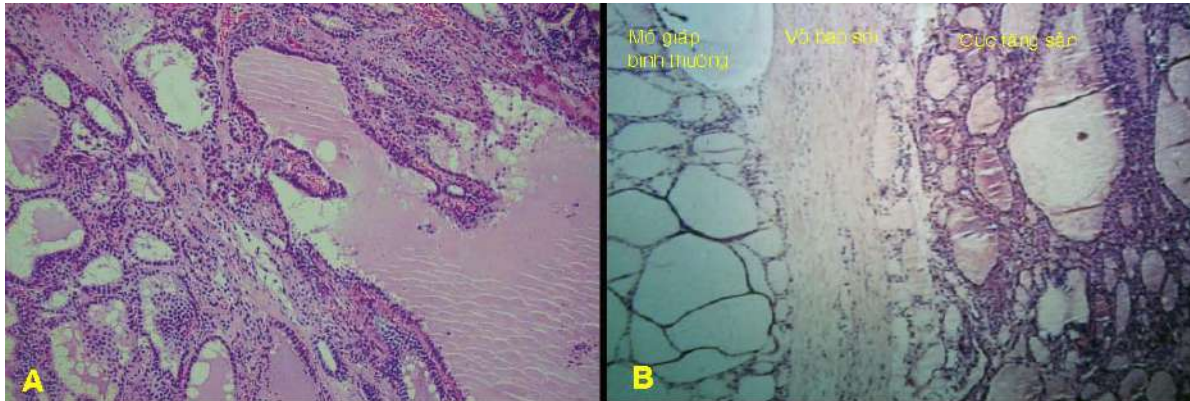
Tuy vậy, hầu hết các bệnh nhân của cả 2 loại tăng sản cục nói trên khi được phát hiện trên lâm sàng đều có chức năng tuyến giáp bình thường (bình giáp), TSH không cao.



Hình 12: Tăng sản cục tuyến giáp: tuyến giáp phình to, có nhiều cục (A,B); cục có thể có vỏ bao không hoàn toàn (mũi tên), mặt cắt màu nâu, có những vùng xuất huyết(*) (C).

Hình thái tổn thương: giống nhau cho cả 2 loại tăng sản cục. Tuyến giáp phình to, khối đầu có dạng lan toả nhưng chỉ sau một thời gian ngắn sẽ xuất hiện các cục có đường kính từ 1

đến vài cm; số lượng cục tăng dần theo thời gian diễn tiến bệnh, có thể chiếm toàn bộ tuyến giáp. Tuyến giáp có thể rất lớn, cân nặng đến 2 kg; gây biến dạng cổ và chèn ép khí quản. Trên mặt cắt, các cục có màu nâu, mật độ thay đổi, được bao quanh bởi các dải sợi hoặc một vỏ bao sợi không hoàn toàn. Giữa các cục là mô giáp bình thường, không bị chèn ép. Trong các cục lớn, có thể thấy hiện tượng xuất huyết, thoái hoá bọc, hoá calci. Bọc có thể đạt đến kích thước lớn, đường kính 4-5cm, trong chứa chất keo màu vàng trong hoặc màu nâu đỏ khi có xuất huyết kèm theo (Hình 12). Trên vi thể, các cục được tạo bởi các nang giáp có kích thước và cấu trúc rất đa dạng: bên cạnh những nang giáp nhỏ lót bởi các tế bào hình trụ tầng sinh tạo nhú, có những nang giáp giãn rộng chứa đầy chất keo với tế bào nang giáp bị ép dẹt. Các nang giáp có thể bị vỡ, xuất huyết và để thoát chất keo ra ngoài mô đệm; gây phản ứng viêm gồm có các limphô bào, đại thực bào ứ đọng hemosiderin và đại bào nhiều nhân (Hình 13).



Hình 13: Cục tăng sản gồm các nang giáp to nhỏ không đều, có chỗ tăng sinh tạo nhú (A); Mô giáp bình thường giữa các cục không bị chèn ép.

Đối với các trường hợp tăng sản cục ở mức độ từ nhẹ đến vừa, điều trị bằng thyroxin có thể làm giảm kích thước của phình giáp. Phẫu thuật được chỉ định đối với các trường hợp phình giáp quá lớn, gây chèn ép hoặc nghi ngờ có u.

Bảng sau đây tóm tắt lại các đặc điểm chính giúp phân biệt 3 loại tăng sản tuyến giáp:

Tăng sản tuyến giáp	Cơ chế bệnh sinh	Hình thái tổn thương	Chức năng T.giáp
Phình giáp loạn sinh hormon	Thiếu hụt bẩm sinh các enzym tổng hợp hormon	Tăng sản cục	Nhược giáp
Bệnh Basedow (Phình giáp độc lan toả)	Tự miễn	Tăng sản lan toả	Cường giáp
Tăng sản cục - Phình giáp dịch vùng - Phình giáp lẻ tẻ	Thiếu iod Chưa rõ	Tăng sản cục, (sau 1 tăng sản lan toả tạm thời)	Bình giáp

IV. U TUYẾN GIÁP

A. U lành

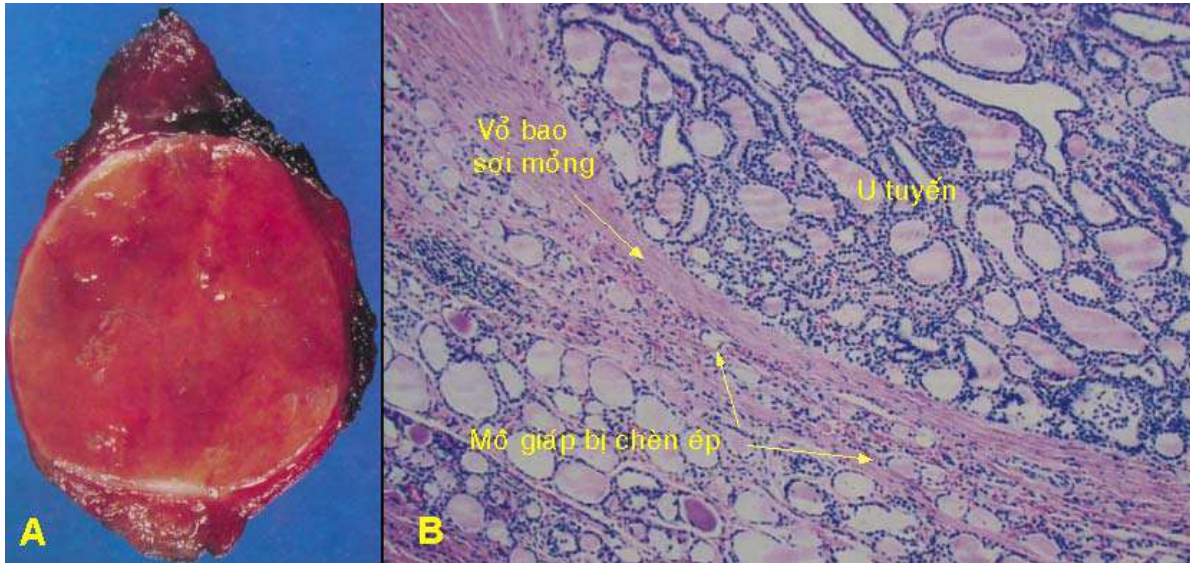
Chủ yếu là u tuyến tuyến giáp dạng nang; một vài trường hợp là u mỡ, u mạch máu...

U tuyến tuyến giáp dạng nang (follicular adenoma):

Là u lành, xuất nguồn từ tế bào nang giáp; xảy ra chủ yếu ở giới nữ. Biểu hiện lâm sàng là 1 cục đơn độc trong 1 thùy giáp, không đau; chức năng tuyến giáp vẫn bình thường (bình giáp).

Hình thái tổn thương: u hình tròn hoặc bầu dục, đường kính từ 1 – 3 cm. U giới hạn rõ, được bao bọc hoàn toàn bởi 1 vỏ bao sợi mỏng; mô giáp bình thường quanh u bị chèn ép. Mặt cắt u đồng nhất, màu vàng nhạt hoặc đỏ nâu, có thể có những ổ xuất huyết và thoái hoá bọc. Trên vi thể, u được tạo bởi các nang tuyến tương đối đồng đều, đơn dạng. Tế bào u có cấu tạo giống tế bào nang giáp bình thường; tùy theo cách sắp xếp của tế bào u, có thể phân biệt 4 dạng vi thể khác nhau của u tuyến như sau:

- U tuyến phôi (embryonal adenoma): tế bào u kết thành các đám hoặc bè đặc, không hình thành nang tuyến.
- U tuyến nang nhỏ (microfollicular adenoma): còn gọi u tuyến thai (fetal adenoma), tế bào u tạo thành các nang tuyến nhỏ hơn nang giáp bình thường quanh u, chứa ít chất keo.
- U tuyến nang thường (normofollicular adenoma): nang tuyến của u bằng với nang giáp bình thường.
- U tuyến nang lớn (macrofollicular adenoma): nang tuyến của u lớn hơn nang giáp bình thường.



Hình 14: U tuyến có vỏ bao hoàn toàn, mặt cắt đồng nhất (A); mô giáp chung quanh u bị chèn ép (B)

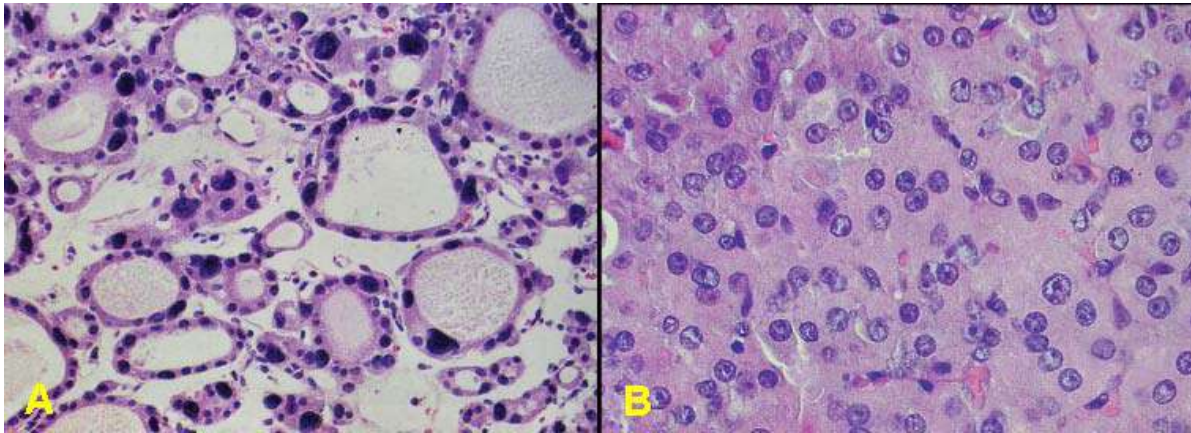
Thực ra, việc phân biệt trên không quan trọng vì không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trái lại, phải phân biệt được giữa u tuyến với 1 cục tăng sản nổi trội trong bệnh tăng sản cục, giữa u tuyến và carcinôm tuyến giáp dạng nang, dựa vào các đặc điểm được tóm tắt trong bảng sau:

	Tăng sản cục	U tuyến	Carci. dạng nang
Số lượng	Nhiều cục	1 cục	1 cục
Vỏ bao sợi	Không có hoặc có không hoàn toàn	Có	Có
Cấu trúc nang tuyến	Đa dạng	Đồng đều, đơn dạng	Giống u tuyến
Mô giáp xung quanh	Bình thường	Bị chèn ép	Bị tế bào u xâm nhập
Xâm nhập vỏ bao và Mạch máu	Không	Không	Có

U tuyến tuyến giáp dạng nang có một số biến thể trong đó tế bào u rất khác thường, có thể gây nhầm lẫn với một ung thư:

- U tuyến không điển hình (atypical adenoma): u có mật độ tế bào cao; tế bào u kết thành đám đặc hoặc nang tuyến đặc; có chỗ, tế bào u tăng sinh thành các đám tế bào hình thoi.

- U tuyến có nhân quái (adenoma with bizarre nuclei): tế bào u có nhân rất lớn, tăng sắc, dị dạng.
- U tuyến tế bào Hürthle (Hürthle cell adenoma): u có mật độ tế bào cao; tế bào u có nhân lớn, hạch nhân rõ, bào tương ái toan dạng hạt. Các tế bào u kết thành đám đặc hoặc nang tuyến đặc, rất ít chất keo (Hình 15).



Hình 15: U tuyến có nhân quái (A); U tuyến tế bào Hürthle (B)

Phương pháp điều trị tiêu chuẩn đối với u tuyến tuyến giáp dạng nang là phẫu thuật cắt trọn thùy giáp.

B. U ác

Chiếm khoảng 1,5% tổng số các loại ung thư; xảy ra ở giới nữ nhiều hơn giới nam. Số liệu ghi nhận ung thư (2003) tại Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh cho thấy ung thư tuyến giáp đứng hàng thứ 6 và thứ 8 trong 10 loại ung thư thường gặp ở giới nữ.

Ung thư tuyến giáp chủ yếu là u nguyên phát; u thứ phát chiếm không quá 1%, thường do di căn từ ung thư da, vú, thận và phổi.

Trong u nguyên phát của tuyến giáp, hơn 99% là carcinôm, xuất nguồn từ tế bào nang giáp hoặc tế bào C. Các loại khác, như limphôm và sarcôm, chiếm không quá 1%.

Bảng sau đây cho thấy tỉ lệ tương đối của từng loại u nguyên phát:

- Carcinôm xuất nguồn từ tế bào nang giáp (Hoá mô miễn dịch: thyroglobulin+, T3+, T4+)	
<i>Carcinôm dạng nhú</i>	60-80%
<i>Carcinôm dạng nang</i>	15-20%
<i>Carcinôm tế bào Hürthle</i>	2-3%
<i>Carcinôm kém biệt hoá</i>	4%
<i>Carcinôm không biệt hoá</i>	1-10%
- Carcinôm xuất nguồn từ tế bào C (Hoá mô miễn dịch: thyroglobulin-, T3-, T4-, calcitonin+)	
<i>Carcinôm dạng tủy</i>	5-10%
- Limphôm, sarcôm	
	1%

Biểu hiện lâm sàng nói chung của ung thư tuyến giáp là sự xuất hiện của một khối u vùng trước cổ; kích thước thay đổi, từ rất nhỏ khó sờ thấy cho đến rất lớn, xâm lấn mô xung quanh, chèn ép khí quản. Bệnh nhân có thể có triệu chứng di căn hạch vùng hoặc di căn xa theo đường máu đến phổi, xương, da.. Điều đáng mừng là 90 – 95% ung thư tuyến giáp thuộc loại biệt hoá tốt, ít gây tử vong cho bệnh nhân nếu được phát hiện sớm và chữa trị kịp thời.

1. Carcinôm dạng nhú (papillary carcinoma)

Là loại carcinôm thường gặp nhất của tuyến giáp, chiếm tỉ lệ 60-80% ung thư tuyến giáp; tuổi mắc bệnh trung bình là 40 tuổi, tuy nhiên u có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, kể cả trẻ em. Giới nữ mắc bệnh nhiều hơn giới nam gấp 2-3 lần.

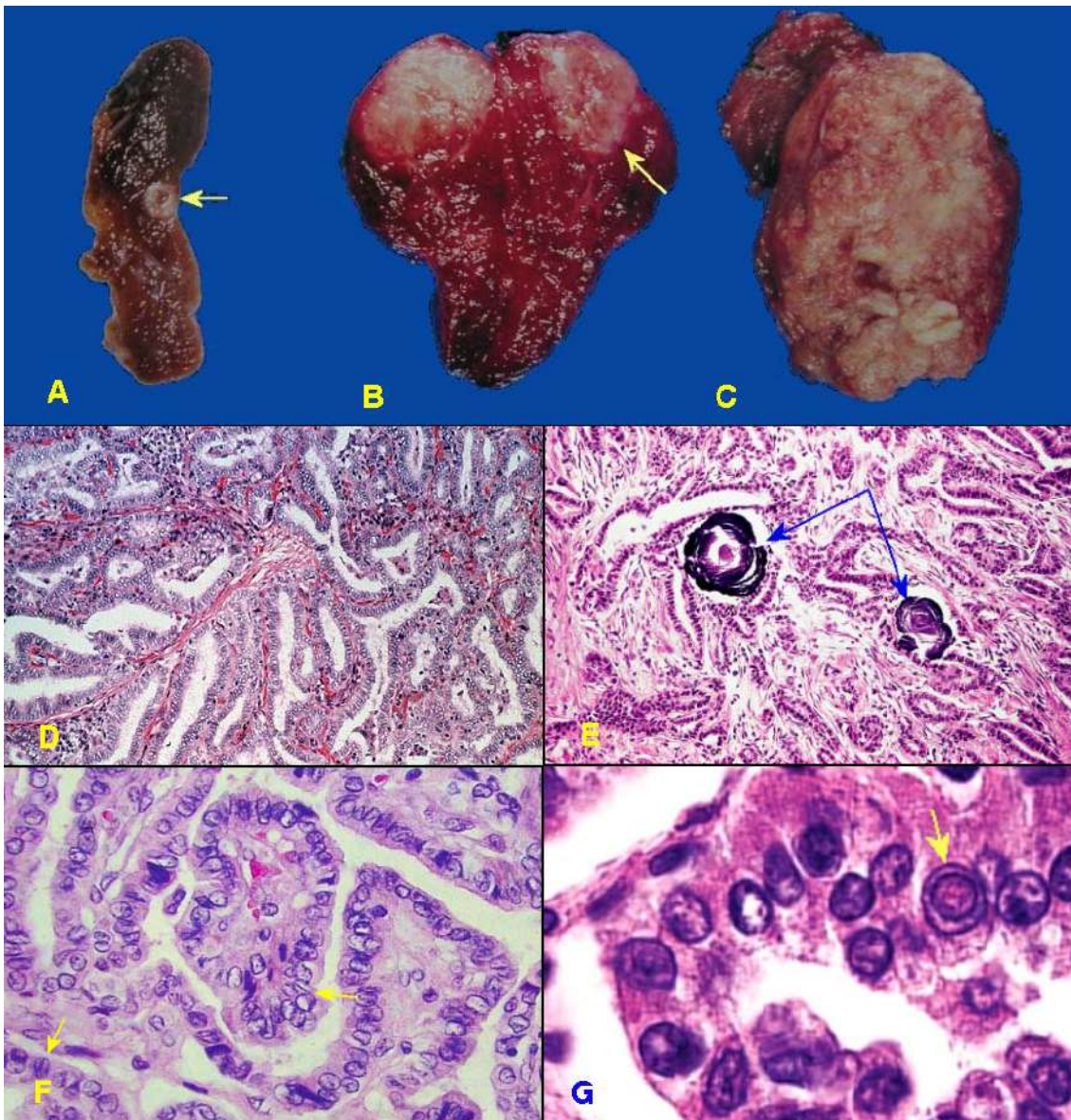
Tia phóng xạ, chế độ ăn quá dư iod, viêm giáp Hashimoto đã được chứng minh là các yếu tố làm tăng nguy cơ mắc bệnh.

Nghiên cứu về sinh học phân tử cho thấy trong 20 – 30% trường hợp, có sự hoạt hoá tiền oncogen *ret/PTC* (trên nhiễm sắc thể số 10).

Hình thái tổn thương: khối u có kích thước thay đổi, từ rất nhỏ (đường kính < 1 cm) cho đến rất lớn (đường kính 7-8 cm), trung bình vào khoảng 2-3cm. U đặc, mật độ chắc, mặt cắt trắng xám, có thể có những vùng hoá calci và thoái hoá bục. U không có vỏ bao, xâm nhập vào mô giáp xung quanh. Trên vi thể, u cấu tạo bởi các cấu trúc nhú phân nhánh, có trực liên kết mạch máu, được phủ bởi 1 lớp tế bào biểu mô hình vuông. Tế bào u có 3 đặc trưng sau:

- Nhân tròn hoặc bầu dục, rộng, sáng, không có hạch nhân, xếp chồng chất lên nhau.
- Nhân có khía dọc (do màng nhân gấp lại)
- Nhân có thể vùi ái toan (do bào tương ấn lõm vào nhân)

Trong trực liên kết mạch máu của các nhú, có thể thấy thể cát (thể psammoma), là một cấu trúc calci gồm nhiều lớp đồng tâm, tạo bởi sự lắng đọng calci theo kiểu calci hoá nghịch dưỡng. Mô đệm u có thấm nhập limphô bào và hoá sợi (Hình 16).



Hình 16: Carcinôm dạng nhú có thể nhỏ hơn 1 cm (mũi tên, A) hoặc lớn và không vỏ bao (B,C). Trên vi thể, có các cấu trúc nhú phân nhánh (D), thể psammoma (mũi tên, E). Tế bào u có nhân sáng, chồng chất lên nhau, có khía dọc (mũi tên, F), thể vùi trong nhân (mũi tên, G).

Bên cạnh cấu trúc nhú, tế bào u có thể xếp thành nang tuyến, đôi khi nhiều đến mức tạo thành 1 biến thể gọi là carcinôm dạng nhú biến thể nang (follicular variant). Ngoài ra, còn có thể gặp các biến thể khác như biến thể tế bào trụ, biến thể xơ hoá lan toả... Các biến thể này được ghi nhận có độ ác tính cao hơn so với dạng carcinôm dạng nhú điển hình.

Carcinôm dạng nhú tiến triển chậm, có thể phá vỡ vỏ bao tuyến giáp và ăn lan ra các mô ngoài tuyến giáp. Carcinôm dạng nhú thường sớm cho di căn theo đường bạch huyết đến hạch; vào thời điểm được chẩn đoán, 50% bệnh nhân đã có di căn hạch cổ và 20% thì có di căn hạch cổ như là triệu chứng đầu tiên của bệnh. Di căn theo đường máu hiếm gặp, chiếm tỉ lệ 5%, chủ yếu đến đến phổi.

Điều trị thay đổi tùy kích thước u, có thể chỉ cắt 1 thùy giáp hoặc cắt trọn tuyến giáp; có hoặc không đi kèm với điều trị bằng iod phóng xạ I^{131} . Carcinôm dạng nhú nói chung thuộc loại biệt hoá tốt; nếu bệnh nhân là giới nữ, trẻ hơn 20 tuổi, u < 4cm, hình ảnh vi thể là dạng nhú điển hình thì có tiên lượng rất tốt, tỉ lệ tử vong sau 20 năm chỉ có 6%.

2. Carcinôm dạng nang (follicular carcinoma)

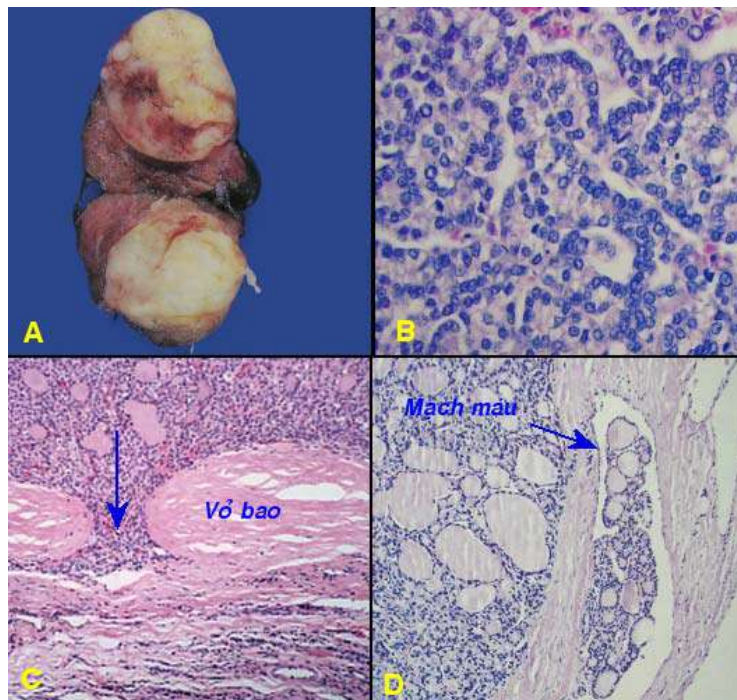
Chiếm tỉ lệ 15-20% ung thư tuyến giáp. Tuổi mắc bệnh trung bình là 50 tuổi, giới nữ mắc bệnh nhiều hơn giới nam.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ mắc bệnh gồm có tia phóng xạ và chế độ ăn thiếu iod.

Hình thái tổn thương: u có đường kính trung bình từ 2 – 3 cm, mật độ chắc, vỏ bao rõ, mặt cắt nâu nhạt, có những ổ xuất huyết nhỏ. Tế bào u có cấu tạo giống tế bào nang giáp bình thường; xếp thành bè, đám đặc, các nang tuyến nhỏ, vừa hoặc lớn. Như vậy, hình ảnh đại thể và vi thể của carcinôm dạng nang có thể giống hệt u tuyến tuyến giáp dạng nang lành tính; tính chất ác tính của khối u chỉ có thể xác định qua hiện tượng xâm nhập của tế bào u vào trong vỏ bao hoặc các mạch máu. Tùy theo mức độ xâm nhập, phân biệt 2 dạng carcinôm dạng nang với ý nghĩa tiên lượng khác hẳn nhau:

- Carcinôm dạng nang xâm nhập tối thiểu (minimally invasive follicular carcinoma): tế bào u xâm nhập qua toàn bộ bề dày vỏ bao, xâm nhập vào các mạch máu trong hoặc ngoài vỏ bao nhưng số lượng không quá 3 mạch máu.

- Carcinôm dạng nang xâm nhập lan rộng (widely invasive follicular carcinoma): tế bào u xâm nhập qua vỏ bao vào mô giáp xung quanh, xâm nhập vào ≥ 4 mạch máu (Hình 17).



Hình 17: Carcinôm dạng nang, có vỏ bao rõ, mặt cắt nâu nhạt, có vài ổ xuất huyết (A). Trên vi thể, tế bào u tạo thành nang tuyến nhỏ (B), giống như u tuyến lành tính; chỉ khác ở hiện tượng xâm nhập vỏ bao (mũi tên, C) và xâm nhập mạch máu (D)

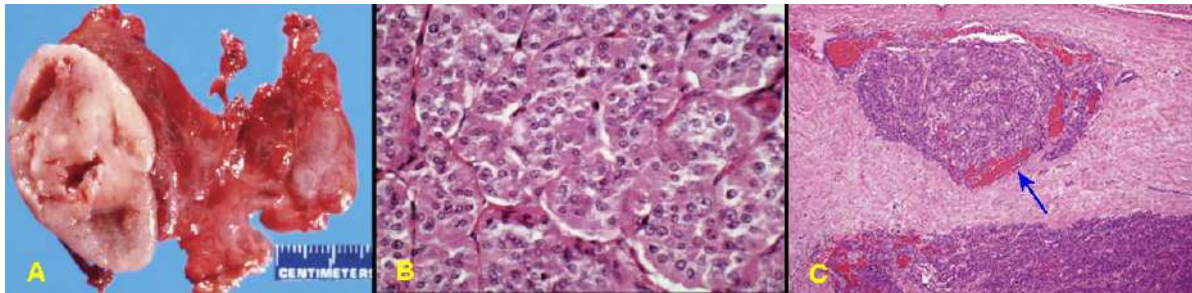
Trái với carcinôm dạng nhú, carcinôm dạng nang thường cho di căn theo đường máu, chủ yếu đến phổi và xương, ít khi cho di căn hạch. Tỷ lệ di căn của carcinôm dạng nang xâm nhập tối thiểu là 1-5%, của carcinôm dạng nang xâm nhập lan rộng là 75%; do vậy, loại ung thư đầu được xếp vào độ biệt hoá tốt, có tỷ lệ sống thêm 10 năm đạt gần 100%, loại sau vào độ biệt hoá kém, tỷ lệ sống thêm 10 năm chỉ đạt từ 25 –45%.

Điều trị thay đổi tùy mức độ xâm nhập, có thể chỉ cắt 1 thùy giáp hoặc cắt trọn tuyến giáp; có hoặc không kèm theo điều trị bằng iod phóng xạ I^{131} .

3. Carcinôm tế bào Hürthle (*Hürthle carcinoma*)

U xảy ra ở người lớn tuổi, giới nữ nhiều hơn giới nam. U có đường kính trung bình 5 cm, có vỏ bao, cấu tạo bởi các tế bào có nhân lớn, hạch nhân rõ, bào tương ái toan dạng hạt. Tương tự carcinôm dạng nang, hình ảnh đại thể và vi thể của carcinôm tế bào Hürthle có thể giống hệt u tuyến tế bào Hürthle lành tính; tính chất ác tính của khối u chỉ có thể xác định qua hiện tượng xâm nhập của tế bào u vào trong vỏ bao hoặc các mạch máu; và cũng phân biệt 2 mức độ xâm nhập, xâm nhập tối thiểu và xâm nhập lan rộng (Hình 18).

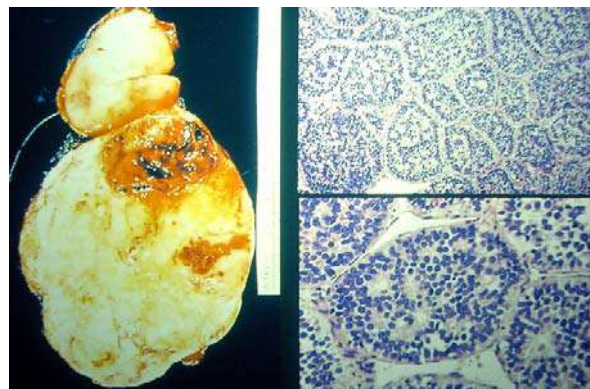
Carcinôm tế bào Hürthle được xếp vào độ biệt hoá kém, thường cho di căn theo đường máu đến phổi và xương, ít cho di căn hạch. Điều trị bằng phẫu thuật cắt trọn hoặc gần trọn tuyến giáp, có hoặc không kết hợp thêm với điều trị bằng iod phóng xạ I^{131} . Tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ đạt 50%.



Hình 18: Carcinôm tế bào Hürthle: u có vỏ bao, chiếm hết thùy phải tuyến giáp (A); tế bào u cũng giống tế bào u tuyến tế bào Hürthle lành tính (B), chỉ khác ở hiện tượng xâm nhập mạch máu và vỏ bao (C)

4. Carcinôm kém biệt hoá (*poorly differentiated carcinoma*):

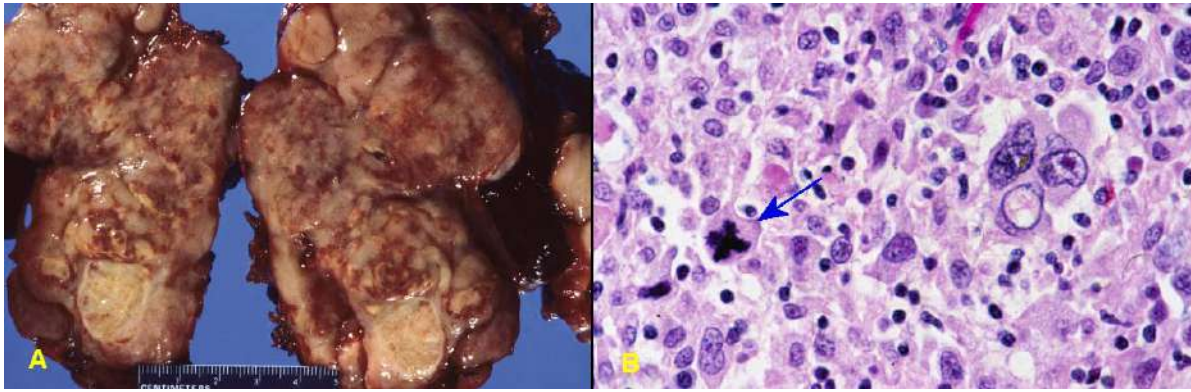
Chiếm tỷ lệ 4% ung thư tuyến giáp, tuổi mắc bệnh trung bình là 55 tuổi, giới nữ mắc bệnh nhiều hơn giới nam. U đặc, mật độ chắc, thường không có vỏ bao; mặt cắt u trắng xám, có các ổ hoại tử. Các tế bào u có kích thước nhỏ, tỷ lệ nhân/bào tương cao; tỷ lệ phân bào tăng. Tế bào u xếp thành các đám tế bào đặc hình tròn hoặc bầu dục, chứa ít chất keo. U thường cho di căn hạch và di căn xa theo đường máu đến gan và xương; vào thời điểm u được phát hiện, 36% số bệnh nhân đã có di căn hạch và 26% có di căn xa. Đây là loại ung thư có tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong cao (Hình 19).



Hình 19: Carcinôm kém biệt hoá: mặt cắt trắng xám, có ổ hoại tử. Tế bào u hợp thành đám đặc hình tròn.

5. Carcinôm không biệt hoá (*undifferentiated carcinoma*):

Chiếm tỷ lệ 1-10% ung thư tuyến giáp. Bệnh nhân thường lớn tuổi, trung bình là 65 tuổi, giới nữ mắc bệnh nhiều hơn giới nam. U phát triển nhanh, chiếm toàn bộ tuyến giáp, xâm nhập ra ngoài gây khó thở và khó nuốt; cho di căn theo đường bạch huyết và đường máu. U đặc, cứng chắc, không vỏ bao, mặt cắt trắng xám, có nhiều ổ hoại tử và xuất huyết. Các tế bào u có thể có hình đa diện như tế bào gai, hình thoi như tế bào sợi, hoặc giống đại bào nhiều nhân; nhân dị dạng, tỷ lệ phân bào rất cao (Hình 20).



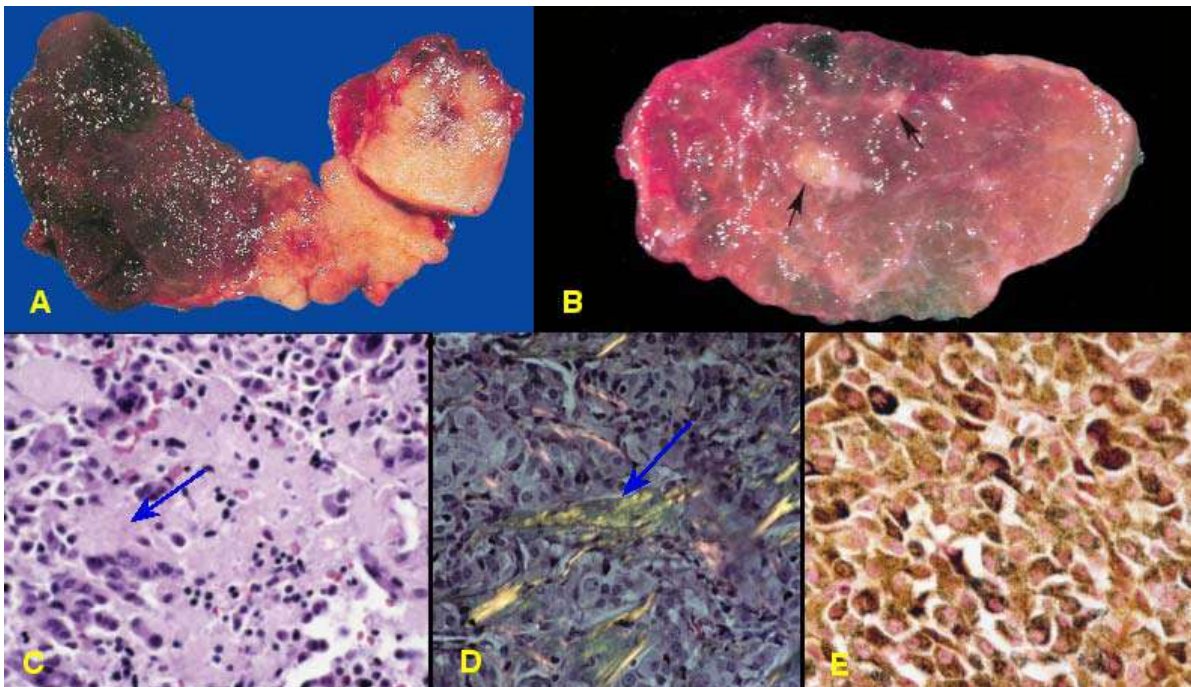
Hình 20: Carcinôm không biệt hoá: u rất lớn, mặt cắt nhiều ổ hoại tử xuất huyết (A), trên vi thể, gồm các tế bào u dị dạng, phân bào bất thường (mũi tên, B)

Carcinôm không biệt hoá là loại ung thư có độ ác tính cao, tiên lượng cực kỳ xấu, điều trị không hiệu quả và hầu hết bệnh nhân đều tử vong trong vòng 6 tháng kể từ khi bệnh được phát hiện.

6. Carcinôm dạng tuỷ (*medullary carcinoma*):

Chiếm tỉ lệ 5 – 10% ung thư tuyến giáp. U xuất nguồn từ tế bào C, gồm 2 thể:

- Thể lẻ tẻ (*spradic form*): chiếm 80% trường hợp, bệnh nhân có tuổi trung bình là 50 tuổi.
- Thể gia đình (*familial form*): bệnh nhân trẻ hơn, tuổi trung bình là 35 tuổi. Trong thể này, carcinôm dạng tuỷ tuyến giáp chỉ là 1 biểu hiện của hội chứng tân sinh đa tuyến nội tiết tít 2 (Multiple endocrine neoplasia, MEN type 2). Hội chứng này là 1 bệnh di truyền theo kiểu gen trội nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi sự xuất hiện đồng thời u ở nhiều tuyến nội tiết khác nhau như tuyến giáp, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận... Một khi phát hiện ra thể ung thư tuyến giáp này, cần phải tầm soát u ở các thành viên khác trong cùng gia đình của bệnh nhân bằng cách định lượng calcitonin trong máu.



Hình 21: Carcinôm dạng tuỷ: u chiếm trọn thùy trái tuyến giáp trong thể lẻ tẻ (A); thể gia đình có nhiều cục (mũi tên, B); tế bào u đa dạng, mô đệm có chất amyloid (mũi tên, C); sau khi nhuộm đỏ với phẩm nhuộm đỏ congo, đổi sang màu vàng xanh dưới ánh sáng phân cực (mũi tên, D); nhuộm hoá mô miễn dịch, tế bào cho phản ứng dương tính (bắt màu nâu) với calcitonin (E).

Hình thái tổn thương: U dạng cục, đặc, giới hạn rõ nhưng không có vỏ bao, kích thước thay đổi từ dưới 1cm đến vài cm, mặt cắt trắng xám. Thể lẻ tế thường chỉ có 1 cục, thể gia đình có nhiều cục ở cả 2 thùy giáp. Trên vi thể, tế bào u có hình thái đa dạng, hình tròn hoặc bầu dục giống tương bào hoặc tế bào Hürthle, hình đa diện giống tế bào gai, hình thoi; nhân tế bào hình tròn hoặc bầu dục, chất nhiễm sắc dạng hạt mịn. Các tế bào u xếp thành đám đặc hoặc bè, xâm nhập vào mô giáp xung quanh. Trong mô đệm giữa các tế bào u có sự lắng đọng chất amyloid, có bản chất là calcitonin do tế bào u sản xuất. (Hình 21)

Carcinôm tuyến giáp dạng tủy cho di căn đến hạch cổ và hạch trung thất, di căn theo đường máu đến phổi, xương và gan. Điều trị chủ yếu bằng phẫu thuật cắt trọn tuyến giáp và nạo hạch cổ. Tỷ lệ sống thêm 10 năm đạt từ 40 - 50%.

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Một bệnh nhân nữ có triệu chứng mau mệt, sợ lạnh, tuyến giáp phình to nhiều cục; xét nghiệm máu có T3 và T4 giảm, TSH tăng, tự kháng thể kháng peroxidase tăng; chọc hút tế bào thấy tế bào Hurtle và limphô bào. Có thể nghĩ đến bệnh:
A/ Basedow B/ Viêm giáp limphô bào C/ Viêm giáp Hashimoto
D/ Viêm giáp bán cấp E/ Viêm giáp Riedel
2. Carcinôm tuyến giáp dạng nhú có đặc điểm:
A/ Nhân tế bào u sáng, có khía và thể vùi B/ Thường cho di căn hạch
C/ Là ung thư biệt hoá kém
D/ Tất cả A, B, C đúng E/ Chỉ A và B đúng
3. Thể *pasmoma* được thấy nhiều nhất trong loại carcinôm nào của tuyến giáp:
A/ Carcinôm dạng tủy B/ Carcinôm dạng nhú C/ Carcinôm dạng nang
D/ Carcinôm kém biệt hoá E/ Carcinôm không biệt hoá
4. Tính chất ác tính của carcinôm tuyến giáp dạng nang được biểu hiện ở:
A/ Hình thái tế bào u B/ Phân bào bất thường C/ Không có vỏ bao
D/ Sự xâm nhập tế bào u vào vỏ bao và mạch máu E/ Di căn hạch cổ
5. Loại carcinôm tuyến giáp xuất nguồn từ tế bào C:
A/ Carcinôm dạng tủy B/ Carcinôm dạng nhú C/ Carcinôm dạng nang
D/ Carcinôm kém biệt hoá E/ Carcinôm không biệt hoá
6. Trong bệnh tăng sản cục:
A/ Tuyến giáp có nhiều cục B/ Cục chèn ép mô giáp xung quanh
C/ Cục có thể bị thoái hoá bọng
D/ Tất cả A, B, C đúng E/ Chỉ A và C đúng
7. Loại carcinôm nào của tuyến giáp hiếm khi cho di căn theo đường máu:
A/ Carcinôm dạng tủy B/ Carcinôm dạng nhú C/ Carcinôm dạng nang
D/ Carcinôm kém biệt hoá E/ Carcinôm không biệt hoá

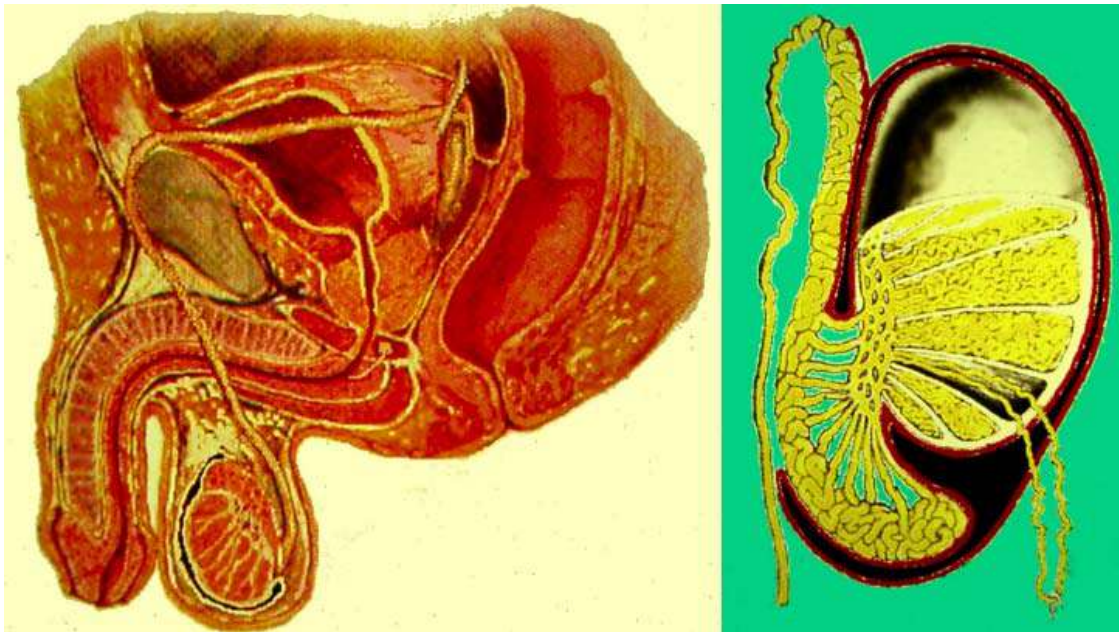
BỆNH LÝ HỆ SINH DỤC NAM

Mục tiêu :

1. Kể tên các tổn thương ở tinh hoàn và mào tinh hoàn.
2. Mô tả và phân tích các loại u tinh hoàn.
3. Liên hệ lâm sàng u tế bào mầm
4. Kể tên các tổn thương ở dương vật.
5. Mô tả và phân tích các loại carcinôm dương vật.
6. Kể tên các tổn thương ở tuyến tiền liệt.
7. Mô tả và phân tích tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.
8. Mô tả và phân tích carcinôm tuyến tiền liệt.

BỆNH LÝ TINH HOÀN VÀ MÀO TINH HOÀN:

Đặc điểm bệnh lý của tinh hoàn và mào tinh hoàn tương đối khác biệt nhau: bệnh lý chủ yếu của mào tinh hoàn là các viêm nhiễm còn của tinh hoàn là các u bướu. Sự liên quan mật thiết về mặt giải phẫu khiến cho bệnh lý mào tinh hoàn có thể lan dễ dàng sang tinh hoàn và ngược lại (Hình 1).

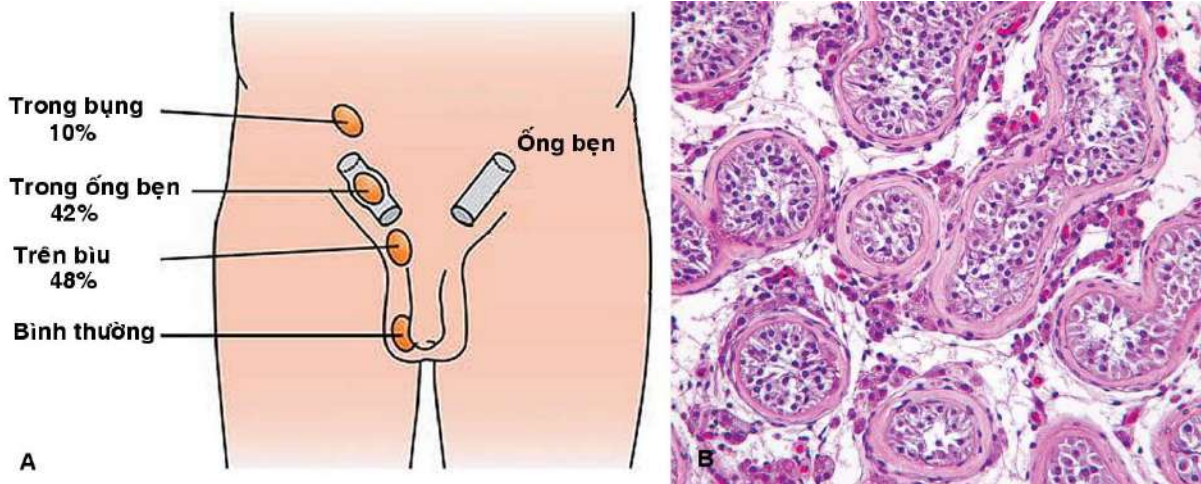


Hình 1: Sơ đồ cấu tạo giải phẫu học hệ sinh dục nam, tinh hoàn và mào tinh hoàn

A/ TINH HOÀN ẨN (cryptorchidism)

Trong thời kỳ phôi thai, tinh hoàn phát triển từ mào sinh dục nằm ở phía trên của thành bụng sau, các tế bào mầm (germ cell) sẽ di chuyển từ túi noãn hoàng vào mào sinh dục. Khi thai được 7 tháng tuổi, tinh hoàn bắt đầu đi xuống dọc theo thành bụng sau, chui qua ống bẹn để xuống bìu; một lớp màng bụng cũng được kéo theo, tạo thành 1 túi màng bao lấy tinh hoàn. Ở khoảng 5% trẻ trai, quá trình di chuyển của tinh hoàn bị ngưng nửa chừng; tinh hoàn bị kẹt lại trong ổ bụng hoặc trong ống bẹn, gọi là tinh hoàn ẩn.

Nhiệt độ cao trong ổ bụng sẽ ức chế quá trình phát triển bình thường của các tế bào sinh dục; do đó tinh hoàn ẩn thường có kích thước nhỏ, cấu tạo bởi các ống sinh tinh chỉ chứa toàn tế bào Sertoli và có màng đáy rất dày. Tinh hoàn ẩn thường chỉ có 1 bên (75% trường hợp), 2 bên (25%). Nguy cơ đáng sợ nhất của tinh hoàn ẩn là khả năng hoá ác nếu nó không được kéo xuống hoặc cắt bỏ (Hình 2)



Hình 2: Vị trí tinh hoàn ẩn (A); trên vi thể, ống sinh tinh đầy tế bào Setoli, màng đáy rất dày (B)

B/ VIÊM TINH HOÀN (orchitis):

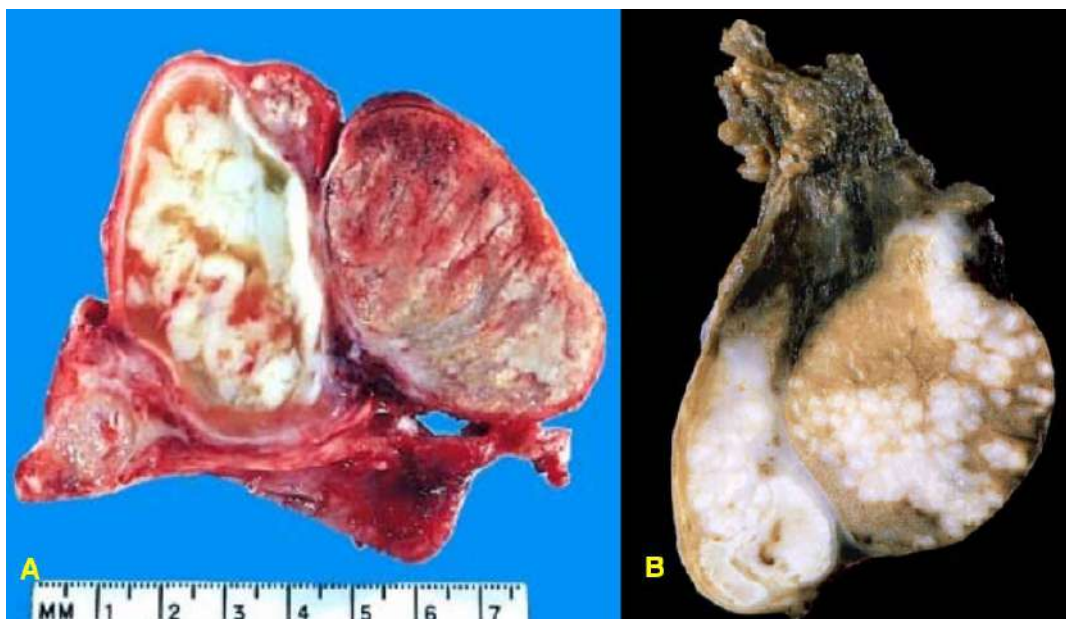
Tác nhân gây viêm tinh hoàn thường phải đi qua mào tinh hoàn, do đó viêm tinh hoàn thường kết hợp với viêm mào tinh, gọi là viêm tinh hoàn- mào tinh (epididymo-orchitis). Đáng chú ý là các loại viêm tinh hoàn- mào tinh dưới đây:

1/ Viêm cấp tính tinh hoàn- mào tinh: thường do lậu cầu trùng và Chlamydia trachomatis (lây truyền qua đường sinh dục), hoặc do E.coli và các vi khuẩn Gram âm khác.

Đại thể: tinh hoàn bị sưng to và rất đau

Vi thể: có hiện tượng thấm nhập tế bào viêm cấp tính vào mô kẽ và các ống sinh tinh, phù viêm, xuất huyết từng đám; trường hợp viêm nặng, có thể gây hoại tử hoá lỏng, tạo ra các ổ áp xe trong mào tinh hoàn và tinh hoàn. Sự hoá sợi trong giai đoạn sửa chữa tiếp theo có thể gây ra vô sinh về sau (Hình 3A).

2/ Viêm lao mào tinh hoàn: thường do vi khuẩn lao từ 1 sang thương lao ở phổi mượn đường máu đến, hoặc từ 1 sang thương lao của thận và đường tiểu dưới xâm nhập vào theo đường ống dẫn tinh. Khoảng 3% trường hợp, tổn thương xảy ở 2 bên. Mào tinh hoàn bị phá huỷ bởi các nang lao chứa đầy chất bã đậu (tổn thương có thể lan sang cả tinh hoàn). Viêm lao mào tinh hoàn có thể lan sang tinh hoàn (Hình 3B).



Hình 3: Viêm tinh hoàn và mào tinh hoàn do lậu cầu trùng, tạo ổ áp xe trong mào tinh hoàn (A); Viêm lao với các u hạt lao trong tinh hoàn và mào tinh hoàn (B)

3/ Viêm tinh hoàn do quai bị: bệnh quai bị là một bệnh nhiễm virút toàn thân, thường xảy ra ở trẻ em. Khoảng 25% trường hợp quai bị có biến chứng viêm tinh hoàn, xuất hiện sau sưng tuyến mang tai khoảng 1 tuần. Thường chỉ có 1 tinh hoàn bị viêm (70% trường hợp), nếu cả 2 tinh hoàn đều bị thì có thể gây ra vô sinh sau này.

Đại thể: tinh hoàn sưng to và đau do phù nề mô kẽ.

Vi thể: có hiện tượng phù viêm và thấm nhập các tế bào đơn nhân gồm đại thực bào, limphô bào và tương bào. Sự gia tăng áp lực trong tinh hoàn do phù nề có thể chèn ép các mạch máu, gây thiếu máu cục bộ và hoại tử các ống sinh tinh.

4/ U hạt tinh trùng (sperm granuloma): có dạng các cục cứng và đau, nằm dọc theo ống dẫn tinh (thường ở ngay chỗ thắt ống dẫn tinh) hoặc ở mào tinh. Trên vi thể, có hình ảnh các u hạt gồm các tế bào dạng biểu mô, đại bào nhiều nhân, limphô bào và tương bào (có lẽ để chống lại các tinh trùng lọt ra ngoài ống dẫn tinh).

C/ TRÀN DỊCH TINH MẠC (hydrocele)

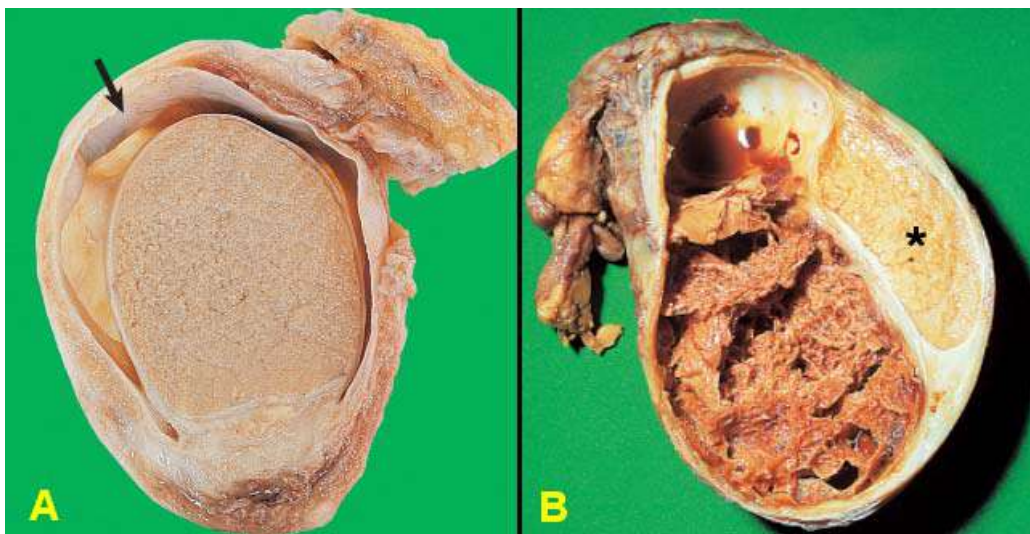
Là tình trạng ứ dịch trong bao tinh hoàn, đây là nguyên nhân gây sưng bìu thường gặp nhất. Phân biệt 2 loại:

- Tràn dịch tinh mạc bẩm sinh: xuất hiện ngay từ những tuần lễ đầu tiên sau sinh, do bao tinh hoàn còn thông với ổ bụng.

- Tràn dịch tinh mạc thứ phát: do bao tinh hoàn bị viêm gây ứ đọng dịch xuất thành huyết, tơ huyết hoặc xuất huyết; thường xảy ra sau các tổn thương viêm hoặc u của tinh hoàn và mào tinh. Tình trạng ứ dịch này có thể làm dày và xơ hoá bao tinh hoàn (Hình 4A)

D/ TRÀN MÁU TINH MẠC (Hematocele)

Là tình trạng xuất huyết vào trong bao tinh hoàn, thường do chấn thương bìu hoặc do u tinh hoàn (Hình 4B)



Hình 4: Tràn dịch tinh mạc, làm căng bao phồng bao tinh hoàn (mũi tên A);
Tràn máu tinh mạc, ép dẹp tinh hoàn (*) (B)

E/ U TINH HOÀN (Testicular tumors)

Hầu hết là u ác tính. Ung thư tinh hoàn tương đối ít gặp; ghi nhận ung thư tại bệnh viện Ung bướu Tp.HCM 2003 cho thấy ung thư tinh hoàn chỉ chiếm 1% ung thư ở giới nam, 4% ung thư hệ sinh dục nam. Tuy nhiên ung thư tinh hoàn lại hay xảy ra ở người trẻ, với xuất độ cao nhất trong độ tuổi 15 - 34.

1. Phân loại:

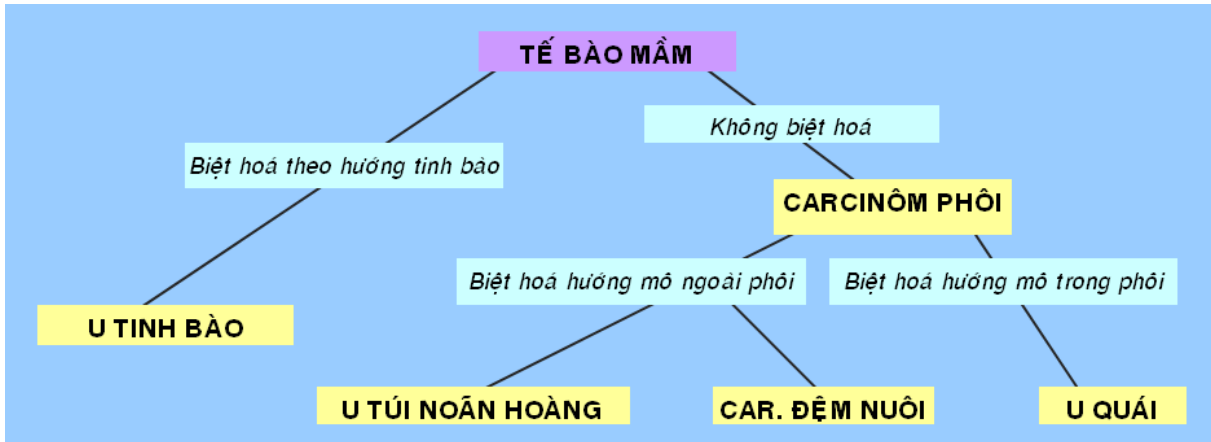
Theo Tổ chức y tế thế giới, u tinh hoàn được chia thành 2 loại chính:

- **U tế bào mầm** (chiếm 95% u tinh hoàn)

* Đơn thuần 1 kiểu mô học (chiếm 40% u tế bào mầm):

- U tinh bào
- Carcinôm phôi
- U túi noãn hoàng
- Carcinôm đệm nuôi
- U quái

* Hỗn hợp nhiều kiểu mô học (chiếm tỉ lệ 60% u tế bào mầm): thường là giữa u quái, carcinôm phôi, U túi noãn hoàng và carcinôm đệm nuôi.



- **U mô đệm-dây sinh dục** (chiếm 5% u tinh hoàn)
 - U tế bào Leydig
 - U tế bào Sertoli

2. Nguyên nhân:

Tinh hoàn ẩn là nguyên nhân gây u tinh hoàn được biết rõ nhất; 10% u tinh hoàn xảy ra trên tinh hoàn ẩn; chưa rõ cơ chế của sự liên hệ này. Chấn thương không phải là một nguyên nhân gây u tinh hoàn.

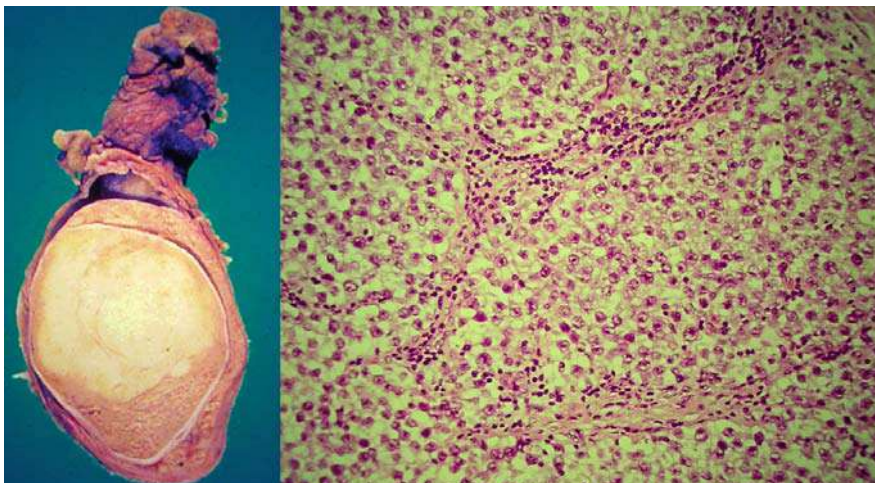
3. Hình thái tổn thương:

a/ CÁC U TẾ BÀO MẦM (*Germ cell tumors*)

a.1/ U TINH BÀO (*Seminoma*)

Là loại u tế bào mầm thường gặp nhất (chiếm 30% u tế bào mầm), hầu như không bao giờ xảy ra ở trẻ em, thường gặp nhất trong độ tuổi 30 - 50. U này rất giống với u nghịch mầm của buồng trứng.

Đại thể: U xâm chiếm toàn bộ tinh hoàn, làm tinh hoàn sưng to (kích thước có thể to gấp 10 lần bình thường), mặt cắt màu nâu nhạt, khá đồng nhất. U ít khi xâm nhập vào bao tinh hoàn, nhưng đôi khi lan tràn vào mào tinh hoàn, thừng tinh và bìu.



Hình 5: Đại thể và vi thể của 1 u tinh bào điển hình

Vi thể: phân biệt 3 loại u tinh bào.

- **U tinh bào điển hình:** chiếm 85% u tinh bào. U cấu tạo bởi 1 loại tế bào xếp thành từng dải hoặc đám, phân cách với nhau bằng các dải sợi collagen mỏng có thấm nhập nhiều limphô bào. Tế bào u hình tròn hoặc đa giác; màng tế bào rõ, bào tương sáng; nhân nằm chính giữa, đậm màu, chứa 1- 2 hạch nhân. Thường ít có phân bào (Hình 5).

- **U tinh bào loạn sản:** cấu tạo bởi các tế bào đa dạng và dị dạng, thường thấy có các tế bào khổng lồ và có nhiều phân bào (> 3 phân bào/ 1 vi trường lớn).

- **U tinh bào sinh tinh:** cấu tạo bởi 3 loại tế bào trộn lẫn vào nhau

* Tế bào kích thước trung bình (15- 18 μ m), nhân tròn, bào tương ái toan. Đây là loại tế bào chiếm đa số.

* Tế bào nhỏ (6 - 8 μ m) có hình ảnh tương tự tinh bào, nhân tròn, bào tương ít.

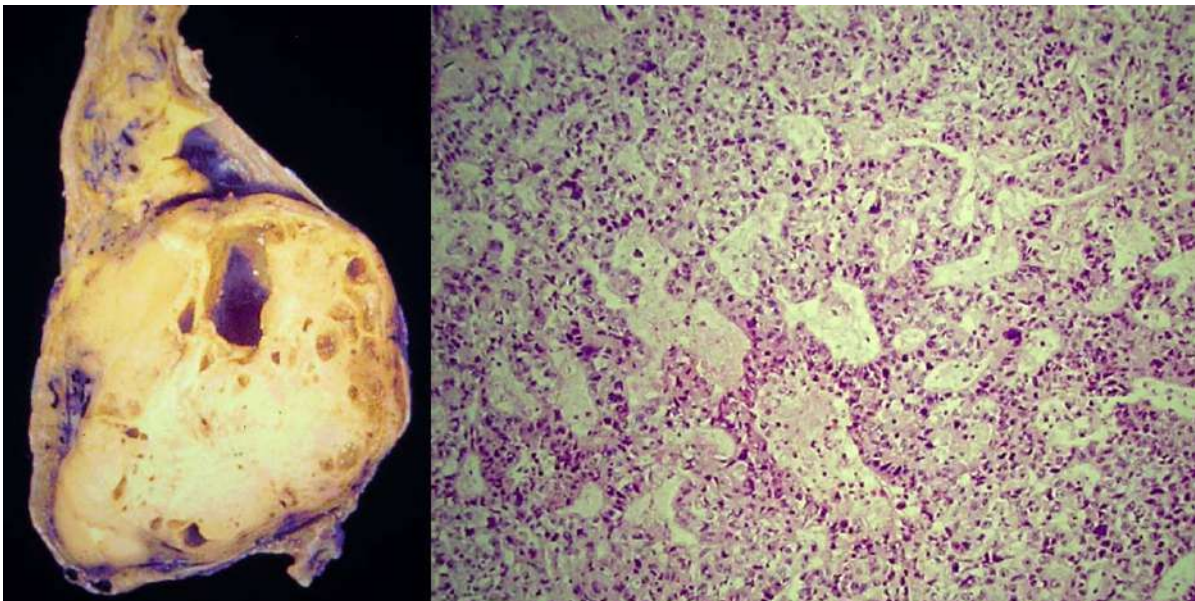
* Tế bào khổng lồ (50- 100 μ m), có 1 hay nhiều nhân, nằm rải rác trong u.

a.2/ **CARCINÔM PHÔI** (*embryonal carcinoma*):

Carcinôm phôi dạng đơn thuần chiếm 3% u tế bào mầm, thường gặp trong khoảng tuổi 20 - 30 tuổi.

Đại thể: U nhỏ hơn so với u tinh bào, không xâm chiếm toàn bộ tinh hoàn nhưng có thể xâm nhập vào bao tinh hoàn và mào tinh hoàn. Mặt cắt không đồng nhất, lấm tấm các đốm hoại tử và xuất huyết.

Vi thể: cấu tạo bởi các tế bào lớn dị dạng, nhân lớn đậm màu, hạch nhân lớn. Các tế bào xếp thành các đám đặc hoặc các ống tuyến (Hình 6)



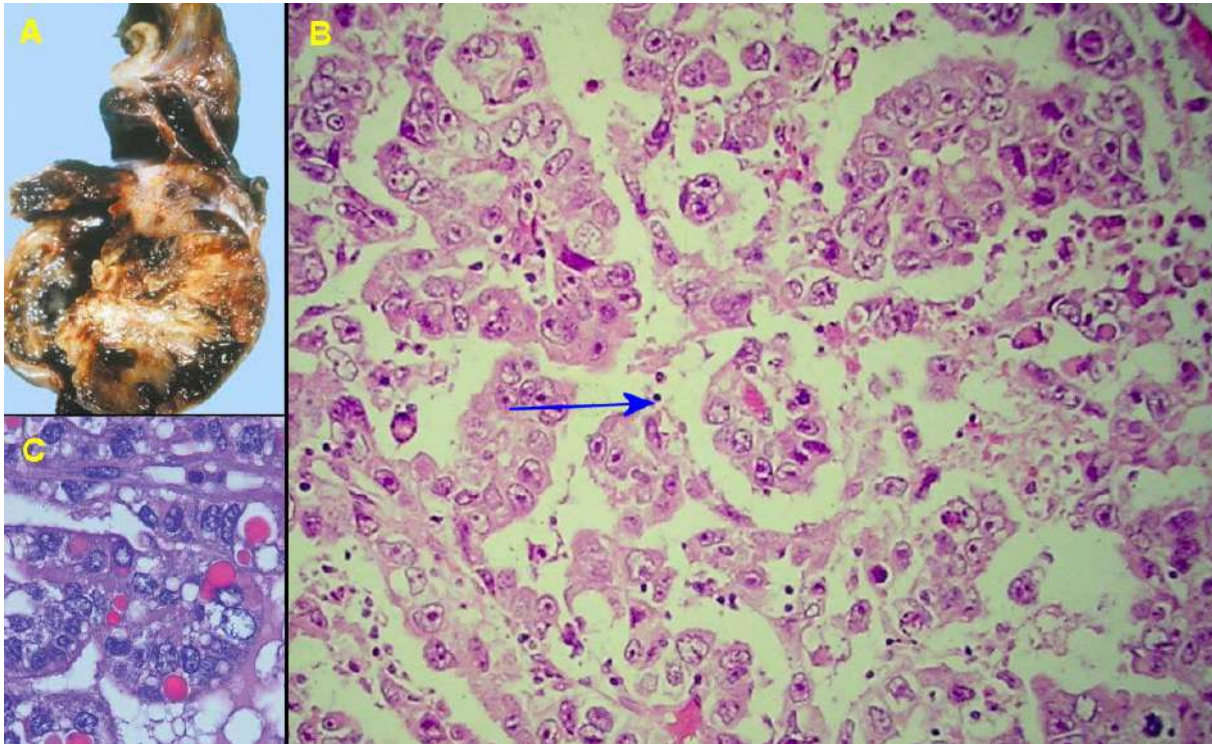
Hình 6: Đại thể và vi thể carcinôm phôi của tinh hoàn

a.3/ **U TÚI NOÃN HOÀNG** (*Yolk sac tumor*)

Là loại u tinh hoàn thường gặp ở trẻ em < 3 tuổi. U cũng có thể xảy ra ở người lớn nhưng thường dưới dạng hỗn hợp với các loại u tế bào mầm khác.

Đại thể: u mềm, mặt cắt không đồng nhất, màu xám nhạt, có những vùng xuất huyết và thoái hóa bọc.

Vi thể: u cấu tạo bởi các tế bào hình vuông hoặc dẹt, kết hợp thành 1 mạng lưới các cấu trúc dạng ống, hoặc phủ lên các nhú liên kết có mạch máu ở giữa; các nhú này thò vào trong lòng các ống lót bởi tế bào u, tạo thành 1 cấu trúc rất đặc trưng của u túi noãn hoàng gọi là thể Schiller- Duval. Một điểm đặc trưng khác của u túi noãn hoàng là các tế bào u có khả năng sản xuất ra alpha- fetoprotein (AFP) (Hình 7).



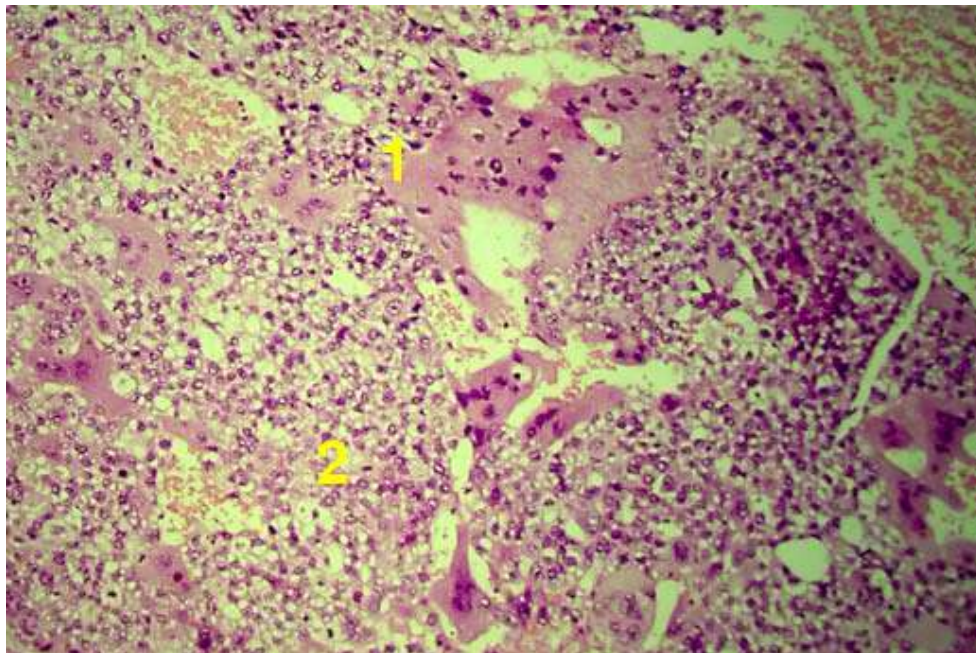
Hình 7 : U túi noãn hoàng có mặt cắt không đồng nhất, có xuất huyết và thoái hoá bọng (A); tế bào u tạo ra mạng lưới, có các thể Schiller-Duval (mũi tên, B); Tế bào u sản xuất AFP (thể cầu ái toan, C)

a.4/ **CARCINÔM ĐỆM NUÔI** (*choriocarcinoma*)

Carcinôm đệm nuôi dạng đơn thuần chỉ chiếm không quá 1% u tế bào mầm, nhưng lại là loại u có độ ác tính rất cao.

Đại thể: U nhỏ, không làm tinh hoàn to ra nhưng thường có xuất huyết và hoại tử.

Vi thể: U cấu tạo bởi 2 loại tế bào (Hình 8):



Hình 8 : Hợp bào nuôi (1) và đơn bào nuôi (2) trong carcinôm đệm nuôi

- Các đơn bào nuôi, kích thước đều đặn, màng tế bào rõ, bào tương sáng; nhân nằm chính giữa . Các đơn bào nuôi xếp thành từng dải hoặc đám.

- Các hợp bào nuôi, kích thước lớn, nhiều nhân đậm màu; bào tương ái toan và có chứa nhiều HCG do tế bào sản xuất.

a.5/ **U QUÁI** (*Teratoma*)

Chiếm 5- 10% u tế bào mầm. U có thể xảy ra ở trẻ em cũng như người lớn.

Đại thể: U thường có kích thước 5- 10 cm; mặt cắt không đồng nhất do cấu tạo u gồm nhiều loại mô khác nhau, có những vùng hoá bục.

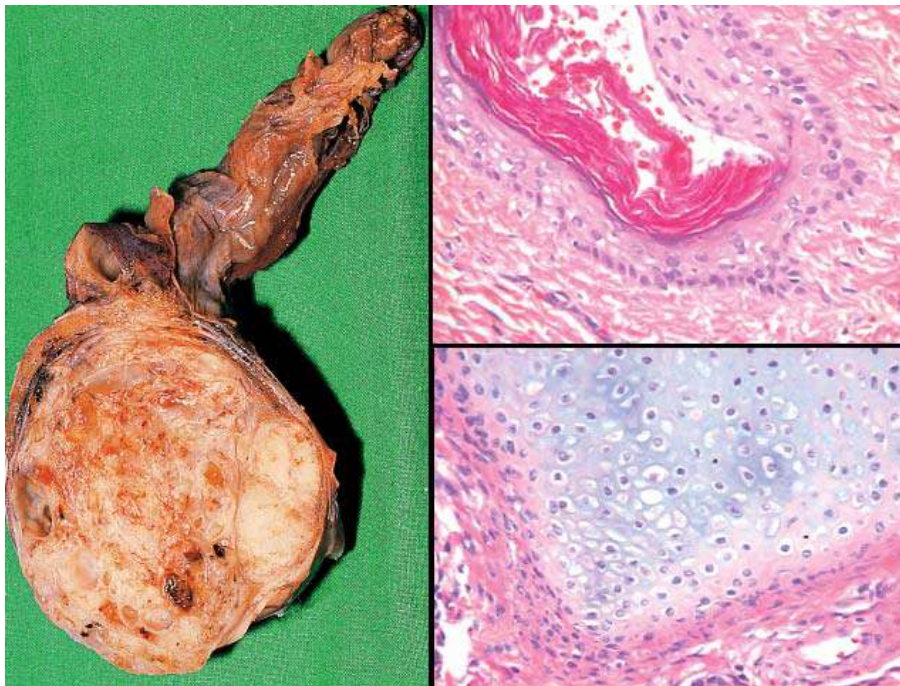
Vi thể: tùy theo mức độ biệt hoá, phân biệt 3 loại.

- **U quái trưởng thành lành tính:** thường gặp ở trẻ em hơn là người lớn. U cấu tạo bởi nhiều loại mô trưởng thành xuất phát từ cả 3 lá phôi: mô thần kinh, mô cơ, sụn, xương, các loại biểu mô phủ và biểu mô tuyến. Các loại mô khác nhau này sắp xếp lộn xộn trên nền 1 mô đệm sợi hoặc mô niêm.

- **U quái chưa trưởng thành:** là u ác tính, cấu tạo bởi các loại mô và tế bào chưa trưởng thành xuất phát từ 3 lá phôi như mô sụn non, các nguyên bào thần kinh...

- **U quái trưởng thành hoá ác:** là u quái trưởng thành nhưng trong thành phần cấu tạo của nó lại có chứa 1 thành phần ác tính rõ rệt như carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến hoặc sarcôm.

Một điểm đáng chú ý là ở trẻ em, u quái thường thuộc dạng đơn thuần và có thể lành tính nếu vi thể là u quái trưởng thành; khác với người lớn, u quái thường là dạng hỗn hợp với nhiều u tế bào mầm khác, cho nên dù vi thể là loại u quái trưởng thành thì vẫn được xem như ác tính (Hình 9)



Hình 9 :Đại thể và vi thể u quái trưởng thành

b/ **U MÔ ĐỆM-DÂY SINH DỤC** (*tumor of sex cord- gonadal stroma*)

Là các loại u xuất phát từ mô đệm của tuyến sinh dục nguyên thủy, quan trọng nhất là 2 loại sau:

b.1/ **U TẾ BÀO LEYDIG** (*Leydig cell tumor*)

U có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, nhiều nhất trong khoảng 20- 60 tuổi. U có thể sản xuất ra androgen và estrogen, gây ra triệu chứng nữ hoá tuyến vú hoặc dậy thì sớm ở trẻ em.

Đại thể: u có kích thước nhỏ, khoảng 3 cm đường kính; mặt cắt đồng nhất, màu nâu.

Vi thể: u cấu tạo bởi các đám tế bào lớn hình đa giác, nhân tròn ở giữa, bào tương ái toan chứa nhiều không bào và các hạt lipid. Trong khoảng 30% các trường hợp, có thể tìm thấy tinh thể Reinke hình trụ đặc trưng của tế bào Leydig trong bào tương tế bào u.

Hầu hết u tế bào Leydig đều lành tính; khoảng 10% có diễn tiến ác tính, cho di căn đến hạch, phổi, gan và hầu hết các trường hợp này đều xảy ra ở người lớn (Hình 10).



Hình 10: Đại thể và vi thể u tế bào Leydig; tinh thể Reinke trong bào tương tế bào u (Ô nhỏ)

b.2/ U TẾ BÀO SERTOLI (Sertoli cell tumor)

U có thể sản xuất estrogen hoặc androgen nhưng thường không đủ để gây ra dậy thì sớm ở trẻ em; một số trường hợp có triệu chứng nữ hoá tuyến vú.

Đại thể: u có mật độ chắc, màu trắng xám hoặc vàng, có vùng hoá bục.

Vi thể: u cấu tạo bởi các tế bào dài tương tự tế bào Sertoli, sắp xếp thành các dải đặc tương tự ống sinh tinh chưa trưởng thành.

Hầu hết u tế bào Sertoli đều lành tính ; khoảng 10% có diễn tiến ác tính, cho di căn đến hạch vùng (hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ).

4. Liên hệ lâm sàng:

U tinh hoàn có thể gây ra các triệu chứng sau:

- Một tinh hoàn sưng to, không đau. Có thể có tràn dịch tinh mạc thứ phát do u.
- Các triệu chứng của di căn theo đường bạch huyết, đến các hạch cạnh động mạch chủ, hạch trung thất và hạch trên đòn, làm các hạch này sưng to; hoặc các triệu chứng của di căn theo đường máu đến gan, não, xương.
- Nữ hoá tuyến vú, gặp trong các u tinh hoàn có hoạt động nội tiết như u tế bào Leydig hoặc u tế bào Sertoli.

Tùy theo u còn khu trú trong tinh hoàn hay đã lan rộng ra ngoài, có thể xếp vào các giai đoạn lâm sàng như sau:

Giai đoạn I: u còn giới hạn trong tinh hoàn.

Giai đoạn II: u di căn và hạch sau phúc mạc dưới cơ hoành.

Giai đoạn III: u di căn vào hạch trên cơ hoành: hạch trung thất hoặc hạch trên đòn.

Giai đoạn IV: u cho di căn đến các tạng như phổi, gan, xương.

Đối với bác sĩ lâm sàng, chỉ cần phân biệt u tế bào mầm thành 2 loại, u tinh bào và u tế bào mầm không phải u tinh bào (UTBMKPUTB), bởi có sự khác biệt rõ rệt về đặc điểm lâm sàng, phương pháp điều trị và tiên lượng giữa 2 loại như sau:

- U tinh bào thường giới hạn trong tinh hoàn trong 1 thời gian dài, vì vậy phần lớn bệnh nhân (70%) được phát hiện sớm trong giai đoạn I. Trái lại, UTBMKPUTB thường được phát hiện trễ hơn, ở giai đoạn II hoặc III.

- U tinh bào di căn chủ yếu theo đường bạch huyết, di căn theo đường máu trong chỉ xảy ra trong giai đoạn muộn. Trái lại, UTBMKPUTB (nhất là loại carcinôm đệm nuôi) thường cho di căn sớm theo đường máu đến phổi, gan,...

- Về phương diện điều trị và tiên lượng: u tinh bào rất nhạy với xạ trị do đó tiên lượng rất tốt; 90% bệnh nhân ở giai đoạn I và II có thể được chữa khỏi hoàn toàn bằng phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn phối hợp với xạ trị phòng ngừa vào hạch cạnh động mạch chủ. Trái lại, UTBMKPUTB thường đề kháng với tia xạ do đó phải điều trị phẫu thuật kết hợp hoá trị; tiên lượng phụ thuộc vào giai đoạn lâm sàng của bệnh nhân hơn là vào dạng vi thể của u, nhưng nhìn chung thì xấu hơn nhiều so với u tinh bào.

Chất đánh dấu sinh học là các hormon và enzym được sản xuất trong 1 số loại u tế bào mầm mà ta có thể định lượng được trong máu bệnh nhân; đáng chú ý nhất là HCG (do hợp bào nuôi trong carcinôm đệm nuôi sản xuất) và AFP (do tế bào u túi noãn hoàng sản xuất); chúng rất có giá trị trong:

- Đánh giá tổng khối u.

- Xếp giai đoạn lâm sàng: thí dụ 1 bệnh nhân bị ung thư tinh hoàn loại carcinôm đệm nuôi hoặc u túi noãn hoàng giai đoạn I, HCG hoặc AFP phải giảm nhanh sau phẫu thuật cắt bỏ khối u tinh hoàn. Nếu hàm lượng trong máu vẫn còn cao thì chúng tỏ bệnh nhân đã sang giai đoạn II, mặc dù trên lâm sàng khám thấy hạch chưa to.

- Theo dõi đáp ứng với điều trị: hàm lượng HCG hoặc AFP gia tăng trở lại sau điều trị chúng tỏ bệnh nhân bị tái phát mặc dù vẫn chưa thấy biểu hiện lâm sàng.

BỆNH LÝ DƯƠNG VẬT

Dương vật có thể bị các dị tật bẩm sinh, viêm và u, trong đó 2 loại sau là quan trọng nhất.

A. DỊ TẬT BẨM SINH:

1. Hẹp thắt da qui đầu:

Là tình trạng lỗ da qui đầu quá nhỏ làm da qui đầu không thể tuột ra khỏi đầu dương vật được. Tình trạng này cản trở việc làm vệ sinh cá nhân, các dịch tiết và cặn nước tiểu dễ bị tích tụ, tạo thuận lợi cho nhiễm trùng và ung thư dương vật.

2. Tật lỗ tiểu trên và dưới:

Do dị dạng rãnh niệu đạo nguyên thủy, đưa đến tình trạng lỗ tiểu mở ra ở mặt trên hoặc mặt dưới dương vật. Dị tật này thường thấy phối hợp với chứng tinh hoàn ẩn và các dị tật khác của đường tiểu, có thể gây tắc nghẽn và nhiễm trùng đường tiểu hoặc chứng vô sinh.

B. VIÊM:

Dương vật có thể bị viêm do nhiều tác nhân khác nhau, chủ yếu trong các bệnh hoa liễu như giang mai, lậu, hạ cam mềm, herpes sinh dục. Ngoài ra, chứng hẹp thắt da qui đầu có thể tạo thuận lợi cho tình trạng viêm dương vật do các vi khuẩn sinh mủ hoặc nấm.

C. U

U dương vật nói chung ít gặp, thường gặp nhất là condylôm và carcinôm tế bào gai

1. Condylôm sùi: là 1 u lành do HPV gây ra, thường là HPV týp 6 và 11.

Đại thể: u có dạng sùi như bông cải, đường kính vài milimét; thường thấy ở rãnh vòng đầu dương vật và mặt trong da qui đầu.

Vi thể: gồm các nhú biểu bì tăng sản tương tự u nhú da, chỉ khác biệt ở chỗ có thêm sự hiện diện của các tế bào rỗng (Koilocyte) trong các lớp phía trên của biểu bì (Hình 11).

2. Condylôm khổng lồ: còn gọi là u Buschké- Lowenstein, cũng do HPV týp 6 và 11 gây ra.

Đại thể: u cũng có dạng sùi như bông cải nhưng kích thước lớn vài cm.

Vi thể: tương tự condylôm sùi nhưng khác ở chỗ biểu mô tăng sản có thể xâm nhập sâu xuống mô đệm.

Condylôm khổng lồ dễ tái phát sau cắt bỏ nhưng không bao giờ cho di căn. Như vậy, condylôm khổng lồ có vị trí trung gian giữa condylôm sùi hoàn toàn lành tính và carcinôm tế bào gai dương vật hoàn toàn ác tính.



Hình 11 : Đại thể và vi thể của condylôm sùi

3. Carcinôm tế bào gai tại chỗ (Squamous cell carcinoma in situ)

Carcinôm tại chỗ của dương vật gồm có 2 loại:

a/ **Bệnh Bowen** (Bowen's disease):

Đại thể: Tổn thương có dạng 1 mảng dày màu đỏ, đóng vảy nhẹ, giới hạn rõ, thường thấy ở quy đầu dương vật hoặc da quy đầu.

Vi thể: Biểu bì gồm các tế bào dị dạng, nhân đậm màu, có hiện tượng mất phân cực và tăng tỉ lệ phân bào; tuy nhiên màng đáy vẫn còn nguyên vẹn.

b/ **Bệnh Hồng sản Queyrat** (Erythroplasia of Queyrat):

Đại thể: Tổn thương là các mảng màu đỏ bóng, giới hạn không rõ, thường gặp ở đầu dương vật hoặc da quy đầu.

Vi thể: Cũng có dị dạng tế bào và mất phân cực, tương tự như bệnh Bowen (Hình 12)



Hình 12 : Hồng sản Queyrat (A), Bệnh Bowen (B), trên vi thể là carcinôm tế bào gai tại chỗ (C)

Bệnh Bowen và bệnh hồng sản Queyrat thường xảy ra ở người lớn tuổi, trên vi thể đều là carcinôm tại chỗ, chỉ khác nhau chút ít về đại thể. Vì vậy hiện nay, 2 bệnh được xem là một

với tiên lượng và cách điều trị giống nhau. Tùy mức độ bệnh, có thể điều trị bằng nhiều phương pháp khác nhau như bôi fluorouracil tại chỗ, đốt điện hoặc phẫu thuật.

4. Carcinôm tế bào gai dương vật:

Chiếm 1 % ung thư của giới nam theo ghi nhận của Bệnh viện Ung bướu Tp.HCM (2003), trong đó hơn 90 % số bệnh nhân có tiền căn hẹp thắt da qui đầu hoặc có da qui đầu quá dài. Tuổi thường gặp là 40 - 70 tuổi.

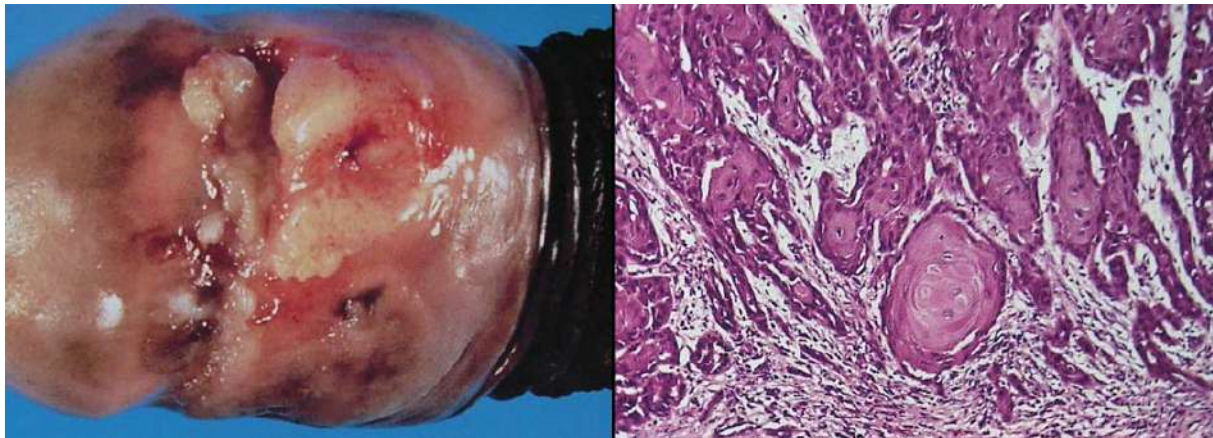
Hiện nay, mối liên quan giữa carcinôm tế bào gai dương vật với tình trạng hẹp thắt da qui đầu và nhiễm HPV đã được chứng minh :

- Ung thư dương vật hiếm gặp ở dân tộc Do Thái, vốn có phong tục cắt da qui đầu cho trẻ trai ngay từ khi mới sinh. Tình trạng hẹp da qui đầu làm tăng nguy cơ ung thư dương vật trước đây được cho là do vệ sinh kém và do các tác nhân sinh ung chứa trong chất cặn của bao qui đầu (chất smegma) ; tuy nhiên hiện nay người ta cho rằng tác động bảo vệ của việc cắt da qui đầu là do giúp tránh nhiễm HPV.
- HPV týp 16 và 18 có thể có liên quan đến quá trình sinh ung ; bởi vì các nghiên cứu cho thấy từ 20-60% các trường hợp ung thư dương vật bị nhiễm 2 týp virus này.

Hình thái tổn thương:

Đại thể: tổn thương có dạng sùi hoặc loét, thường gặp ở đầu dương vật hoặc rãnh qui đầu dương vật. Vùng sùi loét lan rộng dần, có thể phá hủy toàn bộ đầu dương vật hoặc một phần thân dương vật.

Vi thể: tương tự carcinôm tế bào gai của da, thường có độ biệt hoá tốt với sự thành lập các cầu sừng nằm giữa các đám tế bào gai ung thư (Hình 13).



Hình 13 : Carcinôm tế bào gai ở rãnh qui đầu (A) ; trên vi thể là carcinôm tế bào gai biệt hóa tốt.

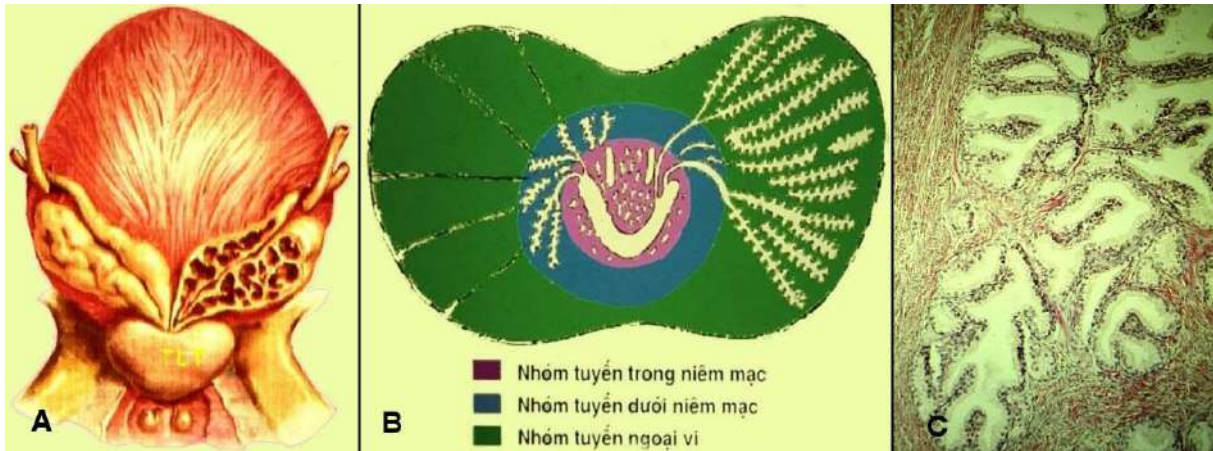
Liên hệ lâm sàng: carcinôm tế bào gai dương vật có diễn tiến chậm tại chỗ trong nhiều năm, sau đó mới cho di căn vào hạch bẹn và hạch chậu 2 bên. Di căn xa chỉ xảy ra trong giai đoạn muộn. Tiên lượng tốt nếu bệnh nhân được điều trị ở giai đoạn chưa có di căn hạch bẹn với tỉ lệ sống thêm 5 năm là 66 %

BỆNH LÝ TUYẾN TIỀN LIỆT

Tuyến Tiền liệt (TTL) nằm sau phúc mạc, bao quanh cổ bàng quang và niệu đạo, nặng khoảng 20 gram. Trong giai đoạn phôi thai, TTL được cấu tạo bởi 5 thùy rõ rệt gồm thùy trước, thùy sau, thùy giữa và 2 thùy bên. Tuy nhiên trong quá trình phát triển sau đó, có sự hoà nhập giữa các thùy này tạo thành 1 thùy giữa và 2 thùy bên. Về mặt bệnh lý, có thể phân biệt TTL thành 2 vùng:

- Vùng trung tâm, bao quanh niệu đạo, là nơi xuất phát của các tăng sản dạng cục.
- Vùng ngoại vi, là nơi xuất phát của carcinôm TTL.

Về vi thể, TTL cấu tạo bởi các tuyến ống túi phân nhánh, lót bởi biểu mô gồm 2 lớp tế bào: lớp đáy là các tế bào hình vuông và lớp bề mặt gồm là các tế bào hình trụ tiết nhầy (Hình 14).



Hình 14 : TTL nhìn từ phía sau (A), sơ đồ cắt ngang (B) và cấu tạo vi thể (C)

Các dạng bệnh lý thường thấy ở TTL gồm: viêm, tăng sản dạng cục và carcinôm TTL.

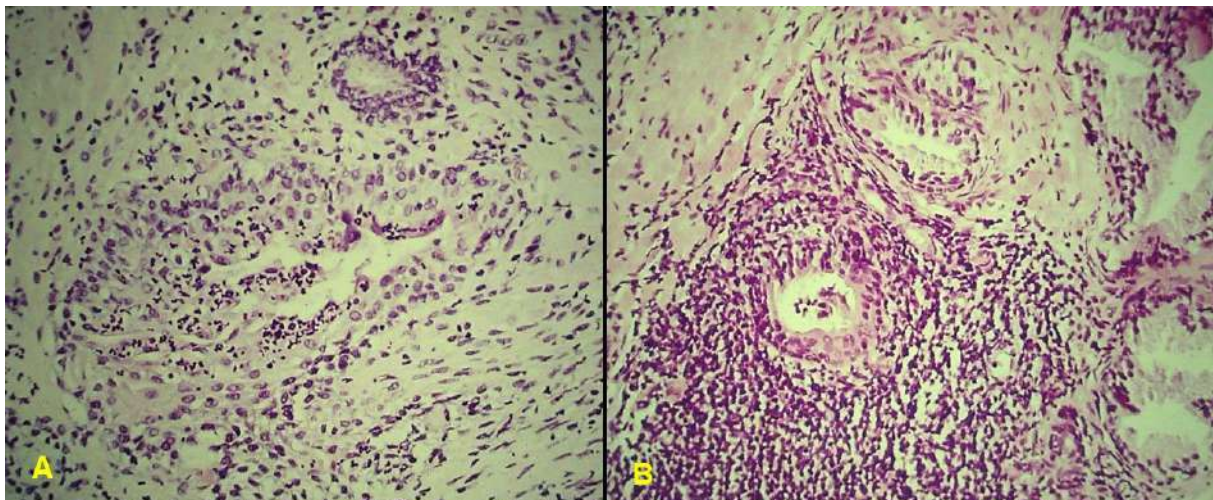
A. VIÊM:

1. Viêm tuyến tiền liệt cấp tính (*acute prostatitis*):

Thường do các vi khuẩn như E. Coli và các vi khuẩn gram âm khác như Klebsiella, Proteus. Các vi khuẩn này có thể xâm nhập trực tiếp vào TTL qua ngã niệu đạo hoặc từ bàng quang; hoặc từ ổ nhiễm khuẩn ở nơi khác (thí dụ ở ruột) mượn đường máu và bạch huyết đi đến TTL. Viêm TTL cũng có thể xảy ra sau 1 số thủ thuật niệu khoa như đặt ống thông niệu đạo, nong niệu đạo, soi bàng quang, cắt đốt nội soi TTL... Các triệu chứng lâm sàng gồm có sốt, ớn lạnh, tiểu gắt buốt, đau nhức vùng hội âm.

Đại thể: TTL sưng to, phù nề, sung huyết; có chỗ bị hoại tử hoá mủ tạo thành các ổ áp xe nhỏ.

Vi thể: TTL thấm nhập nhiều bạch cầu đa nhân, các tuyến tăng chế tiết. Phản ứng viêm cấp tính giảm dần và được tiếp nối bằng phản ứng tạo sợi hoá sẹo. Nếu các ống tuyến bị tắc nghẽn hoặc khi các ổ mủ không dẫn lưu được, tình trạng viêm cấp dễ chuyển thành viêm mãn (Hình 15 A).



Hình 15 : Viêm TTL cấp tính (A), viêm TTL mãn tính (B).

2. Viêm tuyến tiền liệt mãn tính (chronic prostatitis):

Cũng do các tác nhân vi khuẩn gây ra viêm TTL cấp tính, gây ra các triệu chứng như đau lưng, tiểu lắt nhắt, tức nặng vùng hội âm hoặc trên xương mu; cũng có khi bệnh nhân hoàn toàn không có triệu chứng; để chẩn đoán cần phải nuôi cấy được vi khuẩn từ các dịch tiết của TTL. Tuy nhiên phần lớn các viêm TTL mãn tính hiện nay lại cho kết quả nuôi cấy âm tính, trường hợp này được gọi là viêm TTL mãn tính vô khuẩn (chronic abacterial prostatitis).

Đại thể: TTL có mật độ cứng chắc hơn bình thường.

Vi thể: nhu mô TTL thấm nhập nhiều tế bào viêm mãn tính như limphô bào, tương bào, đại thực bào (Hình 15B)

B. TĂNG SẢN TUYẾN TIỀN LIỆT DẠNG CỤC (nodular hyperplasia):

Rất thường gặp ở người trên 50 tuổi. Kết quả khảo sát ngẫu nhiên trên các trường hợp mổ tử thi cho thấy xuất độ tăng sản tiền liệt tuyến dạng cục (TSTTLDC) ở người 40 tuổi chỉ có 20%, tăng lên 70% ở người 60 tuổi và 90% ở người trên 70 tuổi. Sự tăng xuất độ theo tuổi tác khiến có ý kiến cho rằng TSTTLDC không phải là một bệnh lý thực sự mà chỉ là một biến đổi tự nhiên do quá trình lão hoá.

Nguyên nhân: chưa rõ nguyên nhân gây ra TSTTLDC nhưng chắc chắn có 1 vai trò nhất định của các nội tiết tố nam, bởi vì bệnh lý này chỉ xảy ra ở những người còn nguyên vẹn tinh hoàn. Do 1 cơ chế chưa rõ, dihydrotestosterone tích tụ trong TTL và gắn lên thụ thể tương ứng trong nhân tế bào tuyến, kích thích sự tăng sản của TTL.

Hình thái tổn thương:

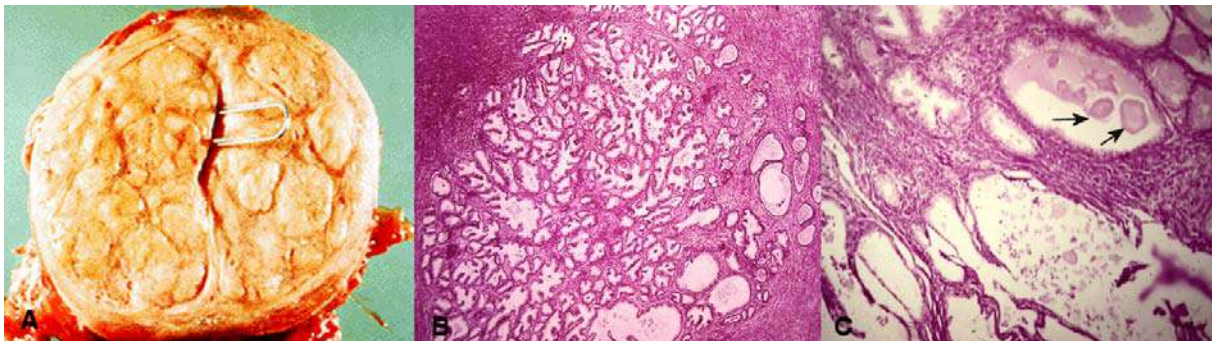
Đại thể: Tuyến tiền liệt tăng sản dạng cục có trọng lượng khoảng 60- 100 gr. Trên mặt cắt thấy rõ các cục tăng sản tập trung ở vùng trung tâm TTL, chèn ép niệu đạo thành 1 khe hẹp. Cục tăng sản có mật độ mềm hoặc chắc, màu hồng hoặc trắng xám.

Vi thể:

Cục tăng sản cấu tạo bởi 2 thành phần:

- Các tuyến tăng sản tạo nhú, bọc. Tuyến được lót bởi biểu mô gồm 2 lớp tế bào, trong lòng tuyến có chứa nhiều thể amyloacea (do chất tiết cô đặc lại tạo thành), thể này có thể bị lắng đọng calci thành sỏi TTL.

- Mô đệm sợi- cơ trơn tăng sản (Hình 16)



Hình 16: Các cục tăng sản chèn ép niệu đạo (A); các tuyến tăng sản tạo nhú, bọc (B); Thể amyloacea (mũi tên, C)

Liên hệ lâm sàng:

Niệu đạo bị chèn ép bởi các cục tăng sản làm bệnh nhân tiểu khó hoặc bí tiểu. Nước tiểu ứ lại có thể gây giãn bàng quang, thận ứ nước, viêm thận và suy thận.

C. CARCINÔM TUYẾN TIỀN LIỆT (Adenocarcinoma of the prostate)

Theo ghi nhận của Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM 2003, ung thư TTL chiếm tỉ lệ 2,8%, đứng thứ 10 trong các ung thư của giới nam, thường xảy ra ở người > 50 tuổi.

Nguyên nhân: chưa rõ nhưng chắc chắn có vai trò của các nội tiết tố nam trong sự phát triển của carcinôm TTL; bằng chứng là ung thư này không bao giờ xảy ra ở người đã bị thiếu

hoạn trước tuổi dậy thì. Ung thư này cũng ít gặp ở những người có tình trạng tăng estrogen (thí dụ do xơ gan).

Hình thái tổn thương: (Hình 17)

Đại thể: phần lớn ung thư xuất phát từ vùng ngoại vi của TTL, nhất là ở mặt sau (nhờ vậy có thể phát hiện qua thăm khám trực tràng). U có màu xám, mật độ cứng, giới hạn không rõ, trên mặt cắt có thể thấy nhiều ổ hoại tử.

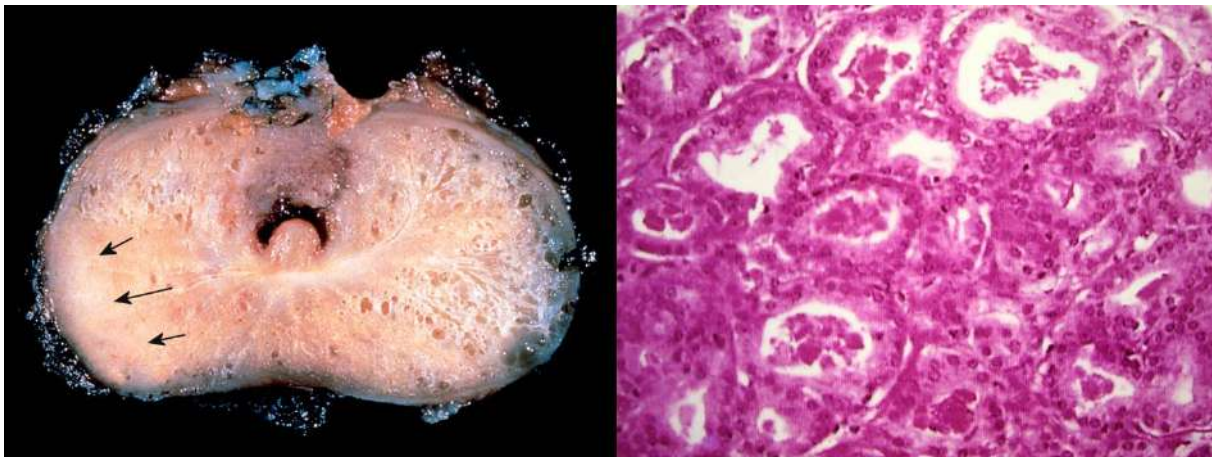
Ung thư TTL có thể lan rộng theo nhiều cách:

- Xâm nhập trực tiếp qua vỏ bao vào túi tinh và đáy bàng quang, có thể gây tắc nghẽn niệu quản.
- Di căn theo đường bạch huyết đến các hạch vùng chậu và hạch cạnh động mạch chủ.
- Di căn theo đường máu đến xương (thường là xương sống, xương đùi, xương sườn), ít thấy di căn vào các tạng.

Vi thể: thay đổi tùy theo mức độ biệt hoá.

- Độ biệt hoá tốt: u cấu tạo bởi các tuyến nhỏ nằm chen chúc nhau; tuyến chỉ được lót bởi 1 lớp tế bào (thay vì 2 lớp như bình thường). Tế bào có nhân lớn, tăng sắc, hạch nhân rõ, bào tương có thể lợt hoặc đậm màu hơn bình thường.
- Độ biệt hoá kém: tế bào ung thư xếp thành các bè hoặc đám đặc.

Trong một số trường hợp, có thể khó phân biệt về mặt vi thể giữa các tuyến ung thư có độ biệt hoá cao với các tuyến tăng sản lành tính trong bệnh tăng sản TTL dạng cục; khi đó phải dựa vào hiện tượng xâm nhập vỏ bao hoặc sợi thần kinh của các tuyến để xác định tính chất ác tính.



Hình 17: Carcinôm tuyến TTL xuất phát từ vùng ngoại vi phía sau (mũi tên); Vi thể gồm các tuyến nhỏ lót bởi 1 lớp tế bào.

Liên hệ lâm sàng:

Ung thư TTL có thể chỉ biểu hiện trên lâm sàng bằng các triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu hoặc các triệu chứng đau do di căn xương. Bệnh được chẩn đoán bằng cách thăm khám TTL qua trực tràng, sinh thiết bằng dao hoặc chọc hút bằng kim nhỏ để tìm các tế bào ác tính.

Bệnh nhân được xếp giai đoạn lâm sàng theo bảng phân loại của Whitmore- Jewett:

- **Giai đoạn A:** ung thư âm thầm, không sờ thấy u, chỉ chẩn đoán được qua khảo sát vi thể.
- **Giai đoạn B:** u sờ thấy được nhưng còn khu trú trong TTL, chưa xâm nhập ra ngoài vỏ bao.
- **Giai đoạn C:** ung thư xâm nhập ra ngoài vỏ bao (vào túi tinh, bàng quang, trực tràng) nhưng chưa di căn hạch hoặc di căn xa.
- **Giai đoạn D:** ung thư đã di căn hạch hoặc di căn xa (xương).

Ung thư TTL là 1 loại ung thư có diễn tiến rất chậm nhưng 75% bệnh nhân ung thư TTL khi được phát hiện thì đã ở vào giai đoạn C và D. Vấn đề đặt ra là cần phải chẩn đoán sớm bằng cách định lượng 1 kháng nguyên đặc hiệu của TTL là PSA (prostate- specific antigen) và thăm khám định kỳ TTL cho những người > 40 tuổi.

PSA là một protease được sản xuất bởi các tế bào biểu mô TTL bình thường cũng như các tế bào u TTL. Hàm lượng trong máu của PSA rất thấp ở người bình thường (< 4 nanogram/ml), tăng nhẹ ở người bị tăng sản dạng cục TTL và tăng cao ở người bị ung thư TTL (> 10 nanogram/ml)

Như vậy, PSA là 1 chất đánh dấu sinh học, có giá trị:

- Gợi ý khả năng có ung thư TTL.
- Đánh giá kết quả điều trị, PSA phải giảm sau cắt bỏ khối u.
- Phát hiện di căn, PSA tăng lại một thời gian sau khi điều trị.

Điều trị thích hợp trong giai đoạn A và B là phẫu thuật kết hợp xạ trị. Trường hợp đã có di căn thì điều trị nội tiết lại là phương pháp chính, bao gồm việc cắt bỏ tinh hoàn để loại bỏ lượng nội tiết tố nam lưu thông trong máu, dùng các thuốc estrogen hoặc thuốc kháng androgen.

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Điều nào trong viêm tinh hoàn do quai bị sau đây KHÔNG đúng:

 - A/ Bệnh nhiễm virus toàn thân, thường ở người lớn.
 - B/ Xuất hiện sau viêm tuyến mang tai khoảng 1 tuần.
 - C/ Tinh hoàn sưng to và đau do phù nề trong mô kẽ
 - D/ Vi thể có hiện tượng phù viêm và thấm nhập tế bào đơn nhân.
 - E/ Hoại tử các ống sinh tinh gây vô sinh về sau.
2. Carcinôm tế bào gai dương vật:

 - A/ Có mối liên quan với tình trạng hẹp da qui đầu
 - B/ Về vi thể u thường có độ biệt hoá kém
 - C/ Cho di căn đến di căn hạch bẹn 2 bên
 - D/ Tất cả A, B, C đúng
 - E/ Chỉ A và C đúng
3. U nào sau đây thuộc nhóm u mô đệm-dây sinh dục ở tinh hoàn:

 - A/ U tế bào vỏ
 - B/ Carcinôm đệm nuôi
 - C/ U tinh bào.
 - D/ U tế bào Sertoli
 - E/ U quái chưa trưởng thành
4. AFP trong máu dương tính trong :

 - A/ Carcinôm tế bào gan
 - B/ U túi noãn hoàng ở tinh hoàn
 - C/ U túi noãn hoàng ở buồng trứng
 - D/ Chỉ B, C đúng
 - E/ Tất cả A, B, C đúng
5. Một bệnh nhân nam 30 tuổi, có khối u nghi ngờ ác tính, xâm chiếm toàn bộ tinh hoàn. Chụp CT cho thấy khối u có mật độ đồng nhất; hàm lượng HCG và AFP trong máu bệnh nhân không tăng, nhiều khả năng đây là u:

 - A/ U tinh bào
 - B/ U túi noãn hoàng
 - C/ U tế bào Leydig
 - D/ U quái trưởng thành
 - E/ Carcinôm đệm nuôi
6. PSA là 1 chất đánh dấu sinh học rất có giá trị trong ung thư tuyến tiền liệt, bởi vì:

 - A/ PSA chỉ được sản xuất bởi các tế bào biểu mô TTL đã chuyển dạng thành tế bào u
 - B/ Giúp đánh giá kết quả điều trị, PSA phải giảm sau cắt bỏ khối u.
 - C/ Giúp phát hiện di căn
 - D/ Tất cả A, B, C đúng
 - E/ Chỉ B và C đúng
7. Tăng sản dạng cục tiền liệt tuyến:

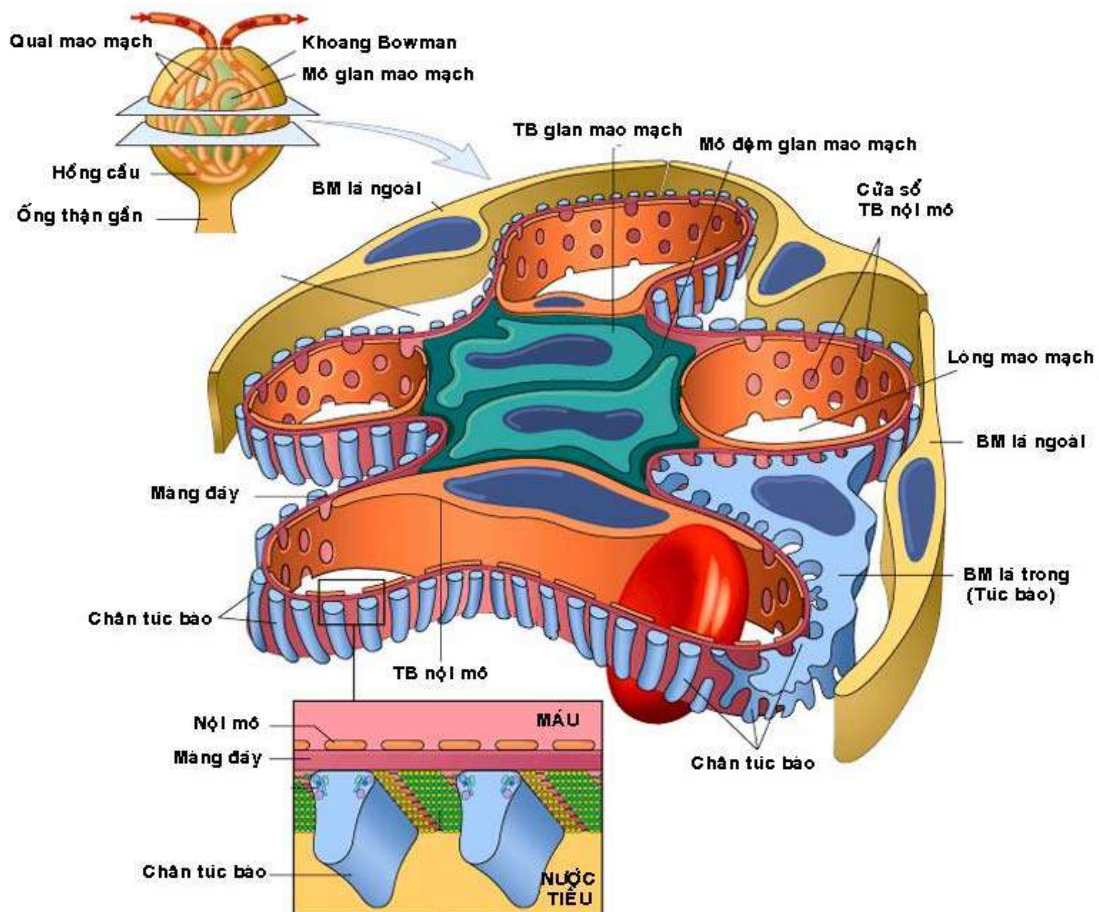
 - A/ Ít gặp ở người trên 70 tuổi
 - B/ Tuyến tiền liệt to, mặt cắt có các ổ hoại tử xuất huyết.
 - C/ Niệu đạo bị chèn ép tạo thành 1 khe hẹp
 - D/ Vị trí thường ở ngoại vi tuyến tiền liệt
 - E/ Các tuyến được lót bởi lớp biểu mô có 1 hàng tế bào tăng sản tạo nhú.

BỆNH LÝ THẬN

Mục tiêu :

1. Kể tên các loại bệnh cầu thận nguyên phát và thứ phát.
2. Mô tả và phân tích tổn thương trong bệnh cầu thận nguyên phát.
3. Mô tả và phân tích tổn thương cầu thận trong bệnh tiểu đường.
4. Mô tả và phân tích tổn thương cầu thận trong bệnh lupus đỏ hệ thống.
5. Mô tả và phân tích các tổn thương trong viêm ống thận - mô kẽ.
6. Mô tả và phân tích các tổn thương trong hoại tử ống thận cấp.
7. Kể tên các loại tổn thương trong nhóm bệnh mạch máu thận.
8. Kể tên các loại u thận.
9. Mô tả và phân tích các tổn thương trong carcinôm tế bào thận.
10. Mô tả và phân tích các tổn thương trong u Wilms.
11. Mô tả và phân tích các tổn thương trong carcinôm tế bào chuyển tiếp bể thận.

Thận là một cơ quan có cấu trúc phức tạp bao gồm cầu thận (hình 1, 2), ống thận, mô kẽ và mạch máu, đảm nhận các chức năng quan trọng: lọc máu, tái hấp thu có chọn lọc nước và một số chất hoà tan giúp cân bằng nội môi (cân bằng muối - nước, kiềm toan), bài tiết chất cặn bã và các chất độc.



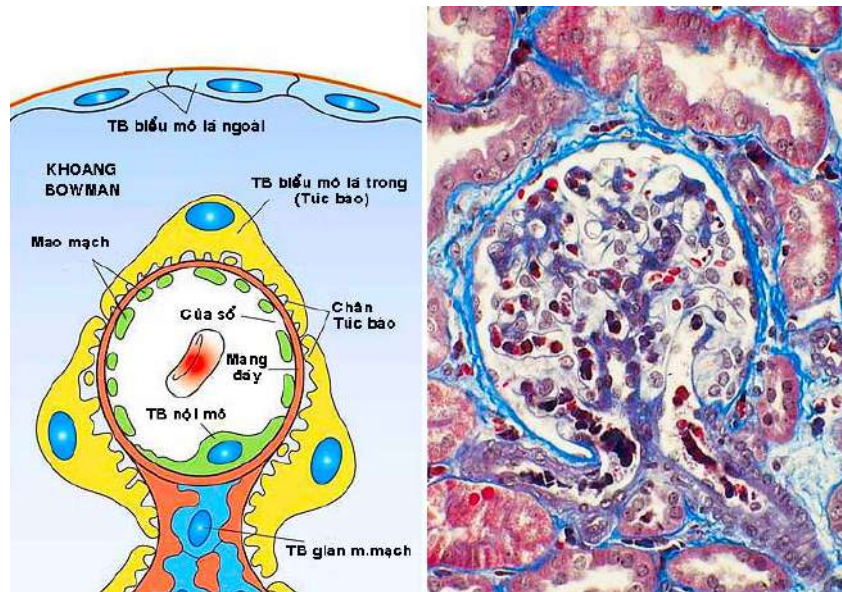
Hình 1 : Sơ đồ cấu trúc 3 chiều cầu thận bình thường và các thành phần liên quan màng lọc cầu thận

Suy thận cấp là tình trạng suy giảm đột ngột chức năng thận: tốc độ lọc cầu thận giảm nhanh, hậu quả là urê máu tăng cao kèm triệu chứng thiếu niệu hoặc vô niệu. Nguyên nhân gây suy thận cấp có thể ở: *trước thận* như suy giảm thể tích tuần hoàn do mất nước, mất máu, suy tim cấp, sốc; *tại thận* do các bệnh gây tổn thương cầu thận, ống thận, mô kẽ hoặc mạch

máu thận như viêm cầu thận tiến triển nhanh, cao huyết áp ác tính, hoại tử nhú thận cấp kèm viêm thận - bể thận cấp, viêm ống thận mô kẽ do thuốc, hoại tử lan tỏa vỏ thận; *sau thận* như tắc nghẽn đường tiểu thấp.

Suy thận mãn là tình trạng suy giảm mãn tính chức năng thận, urê máu dần dần tăng cao, gây tổn thương ở nhiều cơ quan như xương (loạn dưỡng xương do thận), tim-phổi (viêm màng ngoài tim, viêm màng phổi), hệ tạo máu (thiếu máu), dạ dày - ruột (viêm dạ dày tá tràng, đôi khi gây xuất huyết tiêu hoá). Suy thận mãn là diễn tiến cuối cùng của các bệnh thận mãn tính.

BỆNH LÝ CẦU THẬN



Hình 2: Sơ đồ cấu tạo và cấu trúc của cầu thận bình thường

Viêm cầu thận (glomerulonephritis) và **bệnh cầu thận** (glomerulopathy) là hai từ cùng được sử dụng để chỉ các tổn thương ở cầu thận. Tuy nhiên, một số tác giả chỉ dùng từ *viêm cầu thận* cho những trường hợp tổn thương cầu thận có kèm phản ứng viêm.

Bệnh cầu thận có thể nguyên phát hoặc thứ phát. Bệnh cầu thận có tổn thương khu trú ở cầu thận được gọi là bệnh cầu thận nguyên phát; các biểu hiện toàn thân khác (như cao huyết áp, các triệu chứng do tăng urê-máu,...) chỉ là hậu quả của tình trạng rối loạn chức năng cầu thận. Đa đa số các bệnh cầu thận là nguyên phát; và trong hầu hết các trường hợp, bệnh cầu thận nguyên phát thường vô căn. Bệnh cầu thận được gọi là thứ phát khi tổn thương cầu thận là một phần của một bệnh lý đa hệ thống.

Dựa trên diễn tiến lâm sàng, bệnh cầu thận cũng có thể được chia thành: cấp tính, bán cấp (hoặc tiến triển nhanh) và mãn tính.

Bệnh cầu thận có thể biểu hiện trên lâm sàng bằng các hội chứng sau:

- 1. Tiểu máu không đau từng đợt**, có nhiều mức độ: tiểu máu đại thể hoặc tiểu máu vi thể.
- 2. Tiểu đạm không triệu chứng**
- 3. Viêm thận cấp**: tiểu máu, thiếu niệu và cao huyết áp.
- 4. Hội chứng thận hư**: tiểu đạm > 3,5g/24 giờ, albumin-máu giảm, phù toàn thân, thường kèm tăng lipid-máu
- 5. Suy thận mãn**

Nhiều bệnh cầu thận khác nhau có thể có cùng một biểu hiện lâm sàng; ngược lại, một bệnh cầu thận có thể biểu hiện trên lâm sàng bằng nhiều hội chứng khác nhau.

Hình thái tổn thương chung (Hình 3):

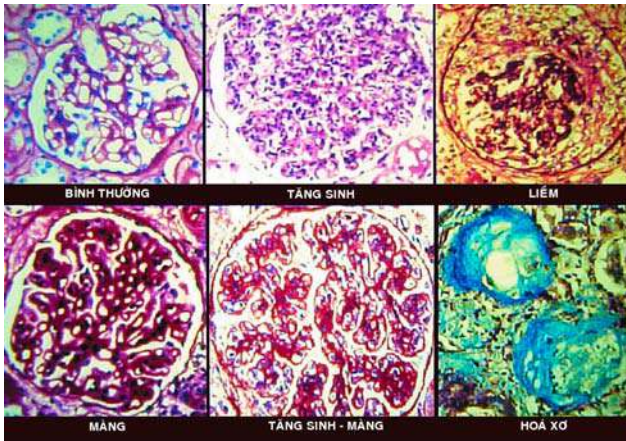
Cho dù là nguyên phát hay thứ phát, bệnh của cầu thận có chung các hình thái tổn

thương sau:

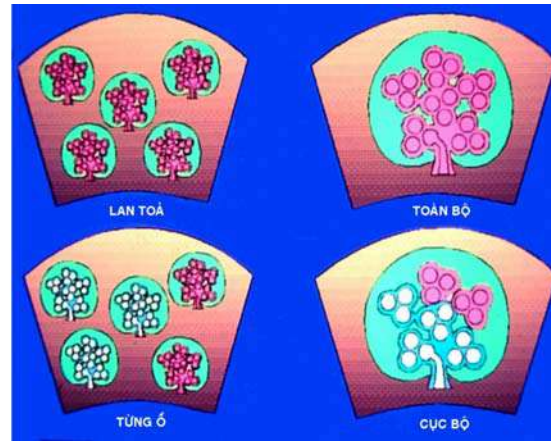
1. **Tăng sinh** (*proliferative*) khi có tăng số lượng tế bào ở cầu thận do thấm nhập các bạch cầu đa nhân và đại thực bào hoặc do tăng sinh các tế bào ở cầu thận.
2. **Biến đổi màng** (*membranous*) khi màng đáy các mao mạch cầu thận dày lên.
3. **Tăng sinh – màng** (*membranoproliferative*) khi phối hợp cả hai đặc điểm trên
4. **Liềm** (*crescentic*) khi có tăng sản mạnh các tế bào biểu mô lá ngoài bao Bowman kèm thấm nhập các mono bào, tạo thành một liềm tế bào, đè ép các cấu trúc của cầu thận.
5. **Hoá xơ** (*sclerosis*) khi có tăng số lượng chất ngoại bào có cấu trúc và thành phần hoá học tương tự màng đáy và chất nền của mô đệm gian mao mạch.

Các tổn thương này có thể: **lan toả** khi $\geq 50\%$ cầu thận bị tổn thương; **từng ổ** khi $< 50\%$ các cầu thận bị tổn thương; **toàn bộ** khi hầu hết các quai mao mạch cầu thận đều bị tổn thương; hoặc **cục bộ** khi chỉ có một số quai mao mạch cầu thận bị tổn thương (Hình 4).

Để chẩn đoán chính xác bệnh lý cầu thận, ngoài phương pháp nhuộm thường quy Hematoxylin-eosin, thường phải cần đến các phương pháp nhuộm đặc biệt và miễn dịch huỳnh quang, có khi cả kính hiển vi điện tử.



Hình 3 : Các hình thái tổn thương ở cầu thận



Hình 4 : Sơ đồ mô tả mức độ tổn thương ở 1 cầu thận và các cầu thận khảo sát

I. CÁC BỆNH CẦU THẬN NGUYÊN PHÁT

A. Viêm cầu thận hậu nhiễm trùng cấp tính (*Acute post-infectious glomerulonephritis*)

Viêm cầu thận hậu nhiễm trùng cấp tính thường là dạng viêm cầu thận tăng sinh lan toả (*diffuse proliferative glomerulonephritis*) thường do hậu nhiễm liên cầu khuẩn (*acute post-streptococcal glomerulonephritis*).

Viêm cầu thận tăng sinh lan toả là tổn thương cầu thận cấp tính thường theo sau một bệnh nhiễm khuẩn. Thường gặp nhất là viêm họng, viêm da do nhiễm liên cầu khuẩn. Các loại vi khuẩn khác có thể gặp gồm: staphylococcus, meningococcus, phế cầu khuẩn, virus, sốt rét, nhiễm toxoplasma, nhiễm schistosomia.

Cơ chế: kháng thể gắn lên các kháng nguyên vi khuẩn bị bắt giữ bên dưới tế bào nội mô cầu thận.

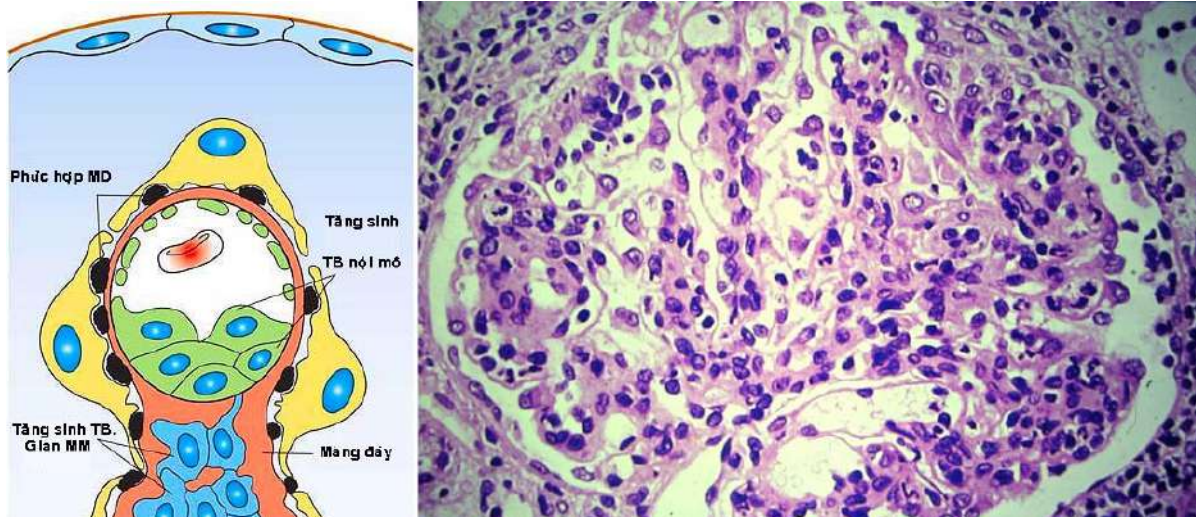
Hình thái tổn thương: (Hình 5)

- Tất cả các cầu thận đều bị tổn thương. Các cầu thận phình to, giàu tế bào do sự tăng sinh của tế bào gian mao mạch, tế bào nội mô và tế bào biểu mô. Tế bào nội mô phồng to. Cầu thận thấm nhập các bạch cầu đa nhân trung tính. Mô kẽ phù, thấm nhập ít tế bào viêm. Ống thận chứa các trụ hồng cầu, biểu mô ống thận bị thoái hoá.

- Dưới kính hiển vi huỳnh quang thấy có lắng đọng IgG và C3 dọc theo màng đáy và mô đệm gian mao mạch.

- Dưới kính hiển vi điện tử thấy có lắng đọng hình đôi (*hump*) dưới biểu mô lá trong, chân túc bào hơi bị xoá đi.

Liên hệ lâm sàng: Bệnh thường gặp ở trẻ nhỏ 6-10 tuổi. Từ 1-4 tuần lễ sau viêm họng, trẻ có triệu chứng mệt mỏi, sốt, buồn nôn, tiểu ít, tiểu máu hoặc nước tiểu xậm màu, phù mắt nhất là quanh hốc mắt, cao huyết áp nhẹ. Trường hợp viêm cầu thận cấp hậu nhiễm liên cầu khuẩn, có tăng anti-streptolysin và giảm C3 trong máu. Phân tích nước tiểu thấy có máu, bạch cầu, trụ và ít hoặc nhiều đạm niệu. Bệnh xảy ra ở trẻ em có tiên lượng tốt, trái lại ở người lớn chỉ có 60% khỏi bệnh hoàn toàn. Nếu có kèm theo tổn thương viêm cầu thận liềm, tiên lượng bệnh sẽ xấu đi.



Hình 5 : Viêm cầu thận hậu nhiễm trùng, cầu thận viêm tăng sinh toàn bộ, phình to, thấm nhập nhiều bạch cầu đa nhân trung tính.

B. Viêm cầu thận tiến triển nhanh (*Rapidly progressive glomerulonephritis*)

Về mô bệnh học là viêm cầu thận liềm thể (*crescentic glomerulonephritis*) do trong viêm cầu thận tiến triển nhanh, phần lớn các cầu thận có tình trạng tăng sinh tế bào biểu mô tạo thành các liềm tế bào dưới bao Bowman.

Viêm cầu thận liềm thể đi kèm với các tổn thương khác của cầu thận. Có thể chia ra 3 nhóm:

- Típ I: có lắng đọng trên màng đáy kháng thể kháng màng đáy IgG và nhiều khi là C3. Một số trường hợp, kháng thể kháng màng đáy cầu thận cũng gắn với màng đáy mao mạch phế nang, làm bệnh nhân xuất huyết phổi và suy thận, gọi là hội chứng Goodpasture.

- Típ II: là biến chứng của các viêm cầu thận do lắng đọng phức hợp miễn dịch (viêm cầu thận hậu nhiễm trùng, lupus, bệnh thận IgA...).

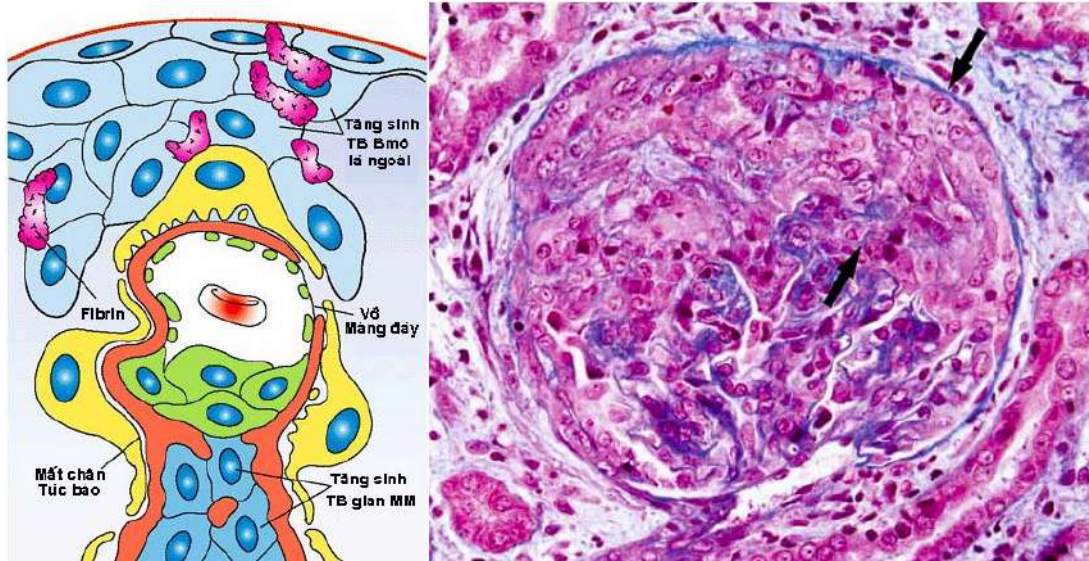
- Típ III: còn gọi là típ nghèo miễn dịch (*pauci-immune type*) do không tìm thấy được lắng đọng của kháng thể kháng màng đáy hoặc phức hợp miễn dịch như 2 típ trên. Trong huyết thanh của hầu hết bệnh nhân, có kháng thể ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibody*) chống các protein có trong bào tương của BCĐNTT. Vì vậy, ở 3/4 số bệnh nhân viêm cầu thận liềm típ III, có thêm các triệu chứng của các bệnh lý viêm mạch máu hệ thống (thí dụ viêm mạch Wegener, viêm đa động mạch dạng nốt...).

Hình thái tổn thương: (Hình 6)

Đại thể: Thận to, nhợt màu, trên bề mặt có chấm xuất huyết.

- **Vi thể:** Liềm cấu tạo bởi các tế bào biểu mô lá ngoài bao Bowman tăng sinh, các đại thực bào và môno bào. Xen kẽ giữa các lớp tế bào của liềm là các dải fibrin. Có hình ảnh vỡ màng đáy khi khảo sát dưới kính hiển vi điện tử.

Liên hệ lâm sàng: Bệnh nhân có tiểu máu, đạm niệu trung bình, có thể có cao huyết áp và phù. Đa số bệnh nhân có thiếu niệu nặng. Bệnh diễn tiến nhanh chóng đến suy thận trong vòng vài tuần hoặc vài tháng, bệnh nhân cần phải được lọc thận hoặc thay thận. Thay huyết tương chỉ có ích đối với các bệnh nhân có hội chứng Goodpasture.



Hình 6: Viêm cầu thận liên thể

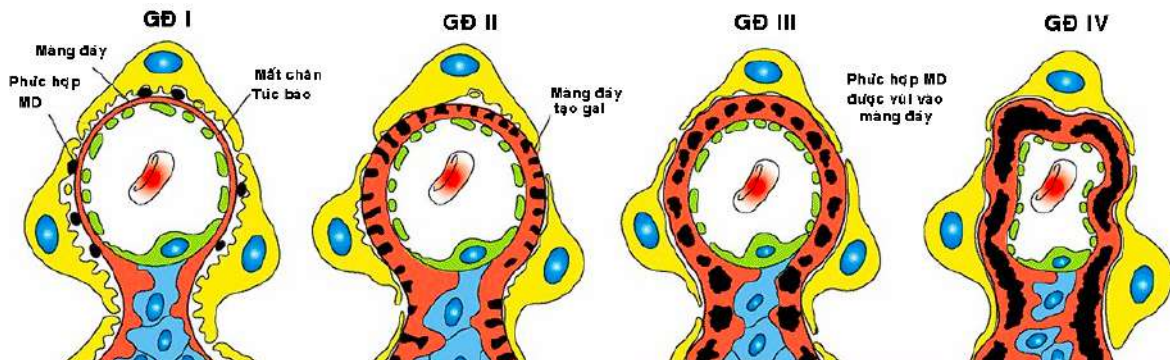
C. Bệnh cầu thận màng (Membranous glomerulopathy)

Là tổn thương cầu thận gây hội chứng thận hư thường gặp ở người lớn. 85% trường hợp là bệnh vô căn. Số còn lại thứ phát sau nhiễm trùng (viêm gan siêu vi B, giang mai, sốt rét), lupus đỏ hệ thống, tiếp xúc với muối vô cơ (muối vàng, thủy ngân), do thuốc (penicillamine, captopril).

Cơ chế bệnh sinh: Do lắng đọng các phức hợp miễn dịch lưu thông trong máu lên màng đáy cầu thận. Trong các trường hợp vô căn, các kháng thể tương tác tại chỗ với các kháng nguyên nội sinh hoặc các kháng nguyên cắm trên cầu thận.

Hình thái tổn thương:

- Dưới kính hiển vi quang học chỉ thấy hình ảnh thành mao mạch dày lên, có dạng "gai", "lỗ", không kèm tăng sản tế bào (trừ tổn thương thận do lupus).
- Dưới kính hiển vi huỳnh quang thấy hình ảnh lắng đọng dạng hạt các IgG và C3 dọc theo thành mao mạch.
- Khảo sát bằng kính hiển vi điện tử cho thấy sự lắng đọng phức hợp miễn dịch diễn tiến qua 4 giai đoạn: (Hình 7)



Hình 7: Các giai đoạn lắng đọng phức hợp miễn dịch trong bệnh cầu thận màng

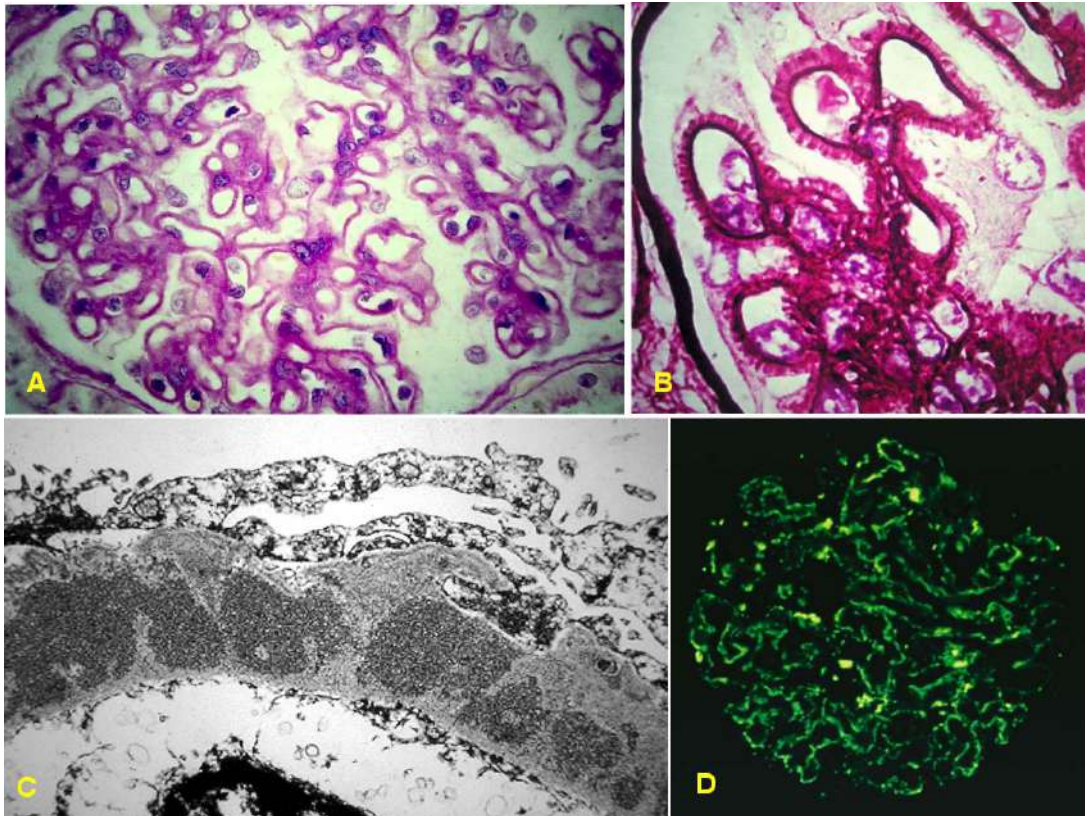
Giai đoạn I: Chất lắng đọng nằm dưới túc bào phía trên màng đáy, màng đáy chưa mọc "gai".

Giai đoạn II: Màng đáy cầu thận lồi ra, tạo thành các "gai" bao quanh chất lắng đọng.

Giai đoạn III: Các gai này bọc kín chất lắng đọng, hòa nhập chúng vào màng đáy khiến màng đáy càng dày thêm nữa. (Hình 8)

Giai đoạn IV: Các túc bào cũng bị mất chân, đứng sát vào màng đáy. Khi bệnh tiến triển xa, Các chất lắng đọng được chuyển hoá để lại những hốc trống, sau đó được lấp đi bởi một chất giống như màng đáy. Cầu thận sẽ bị xơ hoá dần.

Liên hệ lâm sàng: Bệnh thường gặp ở người lớn, khoảng 30-50 tuổi. Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ. Bệnh tiến triển âm thầm. Bệnh nhân có hội chứng thận hư, tiểu đạm không chọn lọc: mất cả albumin và globulin. Bệnh thường không đáp ứng với điều trị bằng corticoid. Mặc dù 60% bệnh nhân có triệu chứng tiểu đạm kéo dài nhưng chỉ có 40% trường hợp diễn tiến tới suy thận do xơ hoá cầu thận trong vòng 2-20 năm.



Hình 8 : Viêm cầu thận màng: A. Màng đáy cầu thận dày và không có tăng sinh tế bào (nhuộm PAS); B. Màng đáy tạo "gai" tương ứng giai đoạn II (nhuộm bạc); C. Chất lắng đọng hoà nhập vào màng đáy, tương ứng giai đoạn III; D: Nhuộm huỳnh quang cho thấy lắng đọng dạng hạt các IgG và C3 dọc theo màng đáy.

D. Viêm cầu thận màng - tăng sinh (*Membranoproliferative glomerulonephritis*)

Viêm cầu thận màng - tăng sinh có thể nguyên phát vô căn hoặc đi kèm với các bệnh hệ thống.

Viêm cầu thận màng - tăng sinh được chia thành hai týp chính là I và II dựa trên sự khác biệt siêu cấu trúc, miễn dịch huỳnh quang và bệnh sinh học. Đa số viêm cầu thận màng - tăng sinh thuộc về týp I, týp II tương đối hiếm gặp.

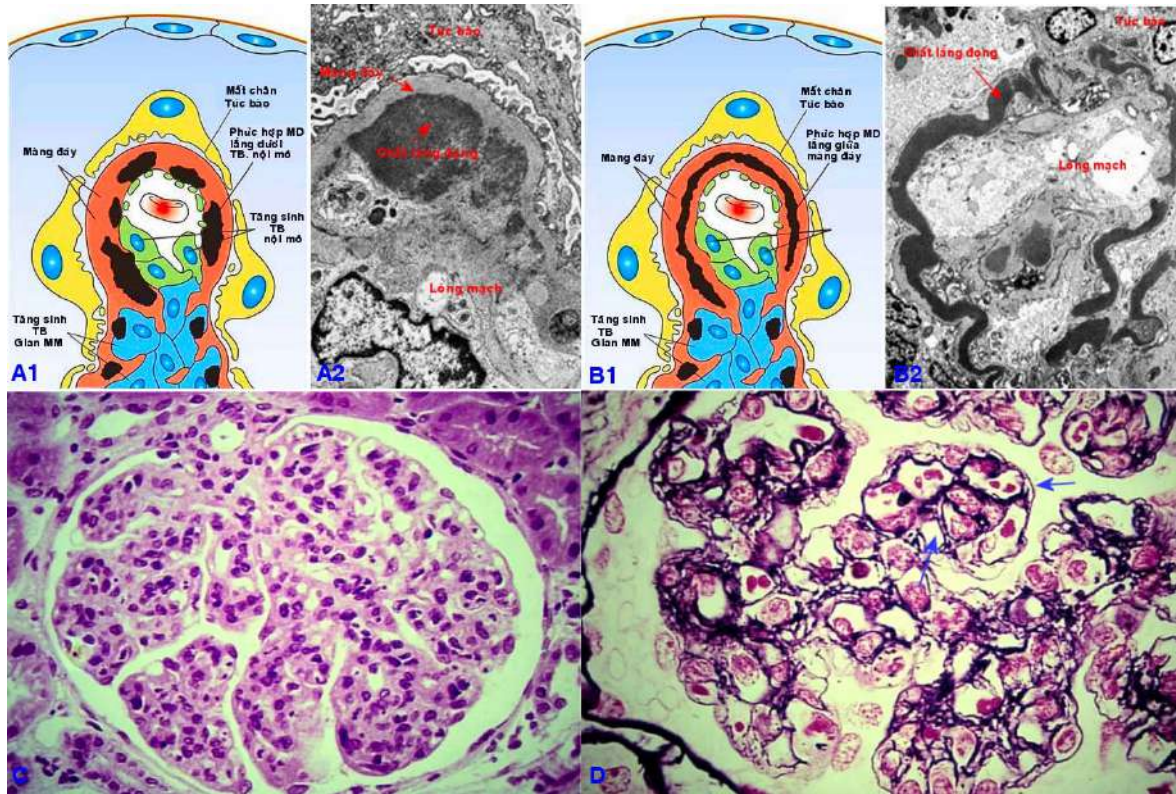
Hình thái tổn thương:

- Dưới kính hiển vi quang học, týp I và II có hình thái tổn thương giống nhau: tăng sản tế bào gian mao mạch, thấm nhập bạch cầu, màng đáy dày lên làm nổi bật cấu trúc tiểu thùy của cầu thận. Thành mao mạch cầu thận có hình ảnh "viền đôi" (double-contour) thấy rõ khi nhuộm bạc hoặc nhuộm PAS. Hình ảnh này do các tế bào gian mao mạch thò các nhánh bào tương của chúng chen vào giữa các quai mao mạch. (Hình 9)

- Dưới kính hiển vi huỳnh quang và kính hiển vi điện tử, týp I và II có hình ảnh tổn thương khác nhau:

* Týp I: lắng đọng dưới tế bào nội mô 1 chất đậm đặc cấu tạo bởi C3, IgG và C1q, C4.

* Típ II: lắng đọng giữa màng đáy một chất đậm đặc không rõ thành phần cấu tạo, làm màng đáy bị biến dạng giống hình dải ru băng.



Hình 9 : Sơ đồ và hình ảnh siêu vi thể của viêm cầu thận-màng tăng sinh típ I (A1,A2), típ II (B1,B2). màng đáy cầu thận dày và dạng “viên đôi” thấy rõ trên phép nhuộm bạc. Cấu trúc tiểu thụỷ nổi bật do màng đáy dầy lên (C). Hình ảnh viên đôi (mũi tên) khi nhuộm bạc (D).

Liên hệ lâm sàng: biểu hiện lâm sàng có thể là hội chứng thận hư hoặc viêm thận cấp hoặc chỉ là tình trạng tiểu đạm không triệu chứng. Tiên lượng xấu, 40% bệnh nhân diễn tiến tới suy thận, 30% bị giảm chức năng thận, 30% bị hội chứng thận hư dai dẳng. Típ II có tiên lượng còn xấu hơn, bệnh có thể tái phát ngay trên thận ghép.

E. Viêm cầu thận tăng sinh tế bào gian mao mạch (*Mesangial proliferative glomerulonephritis*)

Viêm cầu thận tăng sinh tế bào gian mao mạch là tổn thương thận khá thường gặp trong các bệnh hệ thống như lupus đỏ hệ thống, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn. Một bệnh nguyên phát tại thận có thể gây ra tổn thương này là bệnh thận IgA.

Bệnh thận IgA

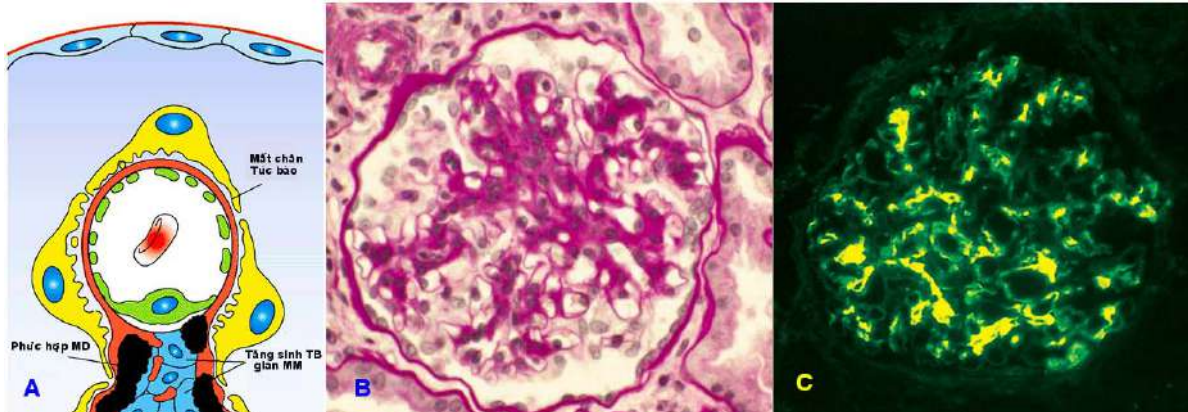
Là bệnh di truyền, thường gặp ở trẻ em và người trẻ. Bệnh sinh không rõ. Bệnh nhân có tình trạng tăng IgA do rối loạn sản xuất IgA xảy ra sau một nhiễm khuẩn đường hô hấp hoặc tiêu hoá. IgA và các phức hợp miễn dịch chứa IgA lắng đọng ở mô đệm gian mao mạch gây ra tổn thương cầu thận.

Hình thái tổn thương: (Hình 10)

- Dưới kính hiển vi quang học: mô đệm gian mao mạch của cầu thận tăng sinh các tế bào gian mao mạch. Tổn thương thường khu trú từng ổ. Trường hợp bệnh nặng, có hình ảnh xơ hóa cầu thận từng ổ, hoặc tạo liềm tế bào.
- Dưới kính hiển vi huỳnh quang: lắng đọng IgA và C3 dưới dạng hạt thô trong vùng gian mao mạch cầu thận.
- Dưới kính hiển vi điện tử: mô đệm gian mao mạch tăng kích thước kèm tăng sinh tế bào gian mao mạch. Có sự lắng đọng chất đậm đặc ở vùng gian mao mạch.

Liên hệ lâm sàng: 1-2 ngày sau khi bị nhiễm khuẩn đường hô hấp, bệnh nhân bắt đầu

có triệu chứng tiểu máu. Tiểu máu kéo dài nhiều ngày, sau đó giảm bớt rồi tái phát lại sau vài tháng. Ở trẻ em bệnh diễn tiến nhẹ nhàng. Ở người lớn bệnh tiến triển từ từ, trên 50% bệnh nhân bị suy thận sau 20 năm.



Hình 10 : Trong bệnh cầu thận IgA, có sự tăng sinh mô gian mao mạch (nhuộm PAS) (A,B); Nhuộm miễn dịch huỳnh quang, ở lắng đọng IgA ở vùng gian mạch cầu thận.

F. Xơ hoá cầu thận từng ổ - cục bộ (Focal segmental glomerulosclerosis)

Xơ hoá cầu thận có thể:

- Nguyên phát và vô căn.
- Thứ phát sau một số bệnh viêm cầu thận (ví dụ: bệnh thận IgA,...)
- Đi kèm với tình trạng nghiện heroin hoặc nhiễm HIV.
- Do giảm tổng khối nhu mô thận.

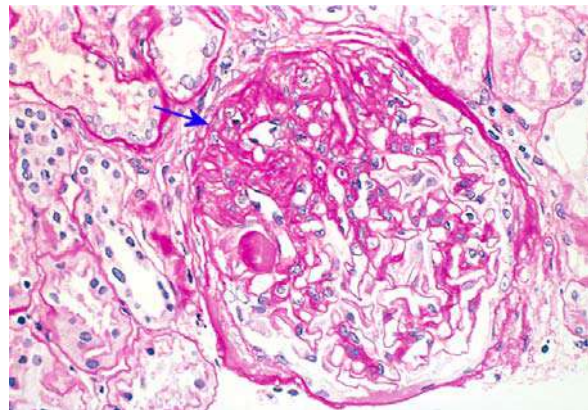
Chưa rõ cơ chế bệnh sinh của xơ hoá thận từng ổ-cục bộ vô căn. Có lẽ bệnh là một giai đoạn trong quá trình diễn tiến của viêm cầu thận sang thương tối thiểu. Cầu thận bị xơ hoá và hyalin hoá từng ổ do hiện tượng tăng tính thấm đối với các protein huyết tương đưa đến sự lắng đọng các protein trong môi trường ngoại bào.

Hình thái tổn thương: (Hình 11)

- Tổn thương khu trú ở một số cầu thận, và mỗi cầu thận chỉ có một số quai mao mạch bị tổn thương. Mô đệm gian mao mạch tăng kích thước do lắng đọng chất hyalin.

- Khảo sát dưới kính hiển vi huỳnh quang cho thấy có lắng đọng IgM và bổ thể trong vùng gian mao mạch.

- Khảo sát dưới kính hiển vi điện tử cho thấy có hiện tượng mất chân của các túc bào giống như trong bệnh cầu thận có sang thương tối thiểu, nhưng tế bào bị tróc ra khỏi màng đáy nhiều hơn, làm lộ màng đáy ở bên dưới.



Hình 11 : Cầu thận có vùng xơ hóa cục bộ, dính lõi cầu thận vào nang Bowman.

Khi bệnh diễn tiến lâu ngày toàn bộ cầu thận bị xơ hoá, teo ống thận và xơ hoá mô kẽ, lúc đó khó phân biệt được với các dạng viêm cầu thận mãn.

Liên hệ lâm sàng: Bệnh khởi đầu bằng tình trạng tiểu đạm âm thầm, sau đó là hội chứng thận hư. Nhiều bệnh nhân có kèm tiểu máu và cao huyết áp. Cần phân biệt với hội chứng thận hư do bệnh cầu thận có sang thương tối thiểu vì diễn tiến lâm sàng của hai loại rất khác nhau. Trong xơ hoá thận từng ổ, tiểu đạm dai dẳng, và bệnh đáp ứng kém với điều trị bằng corticoide. 50% bệnh nhân diễn tiến tới suy thận trong vòng 10 năm. Người lớn có tiên lượng xấu hơn trẻ em.

G. Viêm cầu thận mãn (*Chronic glomerulonephritis*)

Viêm cầu thận mãn là giai đoạn cuối của nhiều loại bệnh cầu thận. Viêm cầu thận cấp hậu nhiễm liên cầu khuẩn hiếm khi diễn tiến đến viêm cầu thận mãn, trừ phi bệnh nhân là người lớn. Ngược lại, đối với viêm cầu thận tiến triển nhanh, nếu bệnh nhân vượt qua được giai đoạn cấp tính, bệnh hầu như luôn diễn tiến đến viêm cầu thận mãn. Các bệnh viêm cầu thận màng, viêm cầu thận màng - tăng sinh, bệnh thận IgA diễn tiến từ từ đến viêm cầu thận mãn; xơ hoá cầu thận từng ổ, ngược lại, diễn tiến nhanh chóng đến viêm cầu thận mãn.

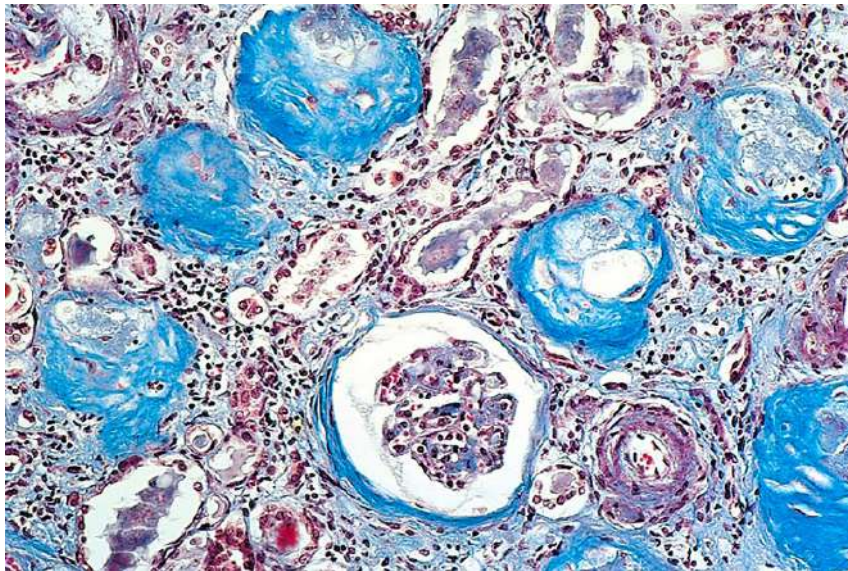
Tuy nhiên, có một tỉ lệ bệnh nhân bị viêm cầu thận mãn mà không có tiền căn bệnh cầu thận trước đó. Đây là những trường hợp viêm cầu thận không triệu chứng, bệnh diễn tiến âm thầm đến viêm cầu thận mãn.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Thận teo đối xứng hai bên, bề mặt rải rác nhiều hạt. Vỏ thận mỏng. Tăng mô mỡ quanh bể thận.

- Vi thể:

Cầu thận xơ hoá, biến thành những khối cầu hyalin, ái toan, vô bào. Ống thận teo. Mô kẽ hoá sợi và thâm nhập tế bào viêm. Các tiểu động mạch bị xơ cứng. Ở giai đoạn sớm, có thể còn tìm thấy hình ảnh tổn thương của các bệnh cầu thận trước đó. (Hình 12)



Hình 12 : Trong viêm cầu thận mãn, cầu thận xơ hoá, biến thành những khối cầu hyalin màu xanh (nhuộm trichrome)

H. Viêm cầu thận tổn thương tối thiểu (*Minimal-change disease*)

Bệnh cầu thận tổn thương tối thiểu là nguyên nhân gây hội chứng thận hư thường gặp nhất ở trẻ em. Tuổi thường gặp là 2-6 tuổi.

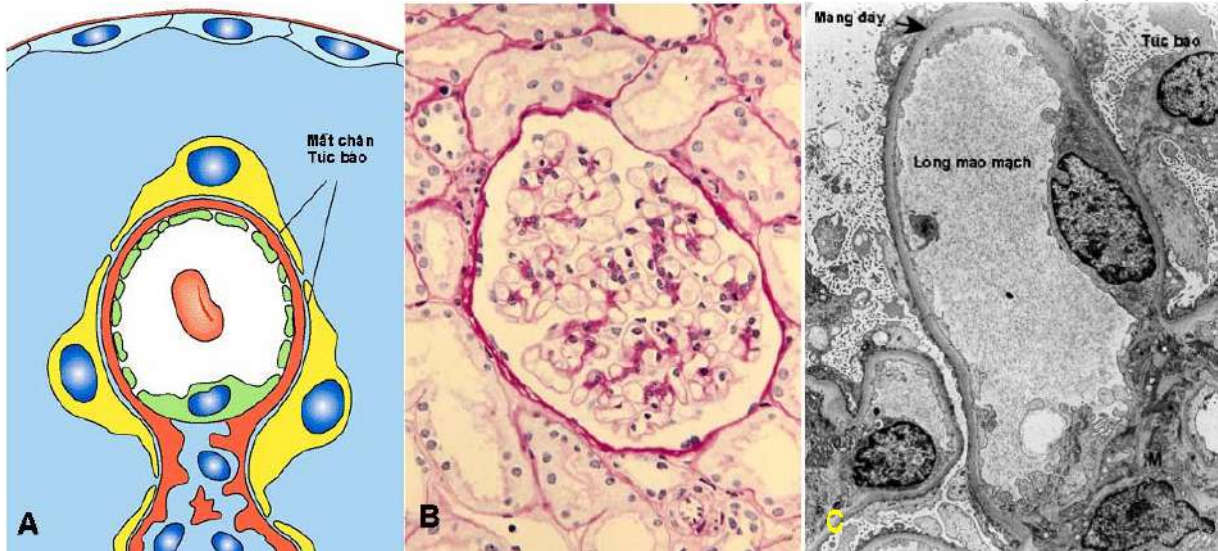
Cơ chế bệnh sinh chưa rõ, có thể do rối loạn chức năng miễn dịch dẫn đến sản xuất cytokine làm hỏng chân của túc bào, kết quả bệnh nhân tiểu ra protein.

Hình thái tổn thương: (Hình 13)

- Dưới kính hiển vi quang học, cầu thận có vẻ bình thường. Tế bào ống lượn gần ứ đọng lipid và protein (do cố tái hấp thu các lipoprotein thoát vào dịch lọc cầu thận).

- Dưới kính hiển vi điện tử, có sự mất chân các túc bào, làm tế bào này như bị áp chặt lên màng đáy. Tổn thương của túc bào có thể hồi phục sau điều trị bằng corticoid.

Liên hệ lâm sàng: Bệnh biểu hiện trên lâm sàng bằng hội chứng thận hư, xảy ra trên trẻ khoẻ mạnh, không kèm cao huyết áp, chức năng thận bình thường. Tiểu đạm có chọn lọc, chủ yếu là albumin. Bệnh ở trẻ em có tiên lượng tốt. Điều trị bằng corticoid, 90% bệnh nhân có đáp ứng. Tuy nhiên 2/3 bệnh nhân bị tiểu đạm tái phát. Khoảng 5% sẽ diễn tiến tới suy thận sau 25 năm. Bệnh ở người lớn có đáp ứng với điều trị bằng corticoid, nhưng tỉ lệ tái phát cao hơn.



Hình 13 : Sơ đồ bệnh cầu thận tổn thương tối thiểu (A); Cấu trúc cầu thận vẫn bình thường, chỉ có túc bào bị mất chân, nhuộm PAS (B); tình trạng mất chân thấy rõ dưới KHVĐT (C)

II. CÁC BỆNH CẦU THẬN THỨ PHÁT

A. Viêm thận trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống

Bệnh lupus đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn, thường xảy ra ở phụ nữ trẻ, bệnh biểu hiện ở nhiều cơ quan trong cơ thể. Các tổn thương thận trong bệnh lupus đỏ hệ thống rất đa dạng, do đó biểu hiện trên lâm sàng cũng rất phong phú.

Cơ chế bệnh sinh: Trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống, các tế bào limphô B hoạt động quá mức, sản xuất ra các kháng thể chống lại ADN, ARN và nucleoprotein. Cầu thận bị tổn thương do lắng đọng các phức hợp miễn dịch lưu thông trong máu hoặc do phản ứng giữa các kháng thể lưu hành trong máu với các kháng nguyên nhân (nuclear antigen) trên màng đáy cầu thận.

Hình thái tổn thương:

Hệ thống phân loại của Tổ chức Y tế thế giới chia các tổn thương cầu thận do lupus thành 5 nhóm:

- Nhóm I - Hình ảnh mô học bình thường: bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, nhưng khảo sát dưới kính hiển vi quang học không thấy tổn thương. Khảo sát bằng kính hiển vi huỳnh quang và kính hiển vi điện tử cũng không phát hiện được tổn thương, trong một số ít trường hợp màng đáy cầu thận chỉ hơi dày hơn bình thường.

- Nhóm II – Tổn thương mô đệm gian mao mạch đơn thuần: khảo sát dưới kính hiển vi quang học không thấy bất thường (nhóm IIa) hoặc chỉ thấy tăng sinh chất nền mô đệm gian mao mạch và tăng sinh tế bào gian mao mạch. Khảo sát bằng kính hiển vi huỳnh quang cho thấy lắng đọng phức hợp miễn dịch ở mô đệm gian mao mạch.

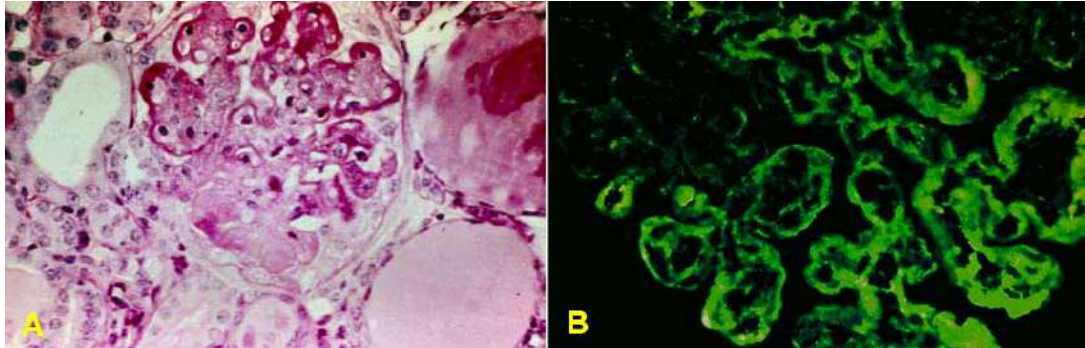
- Nhóm III – Viêm cầu thận từng ổ – cục bộ: tổn thương chỉ xảy ra ở < 50% tổng số cầu thận, mỗi cầu thận cũng chỉ bị tổn thương khoảng 50% diện tích cầu thận. Dưới kính hiển vi quang học có hiện tượng tăng sản tế bào gian mao mạch, tế bào nội mô và tế bào biểu mô. Khảo sát dưới kính hiển vi huỳnh quang cho thấy có lắng đọng các immunoglobulin và bổ thể ở các quai mao mạch ngoại vi và mô đệm gian mao mạch của cầu thận. Khảo sát bằng kính hiển vi điện tử cho thấy có lắng đọng dưới nội mô và trong mô liên kết gian mạch.

- Nhóm IV – Viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa: là tổn thương thận thường gặp nhất ở bệnh nhân bị bệnh lupus đỏ hệ thống. Hình ảnh tổn thương giống như nhóm III, nhưng số cầu thận bị tổn thương vượt quá 50% và tổn thương ở mỗi cầu thận cũng nhiều hơn. (hình 14)

- Nhóm V – Viêm cầu thận màng lan tỏa: hình ảnh mô học giống như trong bệnh viêm cầu thận màng vô căn. Dưới kính hiển vi huỳnh quang có thể thấy lắng đọng đầy đủ IgG, IgA, IgM và C1q.

Viêm thận trong bệnh lupus đỏ hệ thống luôn có viêm mô kẽ thận kèm theo, mức độ viêm tùy thuộc vào mức độ lắng đọng các phức hợp miễn dịch trong mô kẽ.

Tổn thương ở thận có ý nghĩa tiên lượng quan trọng trong bệnh lupus đỏ hệ thống bởi vì 1/3 bệnh nhân lupus đỏ bị chết vì suy thận. Nhóm II và V có diễn tiến lành tính hơn nhóm III và IV.



Hình 14 : Viêm cầu thận do lupus, nhóm IV; Cầu thận viêm tăng sinh lan tỏa, có lắng đọng hyalin ở quai mao mạch (A); Miễn dịch huỳnh quang cho thấy sự lắng đọng dày đặc IgG dưới nội mô, dọc theo màng đáy (B).

B. Bệnh thận do tiểu đường

Tổn thương cầu thận do tiểu đường nằm trong nhóm các tổn thương do bệnh lý vi mạch.

Hai cơ chế liên quan với tổn thương cầu thận ở bệnh nhân tiểu đường là: rối loạn chuyển hoá làm dày màng đáy và tăng kích thước mô đệm gian mao mạch; và rối loạn huyết động làm phì đại các cầu thận.

Hình thái tổn thương:

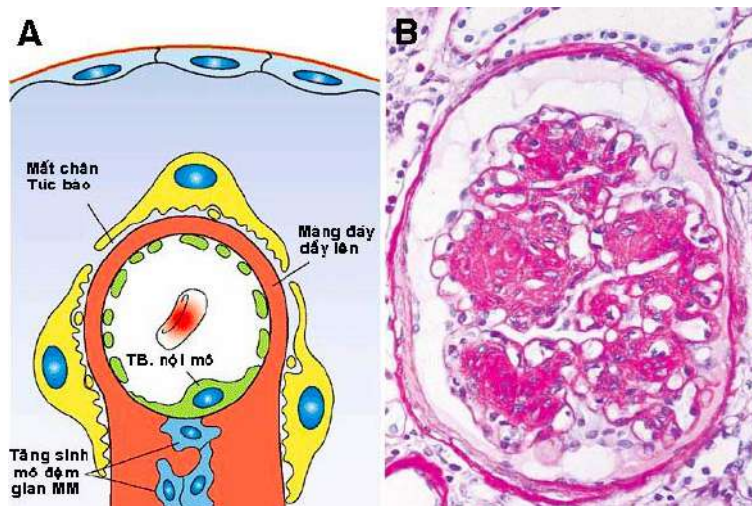
Có 3 hình ảnh tổn thương theo mức độ bệnh nặng dần

- Tổn thương sớm (xuất hiện sau 2 năm bị tiểu đường phụ thuộc insulin): màng đáy mao mạch dày.

- Xơ hoá cầu thận lan tỏa: cầu thận to ra, mô đệm gian mao mạch tăng kích thước và màng đáy dày lên do lắng đọng một chất giống màng đáy PAS (+).

- Xơ hoá cầu thận dạng nốt: một số cầu thận có một hoặc nhiều nốt tròn, đồng nhất, ái toan, PAS (+), nằm ở giữa quai mao mạch. Phần cầu thận còn lại và các cầu thận khác có hình ảnh tổn thương xơ hoá lan tỏa. Xơ hoá dạng nốt là hình ảnh đặc trưng của tổn thương thận do tiểu đường (còn được gọi là nốt Kimmelstiel-Wilson) (hình 15).

Khảo sát bằng kính hiển vi điện tử cho thấy thành mao mạch dày lên do dày màng đáy, mô liên kết gian mạch lắng đọng một chất giống màng đáy. Không có lắng đọng các phức hợp miễn dịch.



Hình 15 : Sơ đồ tổn thương cầu thận trong bệnh tiểu đường (A); xơ hóa cầu thận dạng nốt (nốt Kimmelstiel-Wilson) do tăng sinh mô đệm gian mao mạch và dày màng đáy, nhuộm PAS (B).

Liên hệ lâm sàng: Khởi đầu bệnh nhân chỉ có tiểu đạm nhẹ. Khi đã có tiểu đạm, dù có kiểm soát được đường huyết cũng không thể ngăn chặn được diễn tiến bệnh thành xơ cứng thận. Tiểu đạm thường đi kèm với các biểu hiện bệnh lý vi mạch khác như bệnh võng mạc do tiểu đường. Bệnh diễn tiến đến suy thận trong vòng 6 năm.

BỆNH ỚNG THẬN – MÔ KẾ

I. VIÊM ỚNG THẬN – MÔ KẾ

Viêm xảy ra đầu tiên ở mô kẽ và ống thận, sau đó có thể lan đến cầu thận. Nguyên nhân gây viêm ống thận - mô kẽ có thể là vi khuẩn, thuốc, rối loạn chuyển hoá (hạ kali-máu), tia xạ và phản ứng miễn dịch.

A. Viêm thận - bể thận cấp: (*Acute pyelonephritis*)

Viêm cấp tính tạo mủ ở thận và bể thận do vi khuẩn, hầu như luôn đi kèm với nhiễm khuẩn đường tiểu dưới. Triệu chứng xảy ra đột ngột, bệnh nhân thấy đau vùng thắt lưng, sốt, ớn lạnh, xét nghiệm nước tiểu tìm thấy mủ và vi khuẩn, có thể kèm theo các triệu chứng kích thích bàng quang - niệu đạo như tiểu khó, tiểu lắt nhắt, tiểu gắt. Bệnh thường có diễn tiến tự giới hạn; trừ trường hợp bệnh nhân có các yếu tố thuận lợi (như tắc nghẽn đường tiểu, trào ngược bàng quang - niệu quản, có thai, đặt ống thông hoặc ống soi đường niệu) làm bệnh dễ tái phát hoặc trở nên mãn tính.

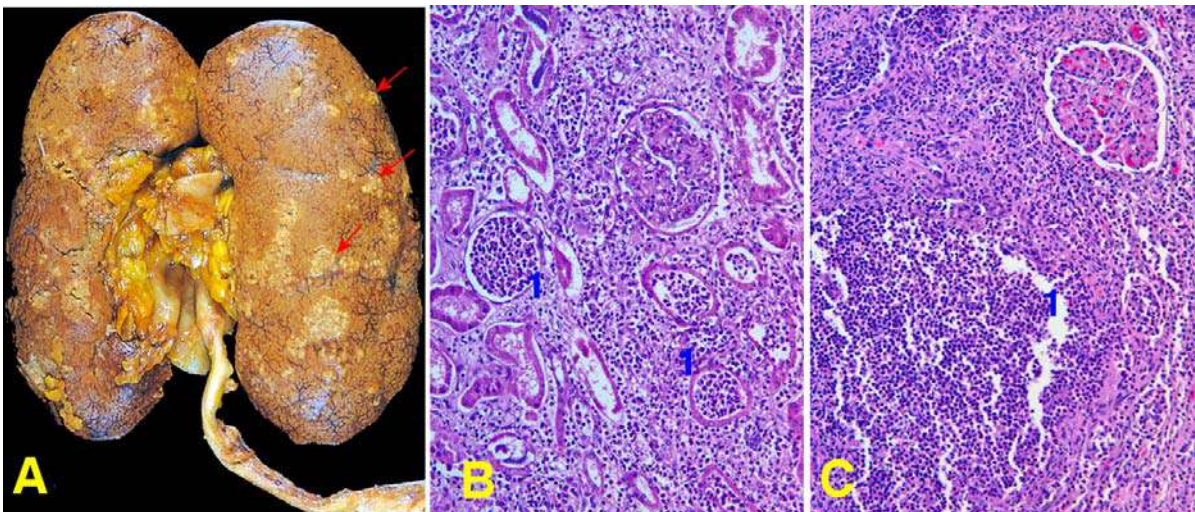
Nguyên nhân gây bệnh chủ yếu là các trực khuẩn gram âm đường ruột, thường gặp nhất là *Escherichia coli*. Các vi khuẩn khác như *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* và *Pseudomonas* hay gây nhiễm khuẩn ngược dòng, nhất là ở những bệnh nhân được soi bàng quang hoặc có đặt ống thông niệu đạo.

Vi khuẩn đến thận bằng:

- Đường máu: thường thứ phát sau nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn
- Nhiễm khuẩn ngược dòng: thường gặp nhất, nữ dễ mắc bệnh hơn nam do niệu đạo ngắn.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Bề mặt thận nổi lên nhiều ổ áp xe nhỏ, nằm rải rác hoặc khu trú tại một vùng của thận, có thể hoà nhập với nhau tạo thành một ổ mủ duy nhất. Tổn thương có thể thấy ở 1 hoặc cả 2 thận (hình 16).



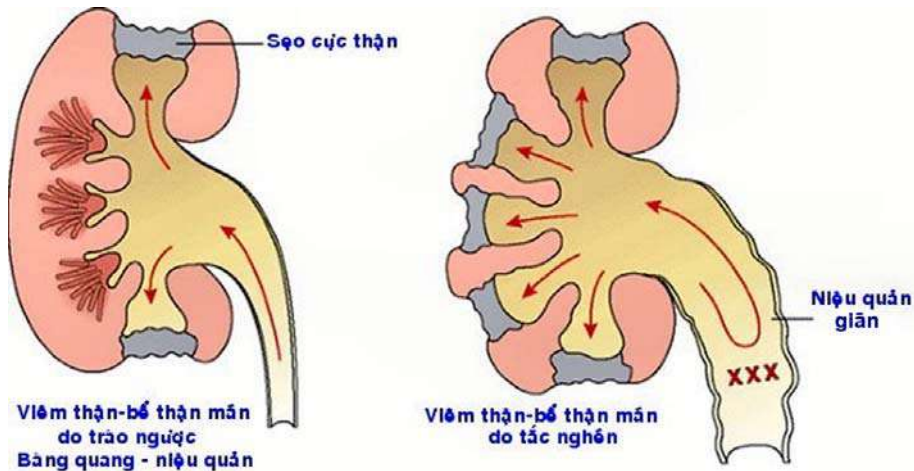
Hình 16: Viêm thận-bể thận cấp, bề mặt thận nổi nhiều ổ áp xe nhỏ (mũi tên) (A); Mô kẽ và ống thận (1) thấm nhập BCDNTT trong khi cầu thận vẫn bình thường (B), có chỗ tạo áp xe (1) (C).

- **Vi thể:** hình ảnh viêm cấp tính hoại tử sinh mủ và hình thành ổ áp xe ở một hoặc hai

nhú thận. Ở giai đoạn sớm, nhiễm khuẩn còn giới hạn ở mô kẽ, sau đó mới lan vào ống thận. Trong ống góp, các bạch cầu đa nhân trung tính tạo nên những trụ bạch cầu đặc trưng, có thể tìm thấy khi làm xét nghiệm nước tiểu. Cầu thận và mạch máu thận còn bình thường không bị tổn thương. Trường hợp nặng, nhú thận có thể bị hoại tử.

B. Viêm thận - bể thận mãn: (Chronic pyelonephritis)

Là tình trạng viêm kinh niên mô kẽ gây hoá sẹo nhu mô thận làm biến dạng hệ thống đài - bể thận. Bệnh thường diễn tiến dần đến suy thận mãn một cách âm thầm. Phân biệt hai loại: (Hình 17)



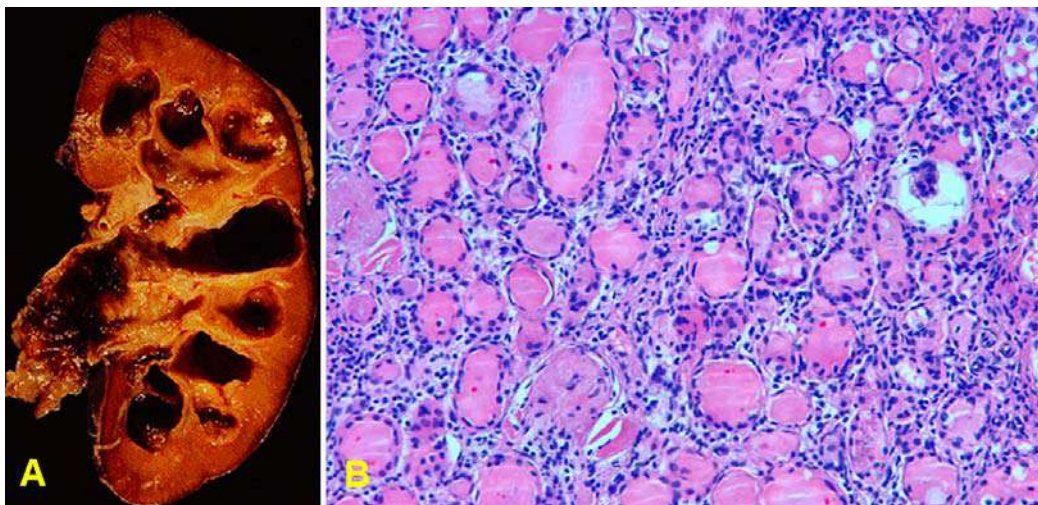
Hình 17: Sơ đồ phân biệt hình ảnh tổn thương của 2 loại viêm thận- bể thận mãn

- Viêm thận – bể thận mãn do tắc nghẽn:

Tắc nghẽn đường tiểu tạo điều kiện thuận lợi cho nhiễm khuẩn tái phát nhiều lần, gây xơ hoá và viêm thận – bể thận mãn. Viêm thận - bể thận mãn có thể chỉ xảy ra ở một bên thận trong trường hợp tắc nghẽn do sỏi, hoặc chít hẹp bất thường một niệu quản; hoặc ở cả hai thận trong trường hợp có dị tật bẩm sinh ở niệu đạo (van niệu đạo sau,...). Tắc nghẽn làm tăng áp lực ngược dòng, làm giãn tất cả các đài thận, bể thận. Nhu mô thận vùng tuỷ và vỏ bị nhiễm khuẩn tái đi tái lại, làm nhú thận bị huỷ và hoá sẹo vỏ thận bên trên.

- Viêm thận – bể thận không do tắc nghẽn:

Đại đa số các trường hợp là do trào ngược bàng quang – niệu quản, xảy ra ở một bên hoặc cả hai bên thận. Áp lực do trào ngược tác động chủ yếu lên các đài thận ở vùng cực, do đó thận chỉ bị hoá sẹo ở các cực trên và dưới.



Hình 18 : Viêm thận- bể thận mãn do tắc nghẽn, các đài thận giãn, teo nhú thận (A); Mô kẽ thấm nhập tế bào viêm mãn, ống thận giãn chứa trụ hyalin (B)

Hình thái tổn thương: (Hình 18)

- **Đại thể:** Thận bị xơ hoá, vỏ thận mỏng, trên bề mặt thận có những sẹo lõm rải rác khắp thận đối với loại viêm thận-bể thận do tắc nghẽn, hoặc khu trú tại cực thận đối với loại thứ hai.

- **Vi thể:** Cả 2 loại có hình ảnh vi thể giống nhau: mô kẽ thấm nhập limphô bào, tương bào và bị xơ hoá. Ống thận giãn có thể chứa các trụ hyalin; cầu thận có thể hoàn toàn không bị ảnh hưởng hoặc có xơ hoá quanh cầu thận. Thành mạch máu bị xơ hoá hoặc hyalin hoá. Một số trường hợp cầu thận bị xơ hoá từng ổ thứ phát.

C. Viêm thận – mô kẽ do thuốc

Một số thuốc kháng sinh và giảm đau có thể gây viêm thận.

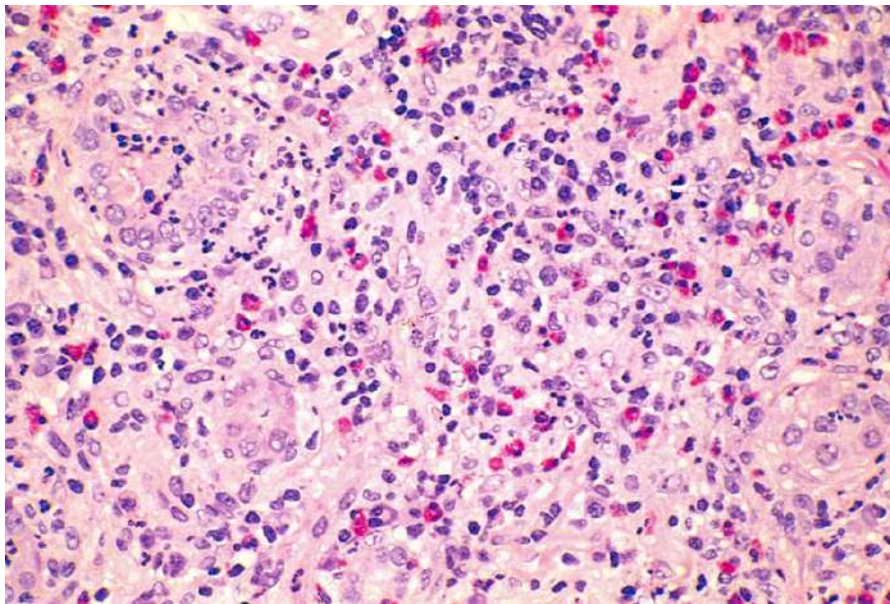
Phân biệt hai loại:

1. Viêm thận - mô kẽ cấp tính do thuốc:

Cơ chế bệnh sinh: thuốc tác động như một hapten, kích thích đáp ứng miễn dịch dịch thể sản xuất ra các IgE (quá mẫn tít I) và miễn dịch qua trung gian tế bào (quá mẫn tít IV) chống lại tế bào ống thận và màng đáy tế bào ống thận.

Các triệu chứng xuất hiện khoảng 2 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc gồm sốt, nổi mẩn trên da, urê máu tăng; trong nước tiểu có hồng cầu, bạch cầu, trụ bạch cầu. Đa số bệnh nhân hồi phục hoàn toàn sau khi ngưng thuốc.

Hình thái tổn thương: mô kẽ phù nề, thấm nhập tế bào đơn nhân, chủ yếu là limphô bào và đại thực bào; cũng có thể thấy nhiều bạch cầu đa nhân ái toan và bạch cầu đa nhân trung tính. Đối với 1 số loại thuốc như Methicilline và thiazide, có thể thấy phản ứng viêm hạt với u hạt và đại bào trong mô kẽ. Các cầu thận vẫn bình thường (hình 19).



Hình 19 : Viêm thận - mô kẽ cấp tính do thuốc, mô kẽ phù nề thấm nhập tế bào đơn nhân, bạch cầu ái toan

2. Bệnh thận do thuốc giảm đau:

Thường gặp ở phụ nữ đã sử dụng nhiều năm các thuốc giảm đau như phenacetin, aspirin, acetaminophen, caffeine, codein,...

Cơ chế bệnh sinh: Nhú thận bị hoại tử do thuốc trực tiếp làm tổn thương tế bào; hoặc gián tiếp do thuốc ức chế tác dụng giãn mạch của prostaglandin, gây ra thiếu máu nhú thận.

Bệnh nhân đến vì suy thận mãn, cao huyết áp, thiếu máu. Nếu ngưng thuốc, chức năng thận có thể cải thiện.

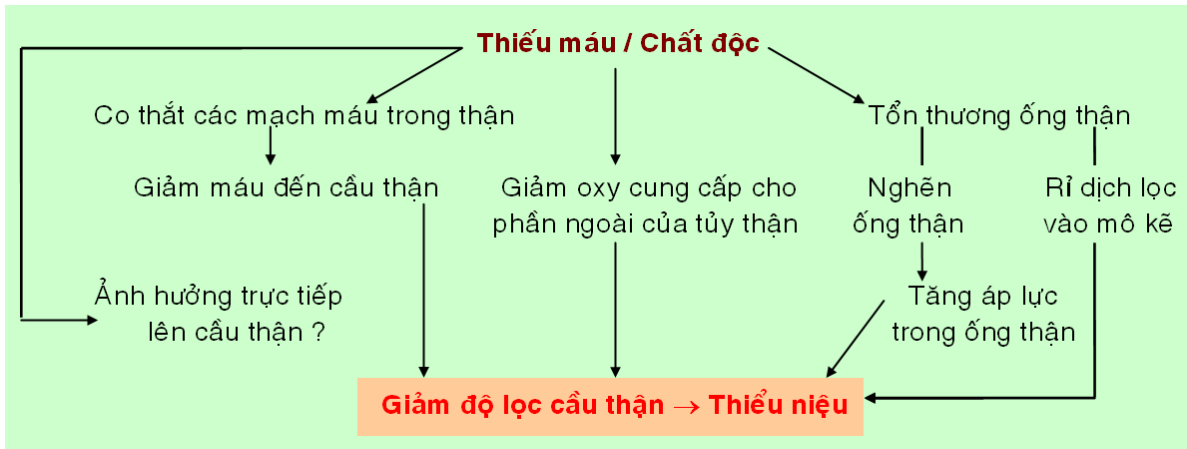
Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Nhú thận hoại tử có màu vàng nâu, nhẵn nhúm, tróc ra và rơi vào bể thận.

- **Vi thể:** Nhú thận hoại tử đông, rải rác có các ổ calci hoá nghịch dưỡng; mô kẽ viêm, xơ hoá; có hình ảnh dày màng đáy ở các mạch máu nhỏ.

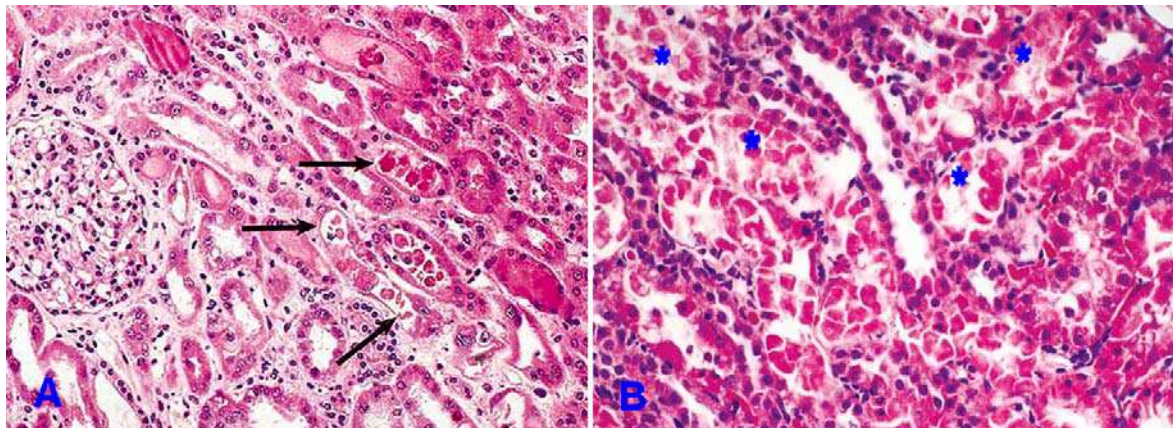
II. HOẠI TỬ ỚNG THẬN CẤP (*Acute tubular necrosis*)

Hoại tử ống thận cấp là nguyên nhân gây suy thận cấp thường gặp nhất. Hoại tử ống thận cấp có thể do thiếu máu hoặc do độc chất. Hoại tử ống thận cấp gây suy thận cấp theo các cơ chế sau:



Diễn tiến lâm sàng gồm 3 giai đoạn:

- Giai đoạn khởi phát: kéo dài khoảng 36 giờ, lượng nước tiểu giảm nhẹ và urê máu tăng.
- Giai đoạn duy trì: trong giai đoạn này, tế bào ống thận bị tổn thương, bong tróc gây nghẽn ống thận, lượng nước tiểu giảm xuống chỉ còn 50-400 ml/ngày, thiếu niệu kéo dài trong vài ngày có khi tới 3 tuần, bệnh nhân có thể tử vong trong giai đoạn này nếu không được điều trị hỗ trợ hoặc thẩm phân kịp thời.
- Giai đoạn hồi phục: lượng nước tiểu tăng do mất khả năng cô đặc nước tiểu, có thể đạt tới 3 lít/ngày, kéo dài trong vòng vài ngày, chức năng ống thận vẫn chưa hồi phục, do đó, trong giai đoạn này bệnh nhân dễ bị mất cân bằng điện giải, dễ nhiễm khuẩn nặng và có thể tử vong. Sau giai đoạn hồi phục, lượng nước tiểu về bình thường nhưng nhiều tháng sau chức năng ống thận mới hồi phục hoàn toàn.



Hình 20: Hoại tử ống thận cấp do thiếu máu: Rải rác từng tế bào ống thận riêng lẻ bị hoại tử bong ra (mũi tên), để lộ màng đáy (A); Hoại tử ống thận cấp do độc chất, hoại tử lan toả ống thận gần (*) (B)

A. Hoại tử ống thận cấp do thiếu máu: (*Ischemic acute tubular necrosis*)

Bệnh nhân bị sốc do chấn thương, bỏng, nhiễm khuẩn, huyết áp tụt làm giảm tưới máu vùng quanh ống thận.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Thận sưng to, vùng vỏ nhợt nhạt, vùng tủy sùng huyết.
- **Vi thể:** Cầu thận và mạch máu không bị tổn thương. Ống thận gần giãn rộng, lớp biểu mô bị ép dẹt, mất bờ bàn chải. Rải rác từng tế bào riêng lẻ trên thành ống thận gần bị hoại tử,

rơi vào lòng ống, để lộ lớp màng đáy bên dưới. Lòng ống thận xa và ống góp có các trụ niệu ái toan (cấu tạo chủ yếu bởi protein Tamm-Horsfall, là 1 glycoprotein bình thường vẫn được chế tiết bởi các tế bào của ngành lên của quai Henle và ống thận xa). Mô kẽ xung quanh phù và thấm nhập một ít tế bào viêm đơn nhân (Hình 20A).

B. Hoại tử ống thận cấp do độc chất: (*Toxic acute tubular necrosis*)

Các độc chất có thể gây hoại tử ống thận cấp gồm nhiều loại: Kim loại nặng như chì, thủy ngân, thạch tín (arsenic), vàng, chrome, bismuth và uranium; dung môi hữu cơ như tetrachlorur carbon, chloroform, dioxan, ethylene glycol; thuốc kháng sinh họ aminoglycoside (như gentamycin, kanamycin; thuốc cản quang; ...

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** Thận sưng to, có màu đỏ.

- **Vi thể:** Hoại tử tế bào ống thận lan toả hơn so với hoại tử do thiếu máu, chủ yếu là ở các ống thận gần vì đây là phần ống nhạy cảm hơn cả với độc chất; ống thận xa và ống thu thập ít bị ảnh hưởng, mô kẽ thấm nhập một ít tế bào viêm (hình 20B).

BỆNH LÝ MẠCH MÁU THẬN

I. NHỒI MÁU THẬN

Nguyên nhân: tắc nghẽn các nhánh chính của động mạch thận do huyết khối từ buồng tim (nhồi máu cơ tim, rung nhĩ kéo dài), từ van tim (viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn), do tróc mảng xơ vữa từ động mạch chủ.

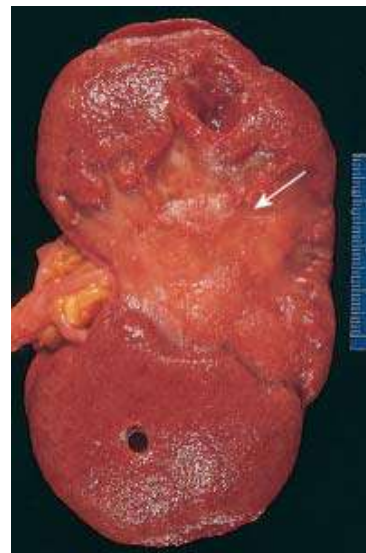
Lâm sàng: Đau lưng hoặc đau bụng dữ dội kèm tiểu máu.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** ổ nhồi máu trắng hình tam giác, có đáy tựa trên bề mặt vỏ bao thận. (Hình 21)

- **Vi thể:** vùng hoại tử đông ở giữa, xung quanh là một viền xuất huyết.

Ổ nhồi máu khi lạnh sẽ để lại một sẹo lõm ở vỏ thận.



Hình 21: Sẹo lõm trắng do nhồi máu thận

II. XƠ CỨNG THẬN LÀNH TÍNH (*Benign nephrosclerosis*)

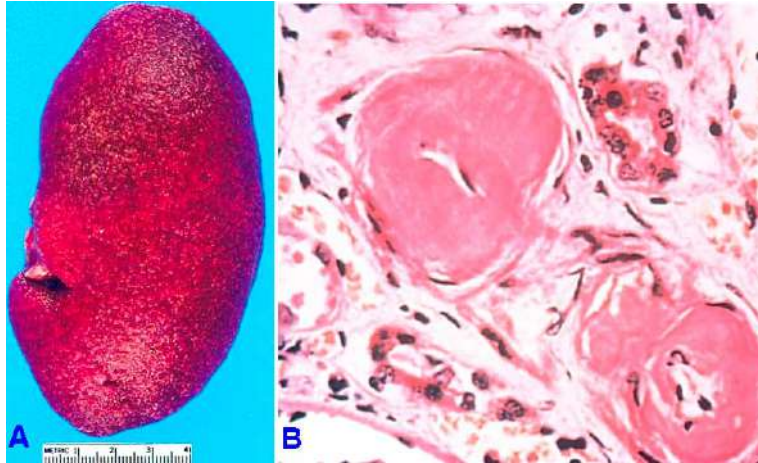
Xơ cứng thận lành tính là thuật ngữ dùng để chỉ các tổn thương thận do cao huyết áp. Tổn thương ở thận là hậu quả của tình trạng thận thiếu máu lâu dài.

Hình thái tổn thương: (Hình 22)

- **Đại thể:** Thận hai bên giảm kích thước, bề mặt có nhiều hạt mịn giống hình ảnh da sần. Vỏ thận mỏng.

- **Vi thể:** Khởi đầu thành các tiểu động mạch bị lắng đọng chất hyalin, dày lên gây hẹp lòng mạch làm thiếu máu nuôi nhu mô thận. Giai đoạn sau, các búi mạch cầu thận cũng bị tắc nghẽn do lắng đọng chất hyalin. Thiếu máu nuôi thận làm các ống thận bị teo, mô kẽ bị xơ hoá và ngấm một ít tế bào viêm.

Diễn tiến: tổn thương xơ cứng cầu thận lành tính hiếm khi dẫn đến suy thận. Tuy nhiên chức năng thận cũng có thể bị ảnh hưởng: giảm khả năng cô đặc nước tiểu, hoặc giảm độ lọc cầu thận, tiểu đạm ở mức độ nhẹ. Bệnh nhân thường tử vong vì các biến chứng tim hoặc tai biến mạch máu não do cao huyết áp, hơn là do các biến chứng tại thận.



Hình 22: Thận teo, bề mặt có hạt mịn (A); hẹp lòng tiểu động mạch thận do lắng đọng hyalin (B)

III. XƠ CỨNG THẬN ÁC TÍNH (*Malignant nephrosclerosis*)

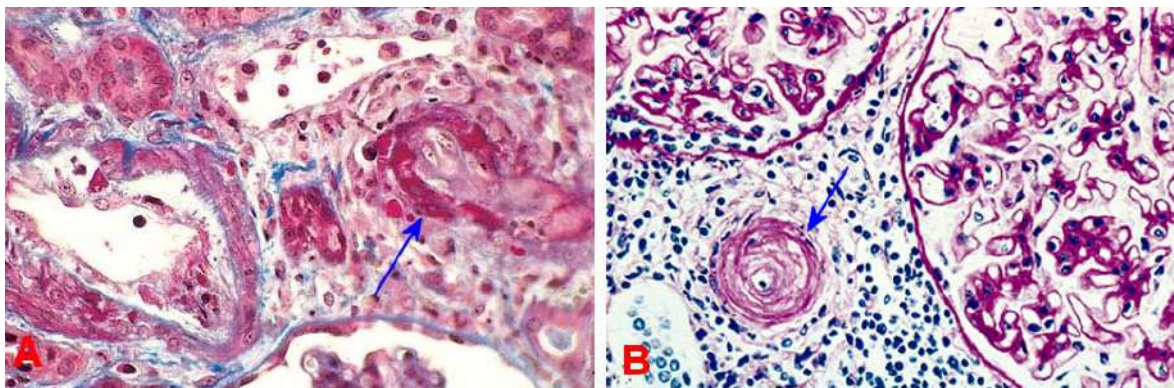
Xơ cứng thận ác tính là thuật ngữ dùng để chỉ các tổn thương thận ở bệnh nhân cao huyết áp ác tính. Cao huyết áp ác tính là tình trạng huyết áp tâm trương tăng trên 120mmHg, phù gai thị, tăng áp não, suy thận. Cao huyết áp ác tính gặp ở 5% các trường hợp cao huyết áp hoặc xảy ra đột ngột trên bệnh nhân chưa hề bị cao huyết áp trước đó.

Hình thái tổn thương: (Hình 23)

- **Đại thể:** kích thước thận thay đổi ít, có thể vẫn bình thường hoặc chỉ hơi nhỏ đi, tùy theo thời gian bị cao huyết áp trước đó. Bề mặt vỏ thận có các chấm xuất huyết lốm đốm đỏ.

- **Vi thể:** các tiểu động mạch bị lắng đọng chất dạng fibrin và thấm nhập tế bào viêm cấp tính, gây hoại tử thành mạch (viêm tiểu động mạch hoại tử). Các tiểu động mạch lớn hơn có hình ảnh xơ hoá tiểu động mạch tăng sản giống như củ hành. Có thể có huyết khối trong lòng cầu thận hoặc trong các tiểu động mạch bị hoại tử.

Liên hệ lâm sàng: Bệnh nhân thấy nhức đầu, hoa mắt, buồn nôn và nôn, nhìn mờ, có ám điểm trước mắt, tiểu máu và tiểu đạm, có thể tử vong do urê máu tăng, xuất huyết não hoặc suy tim.



Hình 23: Viêm tiểu động mạch hoại tử, có lắng đọng chất dạng fibrin và thấm nhập tế bào viêm (A), xơ hoá tiểu động mạch tăng sản, giống củ hành (B)

IV. HẸP ĐỘNG MẠCH THẬN MỘT BÊN

Là nguyên nhân của 2-5% các trường hợp cao huyết áp.

70% trường hợp hẹp động mạch thận một bên là do có mảng xơ vữa gây hẹp lòng mạch, xuất độ bệnh ở giới nam cao gấp đôi giới nữ, bệnh nhân lớn tuổi (tuổi trung bình là 55 tuổi). Một số trường hợp do các lớp áo thành mạch (áo trong, áo giữa, áo ngoài) bị xơ hoá dày lên làm hẹp lòng mạch (còn gọi là nghịch sản xơ cơ), bệnh xảy ra ở giới nữ nhiều hơn giới nam, tuổi mắc bệnh cũng trẻ hơn (trung bình là 35 tuổi).

U THẬN

I. U LÀNH

U lành của thận có kích thước nhỏ, nên thường chỉ được phát hiện khi làm tử thi hoặc khi phải mổ cắt thận vì một lý do khác.

Các u lành thường gặp:

A. U tuyến nhú thận (*Renal papillary adenoma*): tương đối hay gặp khi làm tử thi. U có kích thước nhỏ, thường dưới 2cm, nằm ở vùng vỏ thận. Hình ảnh vi thể của u cũng giống như của carcinôm tế bào ống thận dạng nhú nên để phân biệt giữa lành và ác thường chỉ dựa trên kích thước. U có kích thước nhỏ hơn 3 cm được xem là lành.

B. U mỡ - cơ trơn - mạch máu (*Angiomyolipoma*): trong đa số các trường hợp, u không gây triệu chứng lâm sàng, trừ phi u bị xuất huyết có thể gây đau. U nằm trong nhu mô thận, màu vàng. Cấu tạo vi thể của u gồm mô mỡ, mô cơ trơn và các mạch máu có thành dày. U có mối liên hệ với bệnh xơ hoá củ (tuberous sclerosis), là một bệnh di truyền, bệnh nhân có nhiều khối hamartôm hoặc các khối u ở thận, não, tim, da và các cơ quan khác.

II. U ÁC

A. Carcinôm tế bào ống thận: (*Renal cell carcinoma*)

Chiếm 80-90% các u ác của thận và 2% các ung thư ở người lớn. Xuất độ bệnh ở giới nam cao gấp đôi giới nữ. Tuổi mắc bệnh trung bình là 60 tuổi.

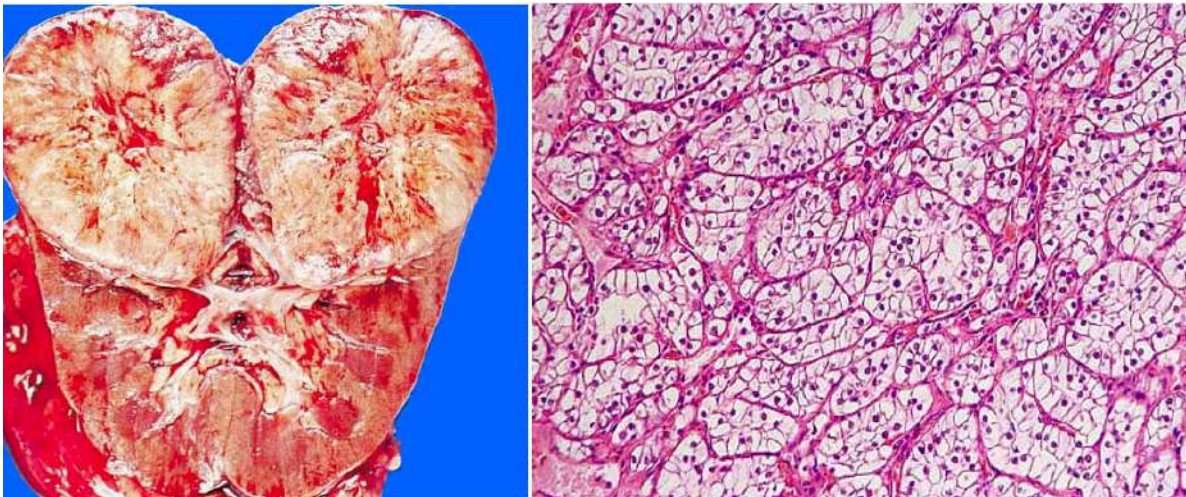
Các yếu tố nguy cơ: Hút thuốc lá, béo phì ở phụ nữ, cao huyết áp, tiếp xúc với asbestos, dầu mỡ, kim loại nặng.

Liên hệ lâm sàng: Tam chứng đặc trưng của bệnh là tiểu máu, đau âm ỉ vùng thắt lưng và khối u bụng. Trên 50% bệnh nhân có triệu chứng tiểu máu. Tiểu máu vi thể liên tục, thỉnh thoảng có những đợt tiểu máu đại thể thoáng qua. Khi u đủ lớn, có thể gây đau và sờ thấy được ở vùng thắt lưng. U sản xuất ra erythropoietin gây chứng đa hồng cầu. Tiên lượng bệnh phụ thuộc vào mức độ lan tràn và tình trạng xâm nhập mạch máu của u. 50% bệnh nhân sống thêm 10 năm nếu u chỉ khu trú ở thận, tỉ lệ này giảm xuống còn một nửa nếu u đã lan tràn ra khỏi thận.

Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** u có kích thước 3-15 cm, xuất phát từ vỏ thận. U tròn, giới hạn rõ, mặt cắt màu vàng, trung tâm có vùng xuất huyết, hoại tử đông, tạo nang.

- **Vi thể:** tế bào u sắp xếp thành các cấu trúc bè, dây, nhú, hoặc thành ống. Tế bào hình vuông, giới hạn tế bào rõ, bào tương giàu glycogen và lipid. Tùy theo lượng lipid và glycogen, tế bào sẽ có bào tương sáng (tế bào sáng) hoặc có hạt (tế bào hạt). Mô đệm rất ít nhưng giàu mạch máu. U có thể xâm lấn ra khỏi vỏ bao thận, di căn hạch, di căn xa đến phổi và xương (Hình 24).



Hình 24 : Đại thể và vi thể của carcinôm tế bào thận loại tế bào sáng

B. U Wilms (*U nguyên bào thận – Nephroblastoma*)

U Wilms là u ác thường gặp ở trẻ em dưới 10 tuổi. 99% các trường hợp bệnh xuất hiện lẻ tẻ, không có tính gia đình. Chỉ một số ít trường hợp được xác định là có tính di truyền theo kiểu gen trội - nhiễm sắc thể thường (có liên quan đến đột biến mất đoạn nhiễm sắc thể 11).

Liên hệ lâm sàng: trẻ có khối u to ở bụng, đôi khi kèm theo triệu chứng đau bụng, tắc ruột, tiểu máu, cao huyết áp. U phát triển nhanh, nhiều trường hợp đã có di căn phổi vào thời điểm chẩn đoán. Điều trị phối hợp xạ, hoá và phẫu có thể cải thiện tiên lượng bệnh. Trẻ nhỏ hơn 2 tuổi có tiên lượng tốt hơn.

Hình thái tổn thương: (Hình 25)

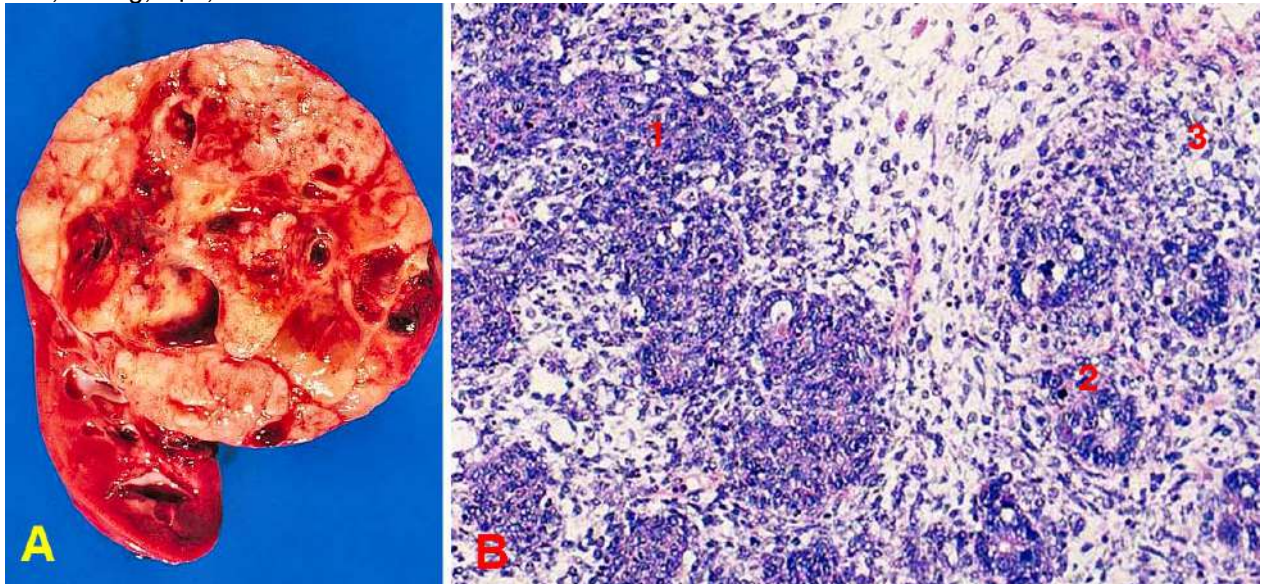
- **Đại thể:** u có kích thước lớn, còn giới hạn bởi một viên mỏng vỏ thận và vỏ bao thận, hoặc đã xâm lấn quá vỏ bao thận. Mặt cắt phẳng, màu nâu nhạt hoặc trắng xám.

- **Vi thể:** u cấu tạo bởi 3 thành phần:

+ Mô mầm trung thận: gồm những tế bào có kích thước nhỏ, hình bầu dục, bào tương ít, sắp xếp thành ổ hay thành bè.

+ Biểu mô chưa trưởng thành: gồm các tế bào sắp xếp thành các cấu trúc ống nhỏ, đôi khi tạo thành các cấu trúc giống như cầu thận.

+ Mô đệm chưa trưởng thành: nằm xen lẫn với các thành phần trên, gồm các tế bào hình thoi không biệt hoá, đôi khi các tế bào này có thể biệt hoá thành nguyên bào sợi, tế bào cơ vân, xương, sụn, mỡ.



Hình 25 : U Wilms kích thước lớn, mặt cắt nâu nhạt (A); vi thể gồm 3 thành phần: mô mầm trung thận (1), ống tuyến chưa trưởng thành (2) và mô đệm non (3) (B).

C. Carcinôm tế bào niệu mạc (tế bào chuyển tiếp) của bể thận (*Transitional cell carcinoma*):

Carcinôm tế bào chuyển tiếp của bể thận ít gặp, chiếm 5-10% các u thận.

Nguyên nhân: carcinôm tế bào chuyển tiếp có mối liên hệ với tình trạng lạm dụng thuốc giảm đau, tiếp xúc với thuốc nhuộm aniline, cao su, nhựa,...

Khối u phát triển tạo nhú trong hệ thống đài bể thận, gây triệu chứng tiểu máu và tắc nghẽn đường niệu. Về vi thể: các lớp tế bào chuyển tiếp tân sản nhiều lớp, tạo nhú, nhân tế bào tăng sắc, có thể dị dạng.

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- Hình ảnh “viền đôi” ở màng đáy cầu thận khi nhuộm bạc gặp trong :
A/ Viêm cầu thận sang thương tối thiểu B/ Viêm cầu thận IgA
C/ Viêm cầu thận màng D/ Viêm cầu thận liềm
E/ Viêm cầu thận màng – tăng sinh
- Hình ảnh tổn thương trong viêm cầu thận tiến triển nhanh là :
A/ Tăng sinh B/ Màng C/ Tăng sinh-màng
D/ Liềm tế bào E/ Hoá xơ
- Một bệnh nhân nữ 28 tuổi bị viêm họng do liên cầu khuẩn, điều trị bằng ampicillin trong 7 ngày thì hết sốt và đau họng; nhưng sau 2 tuần lại thấy sốt trở lại, da nổi mẩn đỏ và ngứa, nước tiểu có protein, hồng cầu và bạch cầu ái toan. Nhiều khả năng nhất bệnh nhân đang bị biến chứng:
A/ Viêm cầu thận hậu nhiễm trùng B/ Viêm thận-bể thận cấp
C/ Hoại tử ống thận cấp D/ Viêm thận-mô kẽ cấp tính do thuốc
E/ Viêm cầu thận màng
- Một bé trai 3 tuổi từ 3 tuần nay thấy mệt mỏi, phù toàn thân và không kèm sốt, không cao huyết áp. Xét nghiệm urê máu bình thường, nước tiểu không có hồng cầu nhưng chứa nhiều đạm, chủ yếu là albumin. Loại tổn thương thận có nhiều khả năng nhất đang xảy ra cho trẻ này là:
A/ Viêm cầu thận tăng sinh tế bào gian mao mạch
B/ Viêm cầu thận tổn thương tối thiểu
C/ Viêm cầu thận mãn
D/ Xơ hoá cầu thận từng ổ-cục bộ
E/ Bệnh cầu thận màng
- Sang thương Kimmelsteil-Wilson là tổn thương đặc trưng của :
A/ Xơ hoá cầu thận từng ổ - cục bộ B/ Viêm cầu thận do lupus
C/ Bệnh thận do tiểu đường D/ Viêm thận do lupus đỏ hệ thống
E/ Viêm cầu thận mãn
- “Tổn thương viêm tiểu động mạch hoại tử và xơ hoá tiểu động mạch tăng sản như củ hành” gặp trong bệnh thận nào sau đây :
A/ Viêm thận do lupus B/ Bệnh thận do tiểu đường
C/ Xơ cứng thận lành tính D/ Xơ cứng thận ác tính
E/ Nghịch sản xơ cơ động mạch thận
- U Wilms (u nguyên bào thận)
A/ Là u lành B/ Thường gặp ở người lớn
C/ Đa số trường hợp là do tiếp xúc anilin D/ Điều trị chỉ cần phẫu thuật cắt u
E/ U gồm 3 thành phần : Mô mầm trung thận, biểu mô chưa trưởng thành và mô đệm chưa trưởng thành
- Carcinôm tế bào ống thận:
A/ Là loại ung thư thận thường gặp nhất ở người lớn
B/ Gây ra tam chứng đặc trưng: đau vùng thắt lưng, có khối u bụng và tiểu đạm
C/ Tế bào u có bào tương sáng, hoặc có hạt, xếp thành cấu trúc giống cầu thận
D/ Chỉ A và B đúng
E/ Chỉ A và C đúng

BỆNH LÝ HẠCH LIMPÔ

Mục tiêu:

1. Mô tả và phân tích 3 loại viêm hạch.
2. Mô tả và phân tích 4 loại hạch tăng sản phản ứng.
3. Định nghĩa bệnh Hodgkin của hạch. Mô tả các tít mô học của bệnh Hodgkin.
4. Định nghĩa limphôm không Hodgkin của hạch. Nêu bảng phân loại W.F. của các limphôm không Hodgkin. Nêu các đặc điểm giúp phân biệt limphôm không Hodgkin và hạch tăng sản phản ứng.
5. Mô tả các đặc điểm của ung thư di căn đến hạch.

I. CẤU TRÚC HẠCH LIMPÔ

A. HỆ LIMPÔ:

- Các cơ quan limphô trung ương gồm tủy xương và tuyến ức, là nơi tạo ra các tế bào limphô B và limphô T trưởng thành từ các tế bào nguồn của tủy xương. Các tế bào limphô B và T này mang các kháng nguyên bề mặt đặc hiệu cho mỗi dòng, có khả năng tạo đáp ứng miễn dịch khi tiếp xúc với kháng nguyên ở các cơ quan limphô ngoại vi.

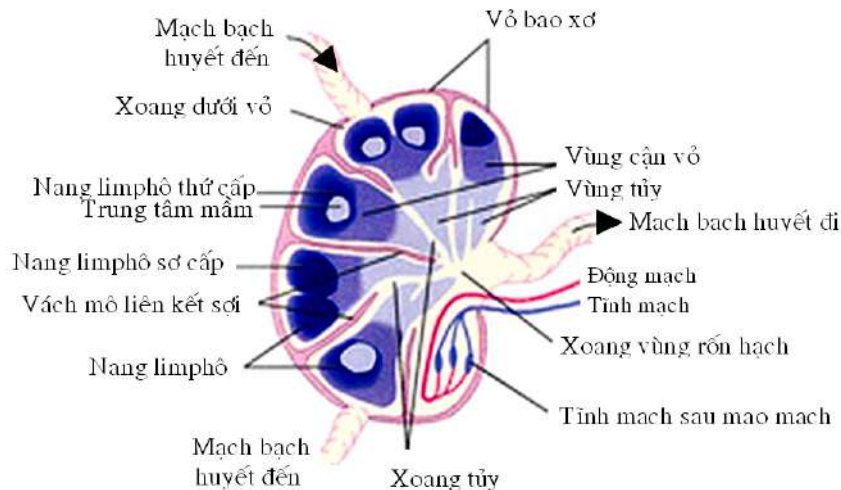
Các cơ quan limphô ngoại vi gồm lách, hạch limphô và mô limphô niêm mạc (MALT – Mucosa-associated lymphoid tissue), là nơi hoạt hoá, chuyển dạng và tăng sản của các tế bào B và T, tạo ra các tế bào thực hiện (effector cells) và tế bào nhớ (memory cells) tham gia vào các đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại sự xâm nhập của kháng nguyên lạ.

B. CẤU TRÚC HẠCH LIMPÔ

- Hạch limphô nằm dọc trên đường đi của các mạch bạch huyết. Hạch có hình bầu dục, đường kính dọc từ 2 mm đến 20 mm, trung bình là 15 mm. Hạch thường tập trung lại thành từng nhóm, nhận dòng bạch huyết dẫn lưu về từ một vùng cơ thể.

- Bao quanh hạch là lớp vỏ bao sợi. Từ mặt trong vỏ bao tách ra các vách mô liên kết sợi, phân nhánh đi sâu vào trong nhu mô hạch.

- Nhu mô hạch có thể được chia làm 3 vùng: vùng vỏ, vùng cận vỏ và vùng tủy (Hình 1)



Hình 1: Sơ đồ cấu trúc hạch lymphô.

(1) **Vùng vỏ:** chứa các nang lymphô gồm những nang lymphô sơ cấp và những nang lymphô thứ cấp. Đây là vùng phân bố của các limphô bào B.

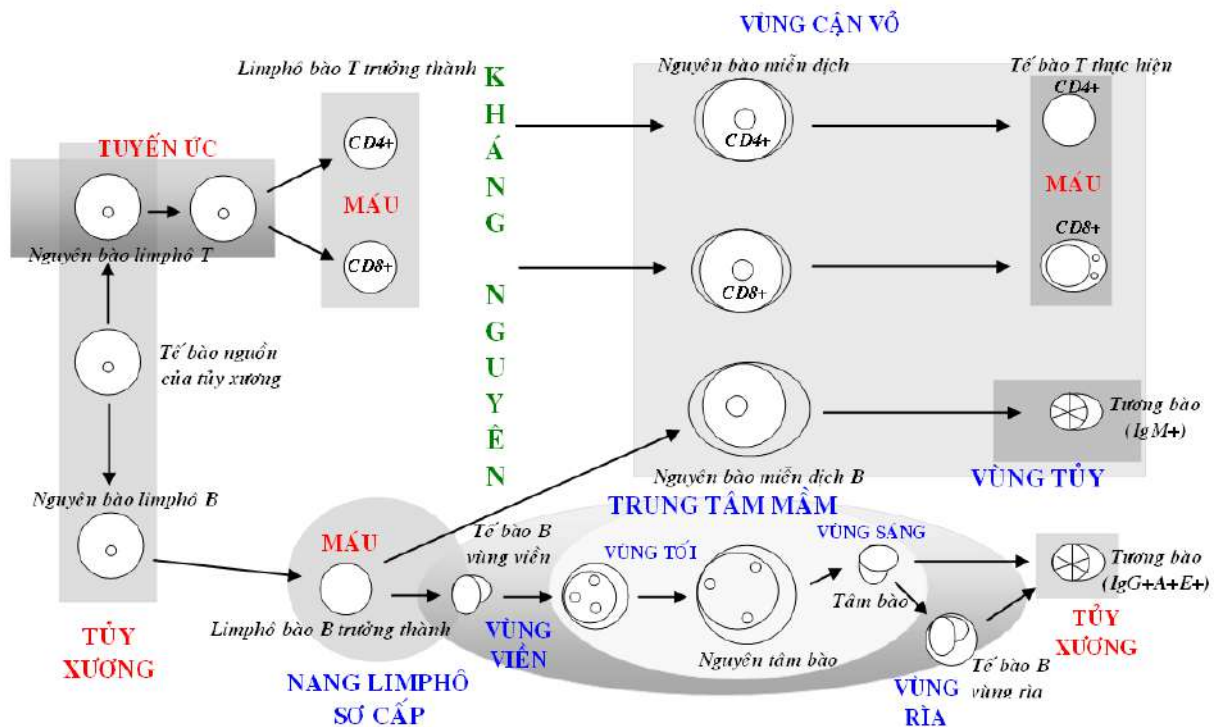
* Nang lymphô sơ cấp được tạo thành từ những limphô bào B trưởng thành nằm trong một mạng lưới tạo bởi các tế bào tua nang (follicular dendritic cells). Tế bào tua nang, có nguồn gốc từ tế bào nguồn trung mô, có chức năng trình diện kháng nguyên cho các limphô bào B.

* Nang lymphô thứ cấp cấu tạo bởi một viền limphô bào B nhỏ (limphô bào B trưởng thành), còn gọi là vùng viền, vây quanh một trung tâm mầm sáng. Trung tâm mầm được hình thành khi có kích thích kháng nguyên, là nơi limphô bào B trải qua các giai đoạn thay đổi hình

dạng, phân chia tế bào để cuối cùng tạo ra được các tế bào B biệt hoá mang kháng thể chống lại kháng nguyên lạ xâm nhập.

Có thể tóm tắt quá trình tăng sinh và biệt hoá của các limphô bào B khi có kích thích của kháng nguyên như sau (Hình 2):

Kháng nguyên lạ xâm nhập vào cơ thể, theo mạch bạch huyết đến vào hạch. Phần lớn kháng nguyên sẽ được các đại thực bào bắt giữ và tiêu diệt, một số sẽ được tế bào tua nang trình diện với các limphô bào B nhỏ. Đáp ứng miễn dịch nguyên phát xảy ra ngay sau khi các limphô bào B nhỏ tiếp xúc với kháng nguyên. Các limphô bào B nhỏ chuyển dạng thành nguyên bào miễn dịch B (immunoblast B – là tế bào lớn, nhân tròn, hạch nhân rất rõ nằm giữa nhân, bào tương ái kiềm) ở vùng cận vỏ, tăng sinh, biệt hoá thành tương bào chế tiết kháng thể IgM. Ở giai đoạn muộn của đáp ứng miễn dịch nguyên phát và trong đáp ứng miễn dịch thứ phát (khoảng 3 đến 7 ngày sau khi tiếp xúc kháng nguyên) bắt đầu có sự hình thành các trung tâm mầm. Mỗi trung tâm mầm chứa khoảng 10.000 đến 15.000 tế bào B, được hình thành do sự tăng sinh của 3 đến 10 limphô bào B nhỏ, qua các giai đoạn sau: nguyên tâm bào (centroblasts – là tế bào lớn nhân không khía, có vài hạch nhân nằm sát màng nhân và một viển mỏng bào tương ái kiềm) có khả năng tăng sinh mạnh, tập trung tại một cực của trung tâm mầm tạo thành vùng tối của trung tâm mầm. Các nguyên tâm bào biệt hoá thành các tâm bào (centrocytes – là tế bào kích thước trung bình, nhân có khía, hạch nhân không rõ, bào tương ít). Tâm bào không còn khả năng tăng sinh, tập trung tại một cực của trung tâm mầm, tạo thành vùng sáng của trung tâm mầm. Trong quá trình tăng sinh và biệt hóa, các tâm bào có ái lực kém đối với kháng nguyên lạ sẽ bị loại bỏ bằng cơ chế hoại tử sinh lý và được thu dọn bởi các đại thực bào. Chỉ những tâm bào có ái lực cao đối với kháng nguyên lạ mới tiếp tục biệt hóa thành tương bào chế tiết kháng thể IgG, IgA hoặc trở thành tế bào B nhớ nằm tại vùng rìa bên ngoài vùng viển. Khi gặp lại kháng nguyên lạ lần thứ hai, tế bào B nhớ nhanh chóng chuyển thành tương bào, nhờ vậy đáp ứng miễn dịch thứ phát bao giờ cũng nhanh và mạnh hơn.



Hình 2: Sơ đồ các giai đoạn biệt hoá của các tế bào limphô dòng T và B.

(2) **Vùng cận vỏ:** nằm ngay dưới các nang limphô, chứa limphô bào T nhỏ (limphô bào T trưởng thành) nằm trong mạng lưới các tế bào tua chân xen kẽ (interdigitating dendritic cells – có nguồn gốc từ tế bào mầm của tủy xương) và các tĩnh mạch sau mao mạch có cấu trúc rất đặc biệt (lót bởi tế bào nội mô cao và là nơi các limphô bào rời hệ tuần hoàn máu vào mô limphô). Sau khi tiếp xúc với kháng nguyên do tế bào tua chân xen kẽ trình diện, các limphô bào T nhỏ chuyển dạng thành nguyên bào miễn dịch T (immunoblast T – là tế bào lớn, nhân tròn,

hạch nhân rõ nằm giữa, bào tương ái kiềm, có thể không phân biệt được với nguyên bào miễn dịch B). Nguyên bào miễn dịch T có khả năng tăng sinh mạnh, tạo ra nhiều tế bào T thực hiện (effector T cells) và tế bào T nhớ (memory T cells).

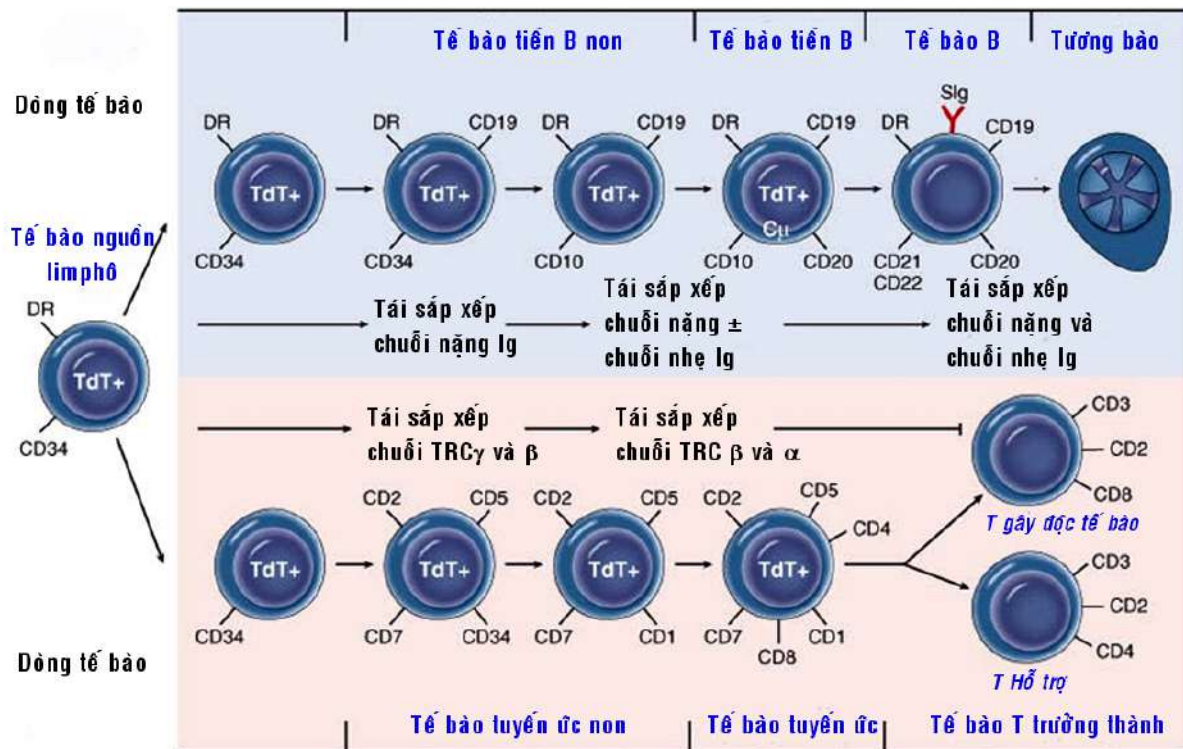
(3) **Vùng tủy:** cấu tạo bởi các dây tủy – chứa các limphô bào và tương bào, xen kẽ với các xoang tủy.

- Bạch huyết vào hạch bằng các mạch đến xuyên qua vỏ bao hạch, đổ vào xoang bạch huyết dưới vỏ ----> xoang quanh nang (nằm trong vùng vỏ) ----> xoang tủy (nằm trong vùng tủy). Trong các xoang có nhiều đại thực bào. Xoang tủy hợp với xoang dưới vỏ của vùng rốn hạch tạo thành mạng lưới bạch huyết dẫn dòng bạch huyết đi ra khỏi hạch bằng một mạch đi.

- Động mạch cấp máu cho hạch đi vào hạch qua rốn hạch. Động mạch phân nhánh nhỏ dần, theo các vách mô liên kết, tạo thành các mạng lưới mao mạch ở vùng vỏ và vùng cận vỏ. Máu sau đó đổ vào các tiểu tĩnh mạch, đến tĩnh mạch vùng tủy và thoát ra ngoài qua rốn hạch.

C. KIỂU HÌNH MIỄN DỊCH (Immunophenotype)

- Ở mỗi giai đoạn phát triển và biệt hoá, các tế bào máu (bao gồm cả các limphô bào) biểu lộ một tập hợp kháng nguyên khác nhau. Tập hợp kháng nguyên này được gọi là kiểu hình miễn dịch của tế bào máu. Như vậy người ta có thể phân biệt được các tế bào limphô đang ở giai đoạn phát triển, chuyển dạng và biệt hoá khác nhau dựa vào tập hợp kháng nguyên mà nó biểu lộ, hay nói cách khác, dựa vào kiểu hình miễn dịch của chúng. (Hình 3)



Hình 3: Kiểu hình miễn dịch của các limphô bào dòng B và T ở những giai đoạn phát triển, chuyển dạng và biệt hoá khác nhau.

- Để xác định kiểu hình miễn dịch, người ta sử dụng các kháng thể đặc hiệu nhận diện kháng nguyên có trên bề mặt hoặc trong bào tương của các tế bào limphô. Có trên 1000 kháng thể được sản xuất ra từ nhiều phòng thí nghiệm khác nhau và có nhiều kháng thể khác nhau cùng nhận diện một kháng nguyên; do đó, để có thể thông hiểu nhau dễ dàng, người ta đã đưa ra một hệ thống danh pháp chuẩn hoá quốc tế, được gọi là các CD (Cluster Designation – Nhóm định danh). Có nhiều CD khác nhau, mỗi CD được đánh số và mỗi CD là một nhóm các kháng thể khác nhau cùng nhận diện một kháng nguyên. Thí dụ: CD 20 là nhóm gồm các kháng thể khác nhau như Leu-16, B1 cùng nhận diện một kháng nguyên nằm trên tế bào limphô B; CD 3 là nhóm gồm các kháng thể Leu-4, OKT3, T3 cùng nhận diện một kháng nguyên nằm trên tế bào limphô T.

- Trong quá trình tăng sinh và biệt hoá, các lymphô bào có kiểu hình miễn dịch thay đổi. Thí dụ: nguyên bào lymphô B là một tiền thân của lymphô bào B, có ở cơ quan lymphô trung ương và có kiểu hình miễn dịch CD34, TdT, HLA-DR, CD10, CD19, CD20, CD22, CD45, CD79a. Khi biệt hoá thành lymphô bào B trưởng thành thành thực miễn dịch, nó sẽ mang kiểu hình miễn dịch khác – mất biểu hiện TdT, CD10 và CD34, biểu hiện sIgM và sIgD, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD5. Khi chuyển dạng thành nguyên tâm bào, kiểu hình miễn dịch tiếp tục thay đổi – mất biểu hiện của sIg, thêm biểu hiện của protein bcl-6 và các kháng nguyên có liên quan với sự hoạt hoá của tế bào như CD23, CD71, CD40, CD86.

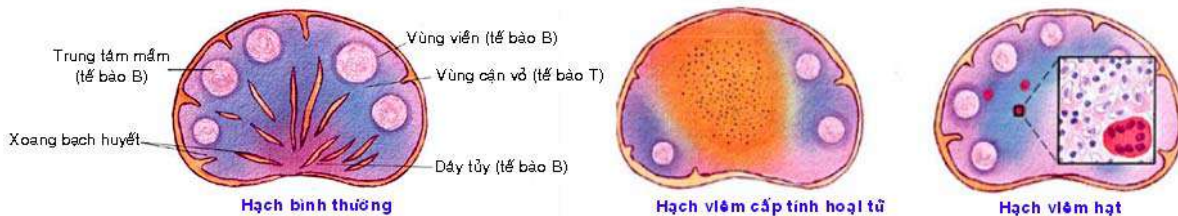
II. CHỨC NĂNG HẠCH LIMPÔ

Hạch có hai chức năng quan trọng, liên hệ chặt chẽ với nhau:

- Lọc dịch bạch huyết, thực bào các vi trùng và vật lạ...
- Miễn dịch: các phân tử trên cũng đồng thời là các kháng nguyên lạ có khả năng kích thích tạo đáp ứng miễn dịch. Tùy theo loại đáp ứng miễn dịch (miễn dịch dịch thể hoặc miễn dịch qua trung gian tế bào) mà các vùng hạch liên quan sẽ có những thay đổi.

III. VIÊM HẠCH (Hình 4)

Viêm hạch được phân thành 3 loại: viêm hạch cấp tính, viêm hạch mãn tính và viêm hạt. Tác nhân gây bệnh có thể là các vi sinh vật như virút, vi trùng, nấm, ký sinh trùng...



Hình 4: Sơ đồ viêm hạch.

A. VIÊM HẠCH CẤP TÍNH

- Lâm sàng: hạch sưng to và đau. Trường hợp nặng, nhu mô hạch bị hoại tử, hình thành các ổ áp xe lớn, hạch trở nên phập phều. Da trên hạch viêm đỏ và có thể dò mủ trong trường hợp nhiễm trùng lan tràn đến da và mô dưới da

- Đại thể: hạch to mềm, mặt cắt hạch phồng, đỏ xám, sung huyết.

- Vi thể: ở giai đoạn sớm, các xoang bạch huyết giãn rộng do tăng lưu lượng bạch huyết đến hạch. Các mạch máu giãn rộng, vỏ bao hạch bị phù, trung tâm mầm tăng sản tạo ra những nang lymphô thứ cấp với nhiều hình ảnh phân bào, bạch cầu đa nhân trung tính xâm nhập vào tâm mầm và các xoang bạch huyết. Nếu nhiễm trùng nặng, nhu mô hạch hoại tử và tạo thành ổ áp xe chứa nhiều bạch cầu đa nhân thoái hóa.

Sau điều trị nhiễm trùng, hạch có thể trở lại cấu trúc bình thường hoặc bị xơ hoá nếu cấu trúc hạch đã bị phá hủy quá nhiều.

B. VIÊM HẠCH MÃN TÍNH

- Khi một hạch viêm cấp tính không được điều trị đầy đủ hoặc viêm hạch tái đi tái lại nhiều lần, hạch viêm trở thành mãn tính.

- Đại thể: hạch viêm mãn tính có thể sưng to, không đau, mặt độ dai và chắc; hoặc bị xơ hoá teo nhỏ lại.

- Vi thể: Vùng vỏ hạch, các nang lymphô tăng hoạt động, trung tâm mầm giãn rộng. Trong vùng cận vỏ có tăng sản các tế bào lymphô và các tĩnh mạch sau mao mạch. Vùng tủy hạch có nhiều tương bào và lymphô bào. Vỏ bao hạch và các vách xơ thường dày, thâm nhập nhiều lymphô bào.

C. VIÊM HẠT

- Có thể do nhiều tác nhân khác nhau: nhiễm trùng (vi trùng lao), nhiễm nấm, phản ứng với dị vật, bệnh sarcoidosis,...

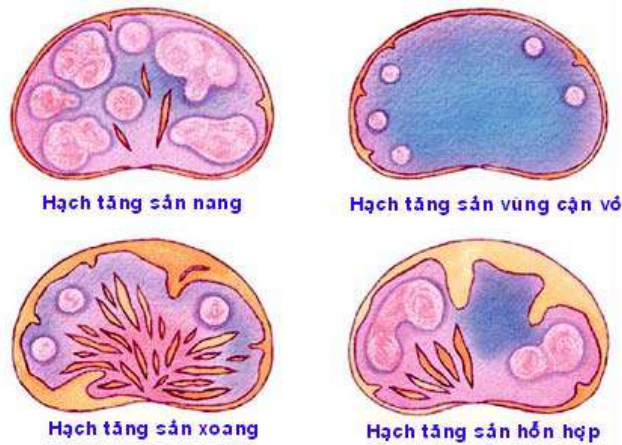
- Hình ảnh mô học đặc trưng là sự hiện diện của các u hạt trong nhu mô hạch. U hạt là những nốt được tạo bởi các tế bào dạng biểu mô và đại bào nhiều nhân, bao quanh bởi một viền tế bào limphô. Kích thước u hạt khoảng 1 – 2mm đường kính.

- Một tác nhân gây viêm hạt thường gặp là vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*). Hạch sưng to, 1 phần hay toàn bộ nhu mô hạch bị xâm chiếm bởi các nang lao. Nang lao được tạo thành từ một hay nhiều u hạt lao, cấu tạo bởi các tế bào dạng biểu mô, đại bào Langhans, tương bào, limphô bào, ở trung tâm có hoại tử bã đậu (xem hình 27, chương viêm và sửa chữa).

IV. HẠCH TĂNG SẢN PHẢN ỨNG

Hạch tăng kích thước do tăng sản một hoặc nhiều thành phần tế bào của hạch, phản ứng lại với các kích thích kháng nguyên. Đây là một tổn thương lành tính và có tính khả hồi (Hình 5). Rất nhiều tác nhân kích thích hạch tăng sản phản ứng (vi trùng, virút, hoá chất, môi trường ô nhiễm, thuốc...). Hạch sưng to (thường < 1,5cm), mật độ mềm hoặc chắc, giới hạn rõ, di động.

Tùy kháng nguyên có khả năng kích thích gây đáp ứng miễn dịch dịch thể hay miễn dịch qua trung gian tế bào, hình ảnh tăng sản của hạch sẽ khác nhau. Có 4 hình thái mô học chính:



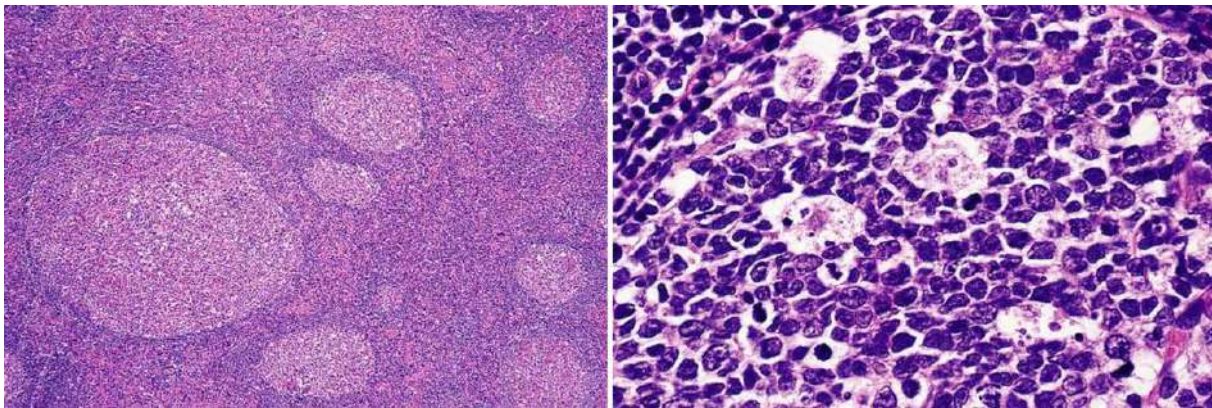
Hình 5: Sơ đồ các hình thái tăng sản phản ứng lành tính của hạch.

A. TĂNG SẢN NANG

- Tăng sản nang thường gặp trong các nhiễm trùng mãn tính do các tác nhân kích thích gây đáp ứng miễn dịch dịch thể. Một số nguyên nhân có thể kể đến gồm: viêm khớp dạng thấp, giai đoạn sớm của nhiễm HIV (human immunodeficiency virus), viêm amidan, nhiễm toxoplasma,...

- Vi thể: các trung tâm mầm tăng sản, giãn rộng, chứa các tế bào limphô B ở những giai đoạn biệt hoá khác nhau. Vùng quanh nang thấm nhập tương bào, nguyên bào miễn dịch.

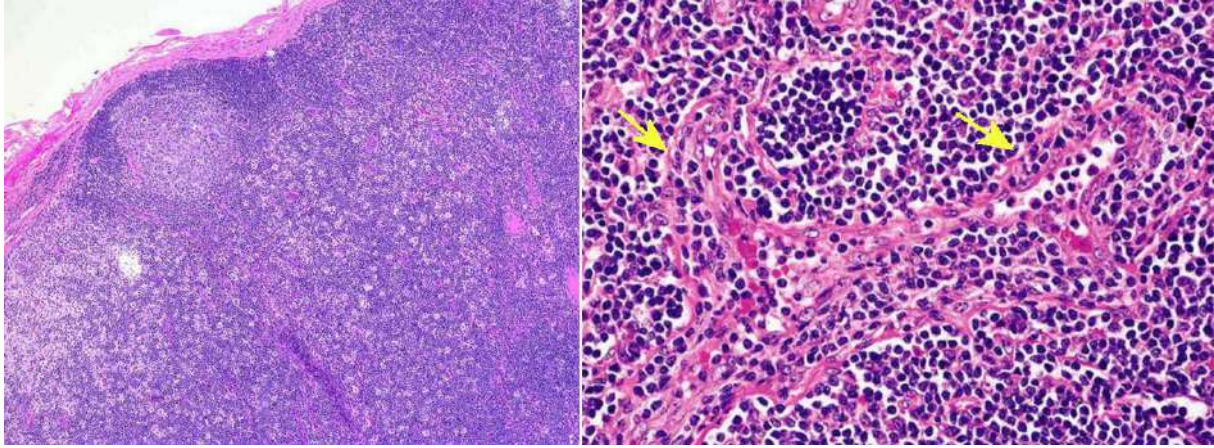
Cần phân biệt hình ảnh tăng sản nang với hình ảnh nang của lymphôm không Hodgkin dạng nang. Nang limphô tăng sản: (1) hạch vẫn bảo tồn cấu trúc bình thường; (2) các nang limphô có kích thước và hình dạng rất khác nhau; (3) trung tâm mầm phân cực rõ, đa dạng tế bào, nhiều đại thực bào và phân bào; (4) viền quanh tâm mầm là các tế bào limphô bình thường. (Hình 6)



Hình 6: Hạch tăng sản nang, các nang limphô kích thước và hình dạng không đều (A); Trung tâm mầm đa dạng tế bào, nhiều đại thực bào và phân bào.

B. TĂNG SẢN VÙNG CẬN VỎ

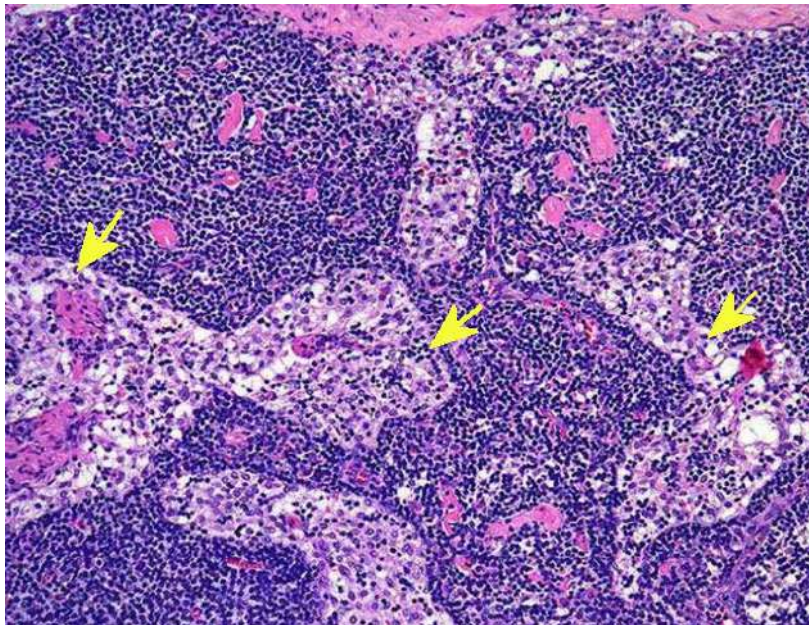
- Tăng sản vùng cận vỏ thường gặp trong nhiễm virút, sau chích ngừa bệnh đậu mùa, hoặc do phản ứng với một số thuốc.
- Vi thể: tế bào T tăng sinh và biệt hóa thành các nguyên bào miễn dịch. Tăng sản lan rộng vùng cận vỏ đôi khi xoá mất các trung tâm mầm, thay vào đó là rất nhiều các tế bào limphô, nguyên bào miễn dịch T. Các tĩnh mạch sau mao mạch cũng có thể tăng số lượng. (Hình 7)



Hình 7: Hạch tăng sản vùng cận vỏ, vùng cận vỏ tăng sản, xoá gần hết các trung tâm mầm (A); Tăng sản các tĩnh mạch sau mao mạch (B).

C. TĂNG SẢN XOANG

- Tăng sản xoang thường gặp ở các hạch dẫn lưu từ các khối ung thư.
- Vi thể: Các xoang giãn rộng, chèn ép phần nhu mô còn lại. Trong xoang chứa đầy dịch và các mô bào tăng sinh mạnh. Vùng tủy hạch lớn rộng ra do chứa nhiều mô bào. Các tế bào này có thể xếp thành đám đặc. (Hình 8)



Hình 8: Hạch tăng sản xoang, các xoang giãn rộng, chứa đầy mô bào tăng sản (mũi tên).

D. TĂNG SẢN HỖN HỢP

- Tăng sản hỗn hợp khi có hình ảnh phối hợp của 3 loại tăng sản trên. Tác nhân gây bệnh kích thích hạch tăng sản các nang limphô, trung tâm mầm giãn rộng, kèm theo hiện tượng tăng sinh các nguyên bào miễn dịch và các tế bào limphô trong mô limphô chen giữa các nang, đôi khi có hiện tượng tăng sản xoang với các xoang giãn rộng chứa đầy mô bào. Có thể gặp tăng sản hỗn hợp trong các bệnh như tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, nhiễm toxoplasma, bệnh mèo cào.

V. UNG THƯ NGUYÊN PHÁT CỦA HẠCH

Ung thư nguyên phát của hạch hay limphôm (lymphoma) là bệnh lý tân sinh ác tính của các tế bào xuất nguồn từ mô limphô, biểu hiện dưới dạng các khối u đặc.

Limphôm được chia thành hai nhóm chính: *Limphôm Hodgkin* và *Limphôm – không Hodgkin*. Tuy đều xuất phát từ mô limphô nhưng limphôm Hodgkin và Limphôm – không Hodgkin có các đặc điểm về lâm sàng và giải phẫu bệnh khác nhau.

A. LIMPHÔM HODGKIN

Limphôm Hodgkin là bệnh lý tân sinh ác tính của hạch, đặc trưng bởi sự hiện diện của tế bào Reed-Sternberg nằm trên nền các tế bào viêm phản ứng, với tình trạng xơ hoá ở những mức độ khác nhau.

1. Dịch tễ học và cơ chế bệnh sinh:

Bệnh chiếm tỉ lệ 30% các trường hợp limphôm. Giới nam mắc bệnh hơi nhiều hơn giới nữ, tỉ lệ nam/nữ là 1,4/1. Bệnh thường xảy ra ở hai đỉnh tuổi: 15-20 tuổi và sau 50 tuổi. Tại các nước đang phát triển, tần suất bệnh cao ở trẻ em.

Cơ chế bệnh sinh không rõ, nhưng có nhiều bằng chứng cho thấy có mối liên quan giữa Limphôm Hodgkin và tiền sử nhiễm virus Epstein-Barr (EBV). Tỉ lệ bệnh tăng cao gấp 2-3 lần ở những bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (bệnh do nhiễm EBV, biểu hiện lâm sàng gồm các triệu chứng sốt, đau họng, hạch to).

2. Biểu hiện lâm sàng và xếp giai đoạn lâm sàng:

Đa số bệnh nhân đều có triệu chứng hạch to, chắc, di động, không đau. Hạch cổ chiếm 75% các trường hợp bệnh biểu hiện đầu tiên ở hạch cổ, ít gặp ở hạch nách, bẹn, sau phúc mạc hoặc trung thất. Khoảng 10% bệnh nhân có triệu chứng ngứa và đau vùng bị bệnh sau khi uống rượu.

25% các trường hợp có triệu chứng toàn thân, gồm: sốt, đổ mồ hôi đêm, sụt cân (trên 10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng).

Xếp giai đoạn lâm sàng trong limphôm Hodgkin có ý nghĩa hết sức quan trọng trong đánh giá mức độ lan tràn của bệnh, lựa chọn điều trị và tiên lượng bệnh. Xếp giai đoạn lâm sàng không chỉ dựa trên hỏi bệnh sử và khám lâm sàng kỹ lưỡng mà còn sử dụng các phương pháp khảo sát khác như chụp mạch limphô, X quang lồng ngực, sinh thiết gan, tủy xương, chụp X quang cắt lớp điện toán.

Bảng 1: Xếp giai đoạn lâm sàng các Limphôm Hodgkin theo Costwolds năm 1989 (sửa đổi từ bảng xếp giai đoạn lâm sàng của Ann Arbor)

Giai đoạn I:	Tổn thương một vùng hạch duy nhất hoặc một cấu trúc mô limphô duy nhất (ví dụ: lách, tuyến ức, vòng Waldeyer), hoặc tổn thương duy nhất một vị trí ngoài mô limphô.
Giai đoạn II:	Tổn thương hai vùng hạch trở lên cùng một bên cơ hoành; tổn thương khu trú duy nhất một cơ quan hoặc vị trí ngoài hạch và vùng hạch cùng một bên cơ hoành (IIE). Số lượng vị trí giải phẫu bị tổn thương được biểu thị bằng một con số, ví dụ: II(3) – có 3 vị trí giải phẫu bị tổn thương.
Giai đoạn III:	Tổn thương các vùng hạch nằm ở hai bên cơ hoành (III), có thể kèm tổn thương lách (IIIS) hoặc tổn thương giới hạn ở một cơ quan hay vị trí ngoài hạch kế cận (IIIE), hoặc cả hai (IIISE).
Giai đoạn IV:	Tổn thương lan tràn một hoặc nhiều cơ quan hoặc mô ngoài hạch, có hoặc không có tổn thương hạch.

Tất cả các giai đoạn đều được chia thành hai nhóm: nhóm A – không có triệu chứng toàn thân; nhóm B – có triệu chứng toàn thân.

3. Hình thái tổn thương:

- **Đại thể:** hạch thường to, đôi khi rất to, trừ trường hợp bệnh được phát hiện rất sớm. Hình ảnh đại thể tùy thuộc vào tỳ mô học. Mật độ chắc hoặc cứng tùy mức độ xơ hoá. Mặt cắt đặc, có dạng nốt; đôi khi không đồng nhất do có chứa các ổ hoại tử. Khi bệnh tiến triển xa, nhiều hạch to lân cận có thể kết dính lại thành khối lớn (Hình 9).

- **Vi thể:** Theo phân loại Rye (1965), bệnh Hodgkin được chia thành 4 tít mô học.

Tít 1: Hodgkin loại giàu limphô bào kinh điển

Tít 2: Hodgkin loại xơ cục

Tít 3: Hodgkin loại hỗn hợp tế bào

Tít 4: Hodgkin loại nghèo limphô bào

Nhờ những tiến bộ lớn lao trong nghiên cứu về sinh học và lâm sàng trong 20 năm gần đây, phân loại limphôm Hodgkin đã có thay đổi. Ngày nay, limphôm Hodgkin được chia thành hai thực thể bệnh, theo phân loại của REAL (1994) và WHO (2008) là :

- Limphôm Hogkin loại giàu limphô bào dạng cục
- Limphôm Hodgkin kinh điển, gồm 4 tít mô học:
 - + Limphôm Hodgkin kinh điển loại xơ cục
 - + Limphôm Hodgkin kinh điển loại hỗn hợp tế bào
 - + Limphôm Hodgkin kinh điển loại giàu limphô bào
 - + Limphôm Hodgkin kinh điển loại nghèo limphô bào

Hai thực thể trên của limphôm Hodgkin có chung những đặc điểm đặc trưng đã nêu trong định nghĩa. Tuy nhiên, chúng có những khác biệt về đặc điểm lâm sàng và diễn tiến bệnh, về hình thái và kiểu hình miễn dịch của tế bào u (tế bào Reed-Sternberg) và về thành phần tế bào phản ứng.

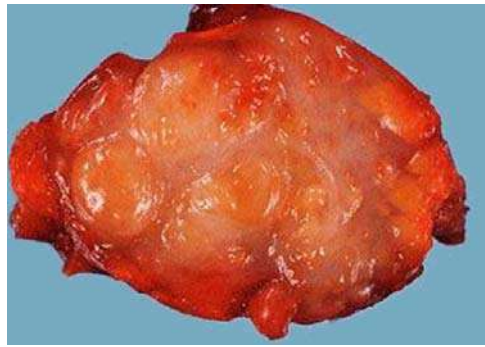
A. Limphôm Hodgkin loại giàu limphô bào dạng cục (*Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*)

Chiếm 5% các limphôm Hodgkin. Thường gặp ở bệnh nhân nam, tuổi 30-50. Tổn thương thường gặp ở hạch cổ, nách, bẹn, hiếm khi ở trung thất, lách hoặc tủy xương. Đa số ở giai đoạn I và II. Bệnh tiến triển chậm, đôi khi có thể tự thuyên giảm. Bệnh đáp ứng tốt với điều trị và hiếm khi gây tử vong.

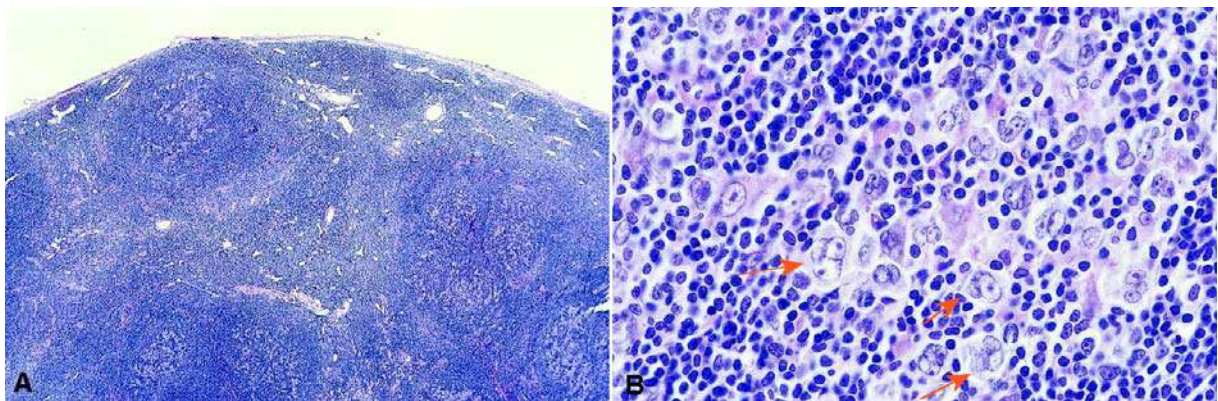
Hình ảnh vi thể đặc trưng là:

- Cấu trúc hạch bị thay thế một phần hoặc hoàn toàn bởi các cục.
- Cục gồm chủ yếu là các limphô bào nhỏ, mô bào và các tế bào LP (lymphocyte predominant cells) nằm rải rác. Tế bào LP trước đây được gọi là tế bào L&H (lymphocytic and/or histiocytic cell), là thành phần tân sinh ác tính đặc trưng của limphôm Hodgkin giàu limphô bào dạng cục. Tế bào LP có kích thước lớn, nhân lớn có nhiều thùy giống hình ảnh hạt bắp rang, màng nhân mỏng, có nhiều hạch nhân ái kiềm. Mô bào và tương bào nằm ở rìa của cục. (Hình 10)

Kiểu hình miễn dịch và nguồn gốc tế bào bướu: Tế bào LP có CD20+, CD79a+, bcl6+ và CD45+; J chain +/-, Ig+/-, EMA +/-; CD15 -, CD30 -. Nguồn gốc tế bào u có thể là nguyên tâm bào của tâm mầm.



Hình 9: Limphôm Hodgkin của hạch. Mặt cắt hạch bị xơ hoá và có nhiều nốt.

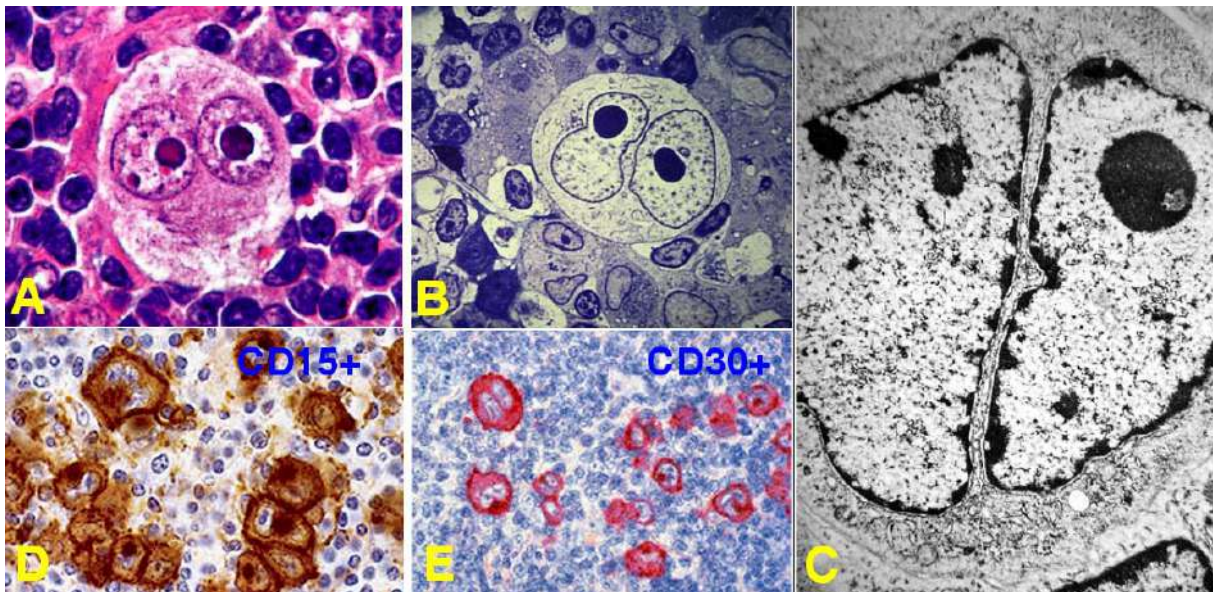


Hình 10: Limphôm Hodgkin loại giàu limphô bào dạng cục, cấu trúc của hạch bị thay thế bởi các cục (A); Cục gồm các tế bào LP (mũi tên), limphô bào nhỏ, mô bào (B).

B. Limphôm Hodgkin kinh điển (Classical Hodgkin lymphoma):

Chiếm 95% các trường hợp limphôm Hodgkin. Dựa trên đặc điểm của thành phần tế bào phản ứng và hình thái tế bào Reed-Sternberg (R-S), người ta chia limphôm Hodgkin kinh điển thành 4 tít: Limphôm Hodgkin kinh điển loại giàu limphô bào, Limphôm Hodgkin kinh điển loại xơ cục, Limphôm Hodgkin kinh điển loại hỗn hợp tế bào, Limphôm Hodgkin kinh điển loại nghèo limphô bào.

1. Tế bào R-S kinh điển là tiêu chuẩn cần thiết cho chẩn đoán các limphôm Hodgkin kinh điển. Tế bào R-S kinh điển có kích thước lớn (20-50 μm), bào tương nhiều bắt màu ái toan nhẹ và có ít nhất 2 thùy nhân hoặc 2 nhân. Nhân sáng, màng nhân dày, chất nhiễm sắc thô nằm rải rác nhưng chừa lại một khoảng sáng quanh hạch nhân. Hạch nhân lớn, tròn, ái toan, nằm chính giữa nhân. Hình ảnh điển hình nhất là tế bào R-S kinh điển có 2 nhân hoặc 2 thùy nhân nằm đối xứng nhau, giống như mắt cú (Hình 11). Trường hợp tế bào R-S kinh điển có nhiều thùy nhân có thể trông giống tế bào LP; phân biệt dựa vào hạch nhân, hạch nhân của tế bào R-S thì to hơn và ái toan (hình 12).



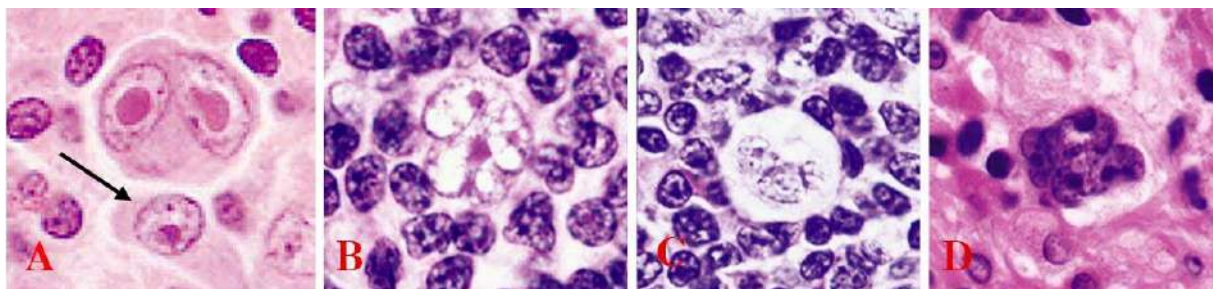
Hình 11: Tế bào Reed-Sternberg kinh điển điển hình có nhân hai thùy, hạch nhân đỏ, rõ, đối xứng nhau như hình mắt cú, nhuộm HE (A), lát cắt bán siêu mỏng, nhuộm xanh toluidin (B), lát cắt siêu mỏng, chụp dưới kính hiển vi điện tử (C), Nhuộm hoá mô miễn dịch, dương tính với CD15 (D) và CD30 (E).

Các dạng biến thể của tế bào R-S (Hình 12)

Tế bào R-S một nhân (tế bào Hodgkin) có hình thái giống như tế bào R-S kinh điển, nhưng chỉ có một nhân do nhân không phân thùy. Tế bào Hodgkin có trong tất cả các tít của limphôm Hodgkin kinh điển.

Tế bào R-S dạng hốc (lacunar cell): Tế bào lớn (40-50 μm), bào tương nhiều và sáng, nhân nhiều thùy, hạch nhân nhỏ. Do cố định bằng formol, bào tương bị co lại, tạo hình ảnh tế bào nằm trong một hốc sáng. Tế bào R-S dạng hốc gặp nhiều trong limphôm Hodgkin kinh điển loại xơ cục.

Tế bào R-S dạng thoái sản: tế bào lớn; nhân tăng sắc, đa thùy rất dị dạng; hạch nhân to.



Hình 12: Các biến thể của tế bào Reed-Sternberg (RS): Tế bào Hodgkin (mũi tên) (A), Tế bào R-S dạng nhiều thùy nhân giống tế bào LP (B), Tế bào R-S dạng hốc (C) Tế bào R-S dạng thoái sản (D).

Thành phần tế bào R-S và các biến thể chiếm không quá 10% thể tích u.

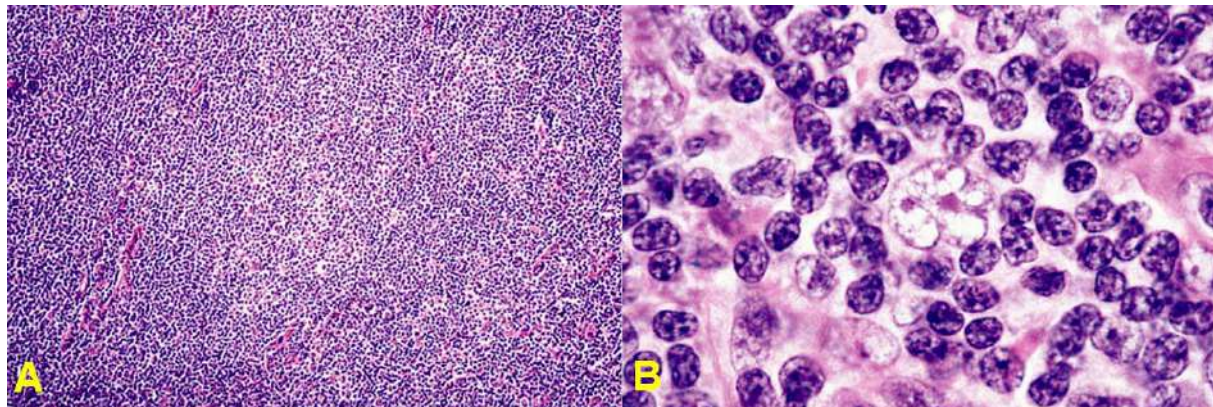
Kiểu hình miễn dịch và nguồn gốc tế bào u: tế bào Reed-Sternberg có CD15+, CD30+, CD45- , J chain - , CD20+/- , CD79a+/- . 98% trường hợp limphôm Hodgkin kinh điển, tế bào u có nguồn gốc từ tế bào B của tủy xương, một số ít còn lại có nguồn gốc từ limphô bào T ngoại vi.

2. Các thành phần tế bào phản ứng chiếm hơn 90% thể tích u, gồm limphô bào, tương bào, bạch cầu đa nhân ái toan, bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào. Tỷ lệ thành phần limphô bào bình thường so với thành phần tế bào tân sinh cho biết mức độ đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân. Do đó, tủy mô học có số lượng limphô bào thấp chứng tỏ bệnh nhân đáp ứng miễn dịch kém, tiên lượng bệnh sẽ xấu hơn so với tủy mô học có tỷ lệ tế bào limphô cao.

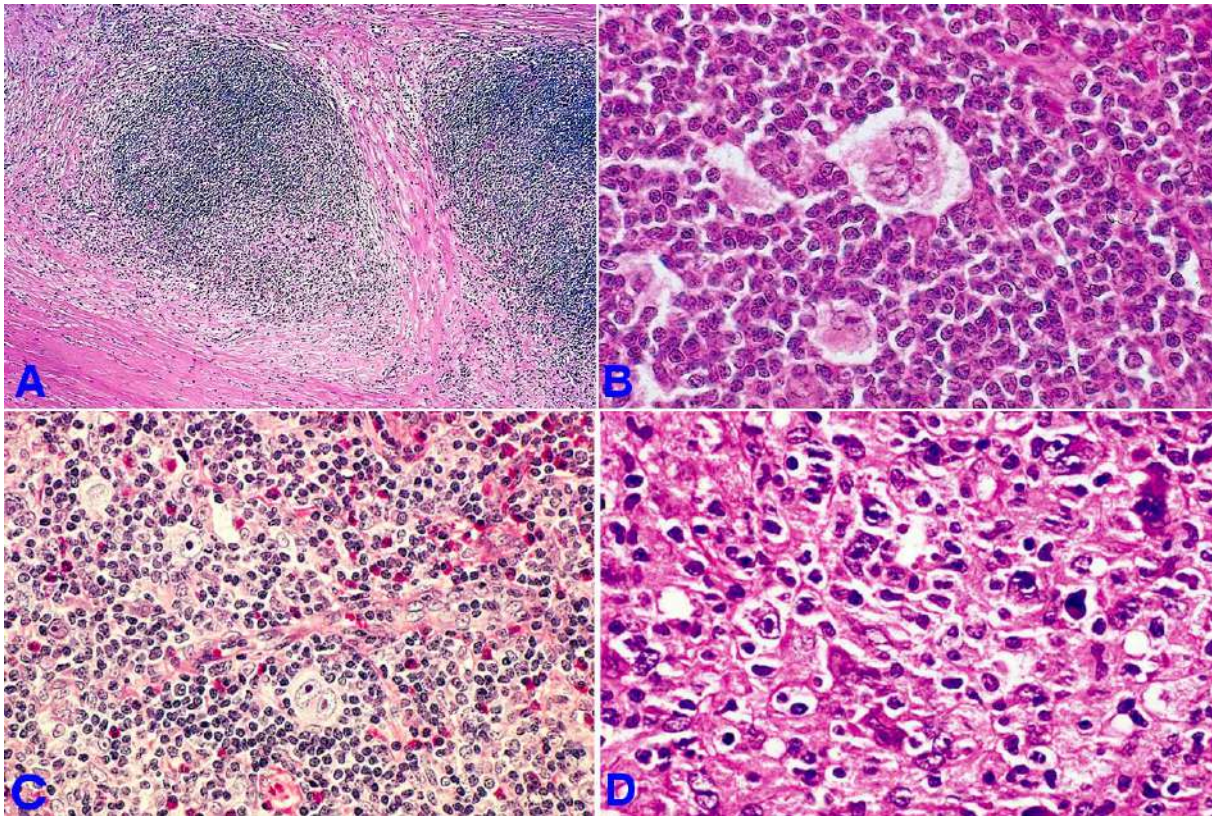
3. Các tủy mô học:

Bảng 2: Các tủy mô học của limphôm Hodgkin kinh điển (Hình 13,14).

	Limphôm Hodgkin kinh điển loại giàu limphô bào	Limphôm Hodgkin kinh điển loại xơ cục	Limphôm Hodgkin kinh điển loại hỗn hợp tế bào	Limphôm Hodgkin kinh điển loại nghèo limphô bào
Tỷ lệ %	5%	70%	20-25%	< 5%
Giới	Thường gặp ở giới nam	Nam/Nữ = 1/1	Thường gặp ở giới nam	Thường gặp ở giới nam
Tuổi trung bình	Hơi cao hơn các tủy còn lại	28 tuổi	37 tuổi	37 tuổi
Giai đoạn lâm sàng	I hoặc II	II	III hoặc IV	IV
Triệu chứng toàn thân	Ít gặp	40% các trường hợp	Thường gặp	80% các trường hợp
Vi thể	- Tế bào RS kinh điển rất ít, một số có thể trông giống tế bào LP nhưng có hạch nhân lớn hơn và ái toan. - Nhiều limphô bào trưởng thành và mô bào, bạch cầu đa nhân không có hoặc rất ít. - Không có xơ hóa.	- Các dải sợi collagen phân cắt nhu mô hạch thành các cục. - Trong cục có tế bào RS dạng hốc, tế bào RS kinh điển ít gặp, nhiều limphô bào, bạch cầu đa nhân ái toan và bạch cầu đa nhân trung tính.	- Hình ảnh hỗn hợp tế bào với nhiều tế bào RS kinh điển, nhiều tế bào Hodgkin, nhiều bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân ái toan, mô bào, tương bào, limphô bào. - Hầu như không có xơ hóa	Hình ảnh nghèo limphô bào và nhiều tế bào RS. Có hai dạng: - Dạng xơ hóa lan tỏa: mô hạch nghèo tế bào và bị xơ hóa. - Dạng lưới: có nhiều tế bào RS thoái sản dị dạng, đại thực bào và bạch cầu đa nhân.
Tiên lượng	Tốt hơn các tủy còn lại	Tốt hơn tủy hỗn hợp tế bào và nghèo limphô bào	Xấu hơn tủy xơ cục và tốt hơn tủy nghèo limphô bào	Xấu



Hình 13: Limphôm Hodgkin kinh điển loại giàu limphô bào: Cấu trúc hạch bị xóa (A); Tế bào RS dạng nhiều thùy nhân giống tế bào LP, nằm trên nền rất nhiều limphô bào trưởng thành và mô bào (B).

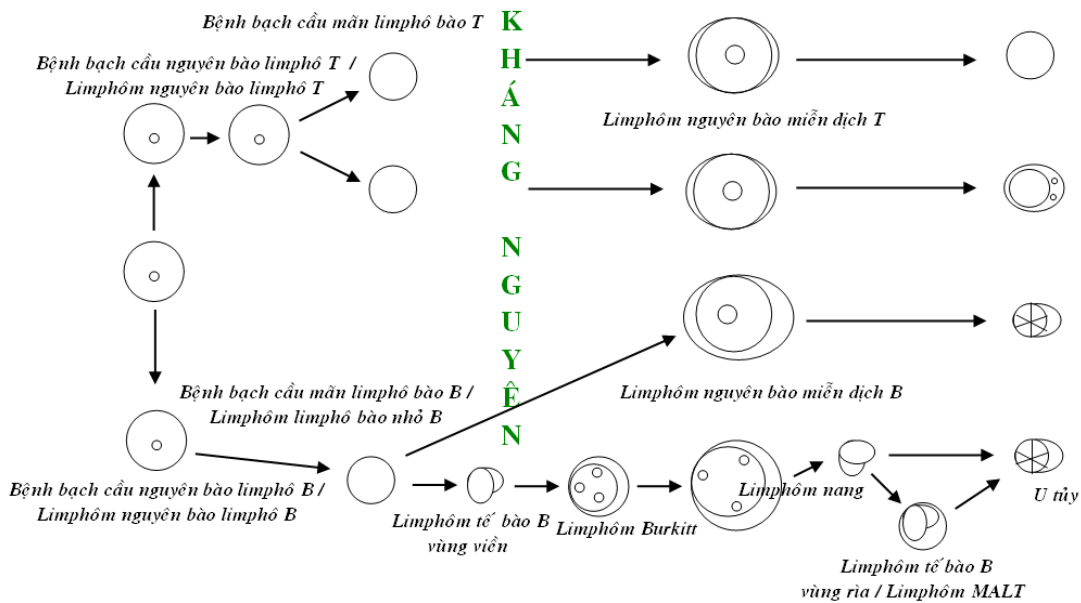


Hình 14: Limphôm Hodgkin kinh điển loại xơ cục, mô hạch bị xơ hóa và có nhiều cục (A) với các tế bào RS dạng hốc nằm trên nền các limphô bào và bạch cầu đa nhân (B). Limphôm Hodgkin kinh điển loại hỗn hợp tế bào. Tế bào RS kinh điển, tế bào Hodgkin nằm trên nền nhiều limphô bào, mô bào, tương bào, BCDN ái toan, BCDN trung tính (C). Limphôm Hodgkin kinh điển loại nghèo limphô bào. Nhiều tế bào RS dạng thoái sản, rất ít limphô bào (D)

Điều trị bằng hoá trị và xạ trị, đa số các trường hợp limphôm Hodgkin khỏi bệnh. Ngày nay, khi đã có những liệu pháp điều trị hiện đại, giai đoạn lâm sàng và triệu chứng toàn thân trở thành những yếu tố quan trọng hơn hẳn trong tiên lượng bệnh.

B. LIMPÔM KHÔNG HODGKIN (LKH)

Limphôm không Hodgkin xuất phát từ một tế bào chuyển dạng ác tính thuộc bất cứ giai đoạn nào trong quá trình tăng sinh và biệt hoá của các tế bào dòng B hay T (Hình 15)



Hình 15: Các loại limphôm không Hodgkin tương ứng với các giai đoạn biệt hoá của các tế bào limphô dòng T và B

1. Dịch tễ học và cơ chế bệnh sinh:

Tần suất mắc bệnh LKH thay đổi tùy từng vùng trên thế giới, cao nhất ở Mỹ, Châu Âu và Úc, thấp nhất ở Châu Á. Số trường hợp mắc bệnh hàng năm có khuynh hướng ngày càng gia tăng. Bệnh thường gặp ở giới nam nhiều hơn giới nữ. Tuổi mắc bệnh trung bình nói chung khoảng 60-70 tuổi, một số loại LKH có tuổi mắc bệnh trung bình thấp hơn (ví dụ: khoảng 30 tuổi đối với các lymphôm Burkitt).

Đa số các trường hợp không biết được cơ chế bệnh sinh. Tuy nhiên LKH có thể có liên quan với một số yếu tố như bệnh di truyền, tác nhân môi trường, tác nhân nhiễm khuẩn. Một số gia đình có nhiều người cùng mắc LKH có thể là do yếu tố di truyền thực sự hoặc chỉ do cùng chung một môi trường sống. Tiền sử nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) gặp trong 95% các trường hợp Burkitt dịch vùng ở Châu Phi và 15% các trường hợp Burkitt lẻ tẻ. 90% các trường hợp LKH tế bào T có tiền sử nhiễm HTLV-1 (Human T-cell leukemia/lymphoma virus). Tình trạng suy giảm miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải, tiếp xúc với một số hoá chất hoặc chế độ ăn nhiều thịt và mỡ cũng làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh LKH.

2. Biểu hiện lâm sàng:

2/3 bệnh nhân chỉ có triệu chứng hạch ngoại vi sưng to và không đau. Hạch thường gặp nhiều nhất là hạch cổ, kế đến là hạch bẹn, hạch nách, hạch khuỷu tay. Hạch mạc treo, hạch chậu, hạch sau phúc mạc cũng thường bị bệnh, đôi khi chèn ép gây triệu chứng tắc nghẽn đường tiêu hoá. 20% trường hợp bệnh nhân có hạch trung thất. Triệu chứng toàn thân thường không có. Bệnh có thể lan đến các cơ quan khác như gan, lách, tủy xương.

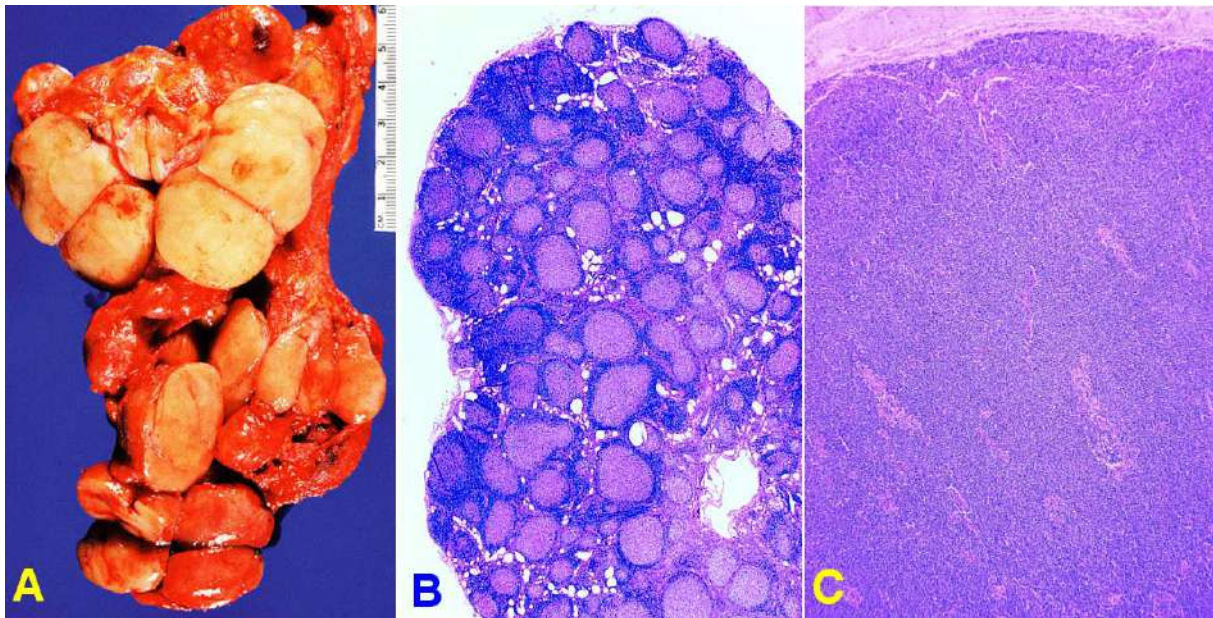
3. Hình thái tổn thương:

a. Đại thể: hạch to, chắc, mặt cắt đặc trơn láng như thịt cá.

b. Vi thể:

Các tế bào lymphô tân sinh ác tính có hai kiểu sắp xếp: (1) các tế bào tập trung lại thành từng đám giống nang lymphô, được gọi là LKH dạng nang; (2) hoặc các tế bào lan tràn khắp nơi trong hạch, được gọi là LKH dạng lan toả. (Hình 16)

Ở người lớn LKH dạng nang chiếm 40%, diễn tiến dần thành dạng lan toả. 60% có dạng lan toả ngay từ đầu. Ở trẻ em chỉ có dạng lan toả và thường có độ ác tính cao.



Hình 16: Lymphôm không Hodgkin, Hạch to, dính chùm, mặt cắt láng màu trắng xám (A); Các tế bào lymphô tân sinh ác tính có hai kiểu sắp xếp: dạng nang (B) và dạng lan toả (C).

Dựa trên các đặc điểm về nguồn gốc, hình dạng tế bào, kiểu hình miễn dịch của tế bào, cách sắp xếp thành dạng nang hay dạng lan toả, diễn tiến và tiên lượng lâm sàng, nhiều tác giả đã đưa ra nhiều cách phân loại LKH khác nhau.

Bảng phân loại thực hành dành cho lâm sàng (Working Formulation for Clinical Usage - W.F.) được chấp nhận và áp dụng rộng rãi trên lâm sàng vì nó giúp cho biết hướng điều trị và

tiên lượng. Đây là bảng phân loại dựa trên hình ảnh vi thể trên kính hiển vi quang học với phương pháp nhuộm thường qui hematoxylin-eosin, kết hợp với thời gian sống còn của bệnh nhân. Tuy nhiên, phân loại W.F. bỏ sót một số dạng LKH hiếm gặp.

Bảng 3: Phân loại W.F. trong limphôm không Hodgkin (1982):

- A. *Limphôm có độ ác tính thấp*
 - A1. Limphôm loại limphô bào nhỏ
 - A2. Limphôm dạng nang, loại tế bào nhỏ, có khía
 - A3. Limphôm dạng nang, loại hỗn hợp tế bào nhỏ có khía và tế bào lớn
- B. *Limphôm có độ ác tính vừa*
 - B1. Limphôm dạng nang, loại tế bào lớn
 - B2. Limphôm lan tỏa, loại tế bào nhỏ có khía
 - B3. Limphôm lan tỏa, loại hỗn hợp tế bào lớn và tế bào nhỏ
 - B4. Limphôm lan tỏa, loại tế bào lớn
- C. *Limphôm có độ ác tính cao*
 - C1. Limphôm loại nguyên bào miễn dịch
 - C2. Limphôm loại nguyên bào limphô
 - C3. Limphôm loại tế bào nhỏ không khía (limphôm Burkitt và limphôm không Burkitt)

Năm 1994, nhóm nghiên cứu limphôm quốc tế (International Lymphoma Study Group – ILSG) đưa ra một bảng phân loại mới - phân loại REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms). Mỗi thực thể bệnh LKH được xác định dựa vào tất cả những thông tin có được về hình thái, kiểu hình miễn dịch, đặc điểm di truyền, đặc điểm lâm sàng. Do đó phân loại REAL có sự khác biệt với những phân loại trước đây. Sau đó, dựa trên các nguyên tắc của bảng phân loại REAL, các thành viên Hiệp hội huyết học Châu Âu và Mỹ đưa ra một phiên bản cập nhật hoá, mở rộng ra cho cả các bệnh lý tân sinh của tủy và mô bào, đó là bảng phân loại của WHO. Phân loại WHO thật sự là một bảng phân loại có tính quốc tế đầu tiên cho các bệnh lý huyết học ác tính; phiên bản cập nhật gần đây nhất là vào năm 2008 .

Bảng 4: Phân loại các tân sinh mô limphô của WHO (2008)

Các tân sinh tế bào B (B-cell neoplasms)

Các tân sinh tế bào B non (Precursor B-cell neoplasms)

Limphôm/Bệnh bạch cầu nguyên bào limphô B non (Precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukemia)

Các tân sinh tế bào B trưởng thành (ngoại vi) (Mature (Peripheral) B-cell neoplasms)

Bệnh bạch cầu mãn tế bào limphô B/bệnh bạch cầu tiền limphô bào/limphôm limphô bào nhỏ

(B-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma)

Limphôm tế bào limphô dạng tương bào (Lymphoplasmacytic lymphoma)

U tủy tương bào/U tương bào (Plasma cell myeloma/plasmacytoma)

Limphôm tế bào B vùng rìa ở lách (Splenic marginal zone B-cell lymphoma)

Limphôm ngoài hạch của tế bào B vùng rìa ở mô limphô niêm mạc

(Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue)

Limphôm tế bào B vùng rìa ở hạch (Nodal marginal zone B-cell lymphoma)

Limphôm nang (Follicular center lymphoma)

Limphôm tế bào B vùng viền (mantle cell lymphoma)

Limphôm lan tỏa loại tế bào B lớn (diffuse large B-cell lymphoma)

Limphôm/Bệnh bạch cầu Burkitt (Burkitt lymphoma/Leukemia)

Limphôm tế bào B với đặc điểm trung gian giữa Limphôm lan tỏa loại tế bào B lớn và Limphôm Burkitt

Limphôm tế bào B với đặc điểm trung gian Limphôm lan tỏa loại tế bào B lớn và limphôm Hodgkin kinh điển

Bệnh bạch cầu tế bào tóc (Hairy cell leukemia)

Bệnh chuỗi nặng (Heavy chain diseases)

Limphôm tế bào B lớn ALK dương tính (ALK positive large B-cell lymphoma)

Limphôm nguyên tương bào (Plasmablastic lymphoma)

Limphôm tế bào B lớn liên quan với bệnh Castleman

Limphôm tế bào B lớn ở trung thất (Mediastinal large B-cell lymphoma)

Limphôm tràn dịch nguyên phát (Primary effusion lymphoma)

Các tân sinh tế bào T và tế bào NK (T and NK-cell neoplasms)

Các tân sinh tế bào T non (Precursor T-cell neoplasms)

Limphôm/Bệnh bạch cầu nguyên bào limphô T non (Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia)

Các tân sinh tế bào T trưởng thành (ngoại vi) (Mature (Peripheral) T-cell neoplasms)

- Bệnh bạch cầu tiền limphô bào T (T-cell prolymphocytic leukemia)
- Bệnh bạch cầu limphô bào T hạt (T-cell granular lymphocyte leukemia)
- Bệnh bạch cầu tế bào NK tiến triển nhanh (Aggressive NK-cell leukemia)
- Limphôm/Bệnh bạch cầu limphô bào T ở người lớn (Adult T-cell lymphoma/leukemia)
- Limphôm tế bào NK/T ngoài hạch, loại ở mũi (Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)
- Limphôm tế bào loại ở ruột (Enteropathy type T-cell lymphoma)
- Limphôm tế bào T ở gan-lách (Hepatoplenic T-cell lymphoma)
- Limphôm tế bào T gammadelta nguyên phát ở da (Primary cutaneous gamma-delta T cell lymphoma)
- Limphôm tế bào T ở mô dưới da (Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma)
- Mycosis fungoides/Hội chứng Sezary
- Bệnh tăng sinh tế bào T CD 30 + nguyên phát ở da (Primary cutaneous CD30 + T cell lymphoproliferative disorders)
- Bệnh tăng sinh tế bào T toàn thân EBV + ở trẻ em (Systemic EBV + T cell lymphoproliferative disease of childhood)
- Limphôm tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu (Peripheral T-cell lymphoma, unspecified)
- Limphôm tế bào T loại nguyên bào miễn dịch-mạch máu (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma)
- Limphôm tế bào lớn loại thoái sản, ALK + (Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive)

So sánh các thực thể limphôm không Hodgkin giữa phân loại REAL và W.F. được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5: So sánh một số thực thể limphôm không Hodgkin giữa phân loại REAL và W.F.

REAL	W.F.	REAL	W.F.
- Limphôm/Bệnh bạch cầu nguyên bào limphô B non	- Limphôm nguyên bào limphô	- Limphôm Burkitt	- Limphôm tế bào nhỏ không khía; limphôm Burkitt
- Bệnh bạch cầu mãn tế bào limphô B/ limphôm limphô bào nhỏ	- Limphôm limphô bào nhỏ	- Limphôm/Bệnh bạch cầu nguyên bào limphô T non	- Limphôm nguyên bào limphô
- Limphôm tế bào limphô dạng tương bào	- Limphôm limphô bào nhỏ	- Mycosis fungoides	- Mycosis fungoides
Limphôm tế bào B vùng viền	- Limphôm lan toả loại tế bào nhỏ có khía	- Limphôm tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu	- Limphôm lan toả loại tế bào nhỏ; lan toả hỗn hợp tế bào lớn và tế bào nhỏ; lan toả loại tế bào lớn; loại nguyên bào miễn dịch
- Limphôm nang	- Limphôm nang loại tế bào nhỏ có khía; loại hỗn hợp tế bào; loại tế bào lớn	- Limphôm tế bào T loại nguyên bào miễn dịch - mạch máu	- Limphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào lớn và tế bào nhỏ; lan toả loại tế bào lớn; loại nguyên bào miễn dịch
- Limphôm tế bào B vùng rìa	- Limphôm limphô bào nhỏ; limphôm nang hoặc lan toả loại tế bào nhỏ có khía; hỗn hợp tế bào nhỏ và tế bào lớn	- Limphôm/Bệnh bạch cầu limphô bào T ở người lớn	- Limphôm hỗn hợp tế bào nhỏ và tế bào lớn; lan toả loại tế bào lớn, loại nguyên bào miễn dịch
- Limphôm tế bào tóc	--	- Limphôm tế bào lớn loại thoái sản	- Limphôm nguyên bào miễn dịch
- Limphôm lan toả loại tế bào lớn	- Limphôm lan toả loại tế bào lớn; nguyên bào miễn dịch; hỗn hợp tế bào nhỏ và tế bào lớn		

Một số thực thể limphôm không Hodgkin dưới đây sẽ được trình bày theo thuật ngữ của hệ thống phân loại W.F., hiện đang được áp dụng tại TP. Hồ Chí Minh

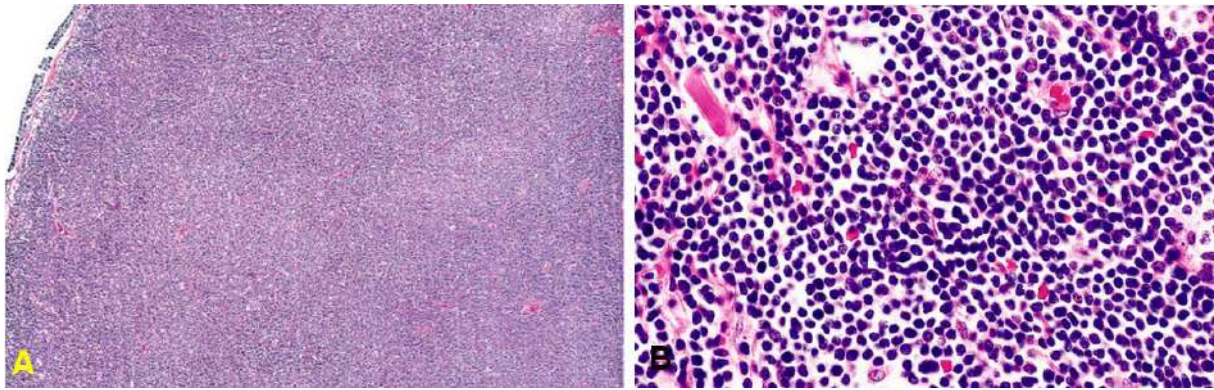
(1) Limphôm loại limphô bào nhỏ

- Thường gặp ở tuổi trung niên và người lớn tuổi. Đa số bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng. Bệnh tiến triển chậm, khả năng sống còn rất tốt.

- Cấu trúc hạch bị xoá, thay vào đó là hình ảnh lan toả một loại tế bào limphô tròn nhỏ, nhân đậm màu, nhiễm sắc chất thô, hạch nhân không rõ, bào tương rất ít. Phân bào hiếm.

- Tế bào ung thư có thể xâm nhập vào tủy xương, hoặc đi vào máu tạo hình ảnh giống như bệnh bạch cầu mãn dòng limphô. (Hình 17)

- Nguồn gốc tế bào u và kiểu hình miễn dịch: hầu hết các trường hợp limphôm loại limphô bào nhỏ xuất phát từ limphô bào B nhỏ, trưởng thành thành thực miễn dịch có sIgM+, CD5+, CD10-, CD23+, CD43+, CD19+, CD20+, CD79a+.

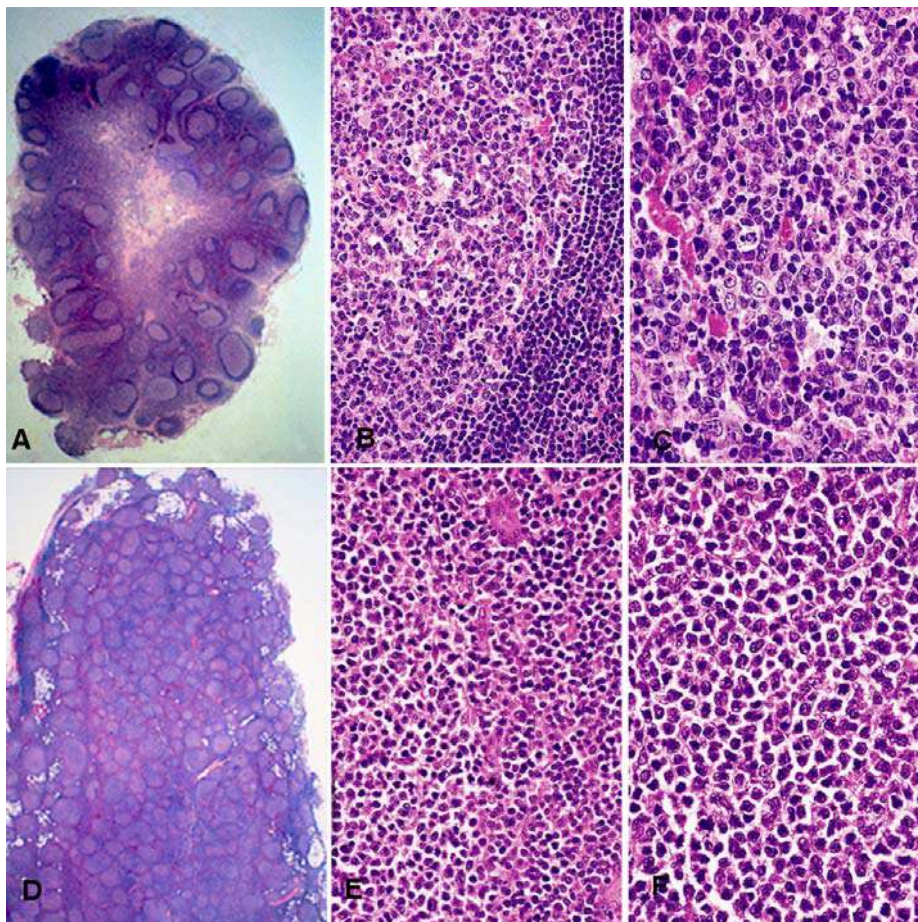


Hình 17: Lymphôm không Hodgkin loại lymphô bào nhỏ, cấu trúc hạch bị xóa (A); Lan toả một loại tế bào lymphô tròn nhỏ.

(2) Lymphôm dạng nang

- Thường gặp ở người lớn tuổi. Tiên lượng thay đổi tùy từng loại.
- Tế bào ung thư tập trung lại thành từng nang. Cần phân biệt hình ảnh của một LKH dạng nang với hình ảnh tăng sản nang phản ứng của hạch. Nang trong LKH có đặc điểm: (1) cấu trúc bình thường của hạch bị đảo lộn, nang phân bố từ vùng vỏ đến vùng tủy hạch, mất các viền lymphô bào nhỏ quanh các “trung tâm mầm”; (2) các nang có kích thước và hình dạng tương đối đồng đều; (3) thành phần tế bào trong nang thường đơn dạng, không có hiện tượng thực bào, phân bào có cả ở trong nang và ngoài nang, có phân bào bất thường. (Hình 18)

- Nguồn gốc tế bào u và kiểu hình miễn dịch: Tế bào u xuất phát từ các tế bào B của trung tâm mầm, có *slg+*, *CD5-*, *CD10+*, *CD43-*, *CD19+*, *CD20+*, *CD79a+*, *BCL-2+*.

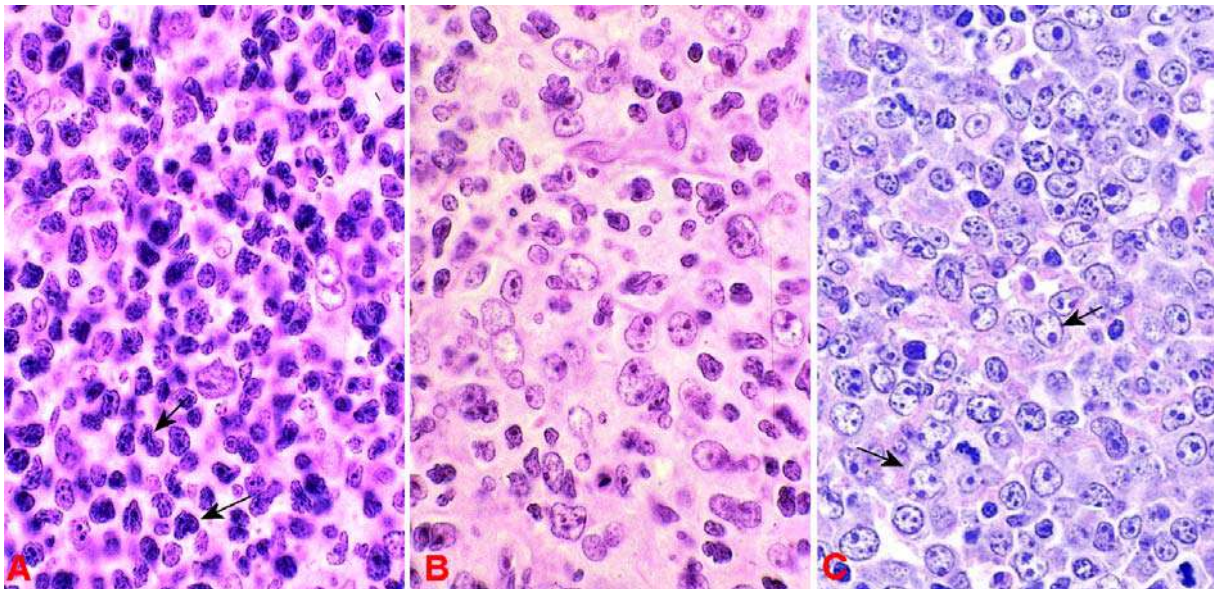


Hình 18: So sánh hạch tăng sản nang và lymphôm không Hodgkin dạng nang: Nang lymphô tăng sản kích thước to nhỏ, không đều, còn vùng tủy hạch (A), Còn viền lymphô bào nhỏ quanh nang (B), Nang có hình ảnh đa dạng tế bào, nhiều đại thực bào và phân bào (C). Nang tân sinh ác tính có kích thước đồng đều, phân bố từ vùng vỏ đến vùng tủy hạch (D), Nang không còn viền lymphô bào nhỏ bao quanh (E), Nang có hình ảnh đơn dạng một loại tế bào tân sinh ác tính (F).

Trong nang của các LKH dạng nang có chứa 2 loại tế bào: (1) tế bào nhỏ, kích thước xấp xỉ limphô bào bình thường, nhân méo mó, có khía, chất nhiễm sắc thô, hạch nhân không rõ, bào tương rất ít; (2) tế bào lớn, kích thước gấp hai lần limphô bào bình thường, viền bào tương rõ, nhân sáng, có 1-3 hạch nhân nằm gần màng nhân.

Tùy theo tỉ lệ các thành phần tế bào lớn và nhỏ, limphôm dạng nang được chia thành 3 loại:

- Limphôm dạng nang loại tế bào nhỏ, có khía: tế bào nhỏ chiếm đa số, thành phần tế bào lớn chỉ chiếm dưới 20%. Phân bào ít. Loại này thường gặp nhất. Thường không có triệu chứng lâm sàng. Bệnh hay lan tới các cơ quan ngoài hạch như tủy xương và gan. Tiên lượng tốt. (Hình 19A)
- Limphôm dạng nang loại hỗn hợp tế bào (tế bào nhỏ có khía và tế bào lớn): tế bào lớn chiếm tỉ lệ từ 20-50%. Tủy xương ít bị xâm nhiễm hơn, nhưng thường gặp các khối u trong ổ bụng. Tiên lượng tương tự limphôm dạng nang loại tế bào nhỏ, có khía. (Hình 19B)
- Limphôm dạng nang loại tế bào lớn: thành phần tế bào lớn chiếm tỉ lệ trên 50%. Chỉ số phân bào tăng. Loại này hiếm gặp hơn. Bệnh ít xâm lấn tủy xương. Thường tiến triển thành dạng lan toả. Tiên lượng xấu hơn hai loại trên. (Hình 19C)



Hình 19: Limphôm không Hodgkin dạng nang loại tế bào nhỏ nhân khía (A); dạng nang loại hỗn hợp tế bào (B); dạng nang loại tế bào lớn (C).

(3) Limphôm lan toả loại tế bào nhỏ có khía:

- Thường xảy ra ở tuổi trung niên và người lớn tuổi. Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ. Tiên lượng trung bình.

- Tế bào u có kích thước nhỏ đến trung bình, nhân méo mó hơi giống tâm bào, hạch nhân không rõ, bào tương ít. Tế bào u xâm nhập lan toả, xoá mất cấu trúc bình thường của hạch. (Hình 19A)

- Bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn trễ với gan, lách, hạch to và xâm lấn vào tủy xương.

- Nguồn gốc tế bào u và kiểu hình miễn dịch: đa số các trường hợp tế bào u xuất phát từ tế bào B nằm ở phần phía trong của vùng viền, có *slg+*, *CD5+*, *CD10-*, *CD23-*, *CD43+*, *CD19+*, *CD20+*, *CD79a+*, *CyclinD1+*.

(4) Limphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào:

- Limphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào, tế bào dòng B: có thể có hình ảnh tương tự như limphôm dạng nang loại hỗn hợp tế bào; hoặc hình ảnh trộn lẫn các limphô bào nhỏ với các tế bào dạng tương bào và tương bào; hoặc hình ảnh trộn lẫn các limphô bào nhỏ với các tế bào lớn nhân tròn có hoặc không có khía. (Hình 19B)

Lymphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào, tế bào dòng T: hình ảnh đặc trưng là các tế bào u có kích thước từ nhỏ đến lớn, nhân từ tròn đến không đều, bào tương sáng, trộn lẫn với các tế bào viêm như tương bào, bạch cầu đa nhân ái toan.

- Tiên lượng bệnh thay đổi tùy từng loại. Lymphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào xuất phát từ tế bào limphô B của tủy xương hoặc lymphôm loại limphô-tương bào có là những lymphôm grad thấp, tiên lượng tương đối tốt. Lymphôm tế bào B lớn loại giàu tế bào T và lymphôm tế bào T ngoại vi có tiên lượng xấu hơn, bệnh diễn tiến nhanh hơn.

- Nguồn gốc tế bào u và kiểu hình miễn dịch: 2/3 các trường hợp tế bào u có nguồn gốc từ tế bào dòng B và 1/3 các trường hợp có nguồn gốc từ tế bào dòng T. Đây là một nhóm gồm nhiều loại lymphôm khác nhau có chung đặc điểm hình thái là "lan toả và hỗn hợp tế bào lớn và tế bào nhỏ".

Nhóm có nguồn gốc từ tế bào dòng B bao gồm: (a) lymphôm lan toả loại hỗn hợp tế bào (của tế bào có nguồn gốc từ limphô bào B của trung tâm mầm, có *slg+*, *CD5-*, *CD10+*, *CD43-*, *CD19+*, *CD20+*, *CD79a+*, *BCL-2+*); (b) lymphôm loại limphô-tương bào (tế bào u xuất nguồn từ limphô bào B ngoại vi được kích thích biệt hoá thành tương bào trong đáp ứng miễn dịch nguyên phát, có *slgM+*, *CD5-*, *CD10-*, *CD23-*, *CD43+*, *CD19+*, *CD20+*, *CD79a+*); (c) lymphôm tế bào B lớn loại giàu limphô bào T.

Nhóm có nguồn gốc từ tế bào dòng T là các lymphôm tế bào T ngoại vi, có *pan-T+*, thường là *CD4+*, *CD8-*.

(5) Lymphôm lan toả loại tế bào lớn có khía và không khía:

- Lymphôm dạng lan toả loại tế bào lớn có khía và không khía được xem là một thực thể tương ứng với lymphôm dạng nang loại tế bào lớn có khía và không khía. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi. Tiên lượng xấu.

- Tế bào u có nhân khía, không đều hoặc nhân tròn. Nhân sáng, nhiễm sắc chất thô, có một hay nhiều hạch nhân nằm sát màng nhân. Bào tương trung bình. Phân bào nhiều. (Hình 19C)

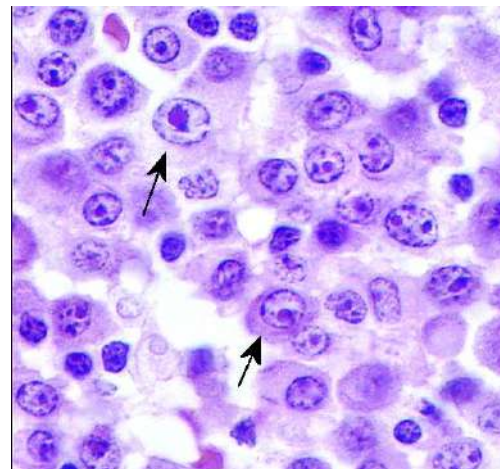
- Nguồn gốc tế bào u và kiểu hình miễn dịch: tế bào u xuất phát từ tế bào B của trung tâm mầm, có *slg+*, *CD5-*, *CD10+*, *CD43-*, *CD19+*, *CD20+*, *CD79a+*, *BCL-2+*.

(6) Lymphôm nguyên bào miễn dịch

- Bệnh xảy ra ở tuổi trung niên hoặc người lớn tuổi. Cả hai giới mắc bệnh như nhau. Bệnh diễn tiến nặng, hay xảy ra đồng thời với các bệnh lý gây suy giảm miễn dịch như hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), ghép cơ quan,...

- Hình ảnh vi thể cho thấy sự tăng sinh lan toả các tế bào kích thước lớn, gấp 3-4 lần limphô bào bình thường, bào tương nhiều, nhân sáng, hạch nhân to nằm giữa nhân. (Hình 20)

- Đa số các trường hợp u có nguồn gốc từ tế bào dòng B, chỉ một số ít có nguồn gốc tế bào dòng T.



H. 20: L. nguyên bào MD, tế bào có hạch nhân to.

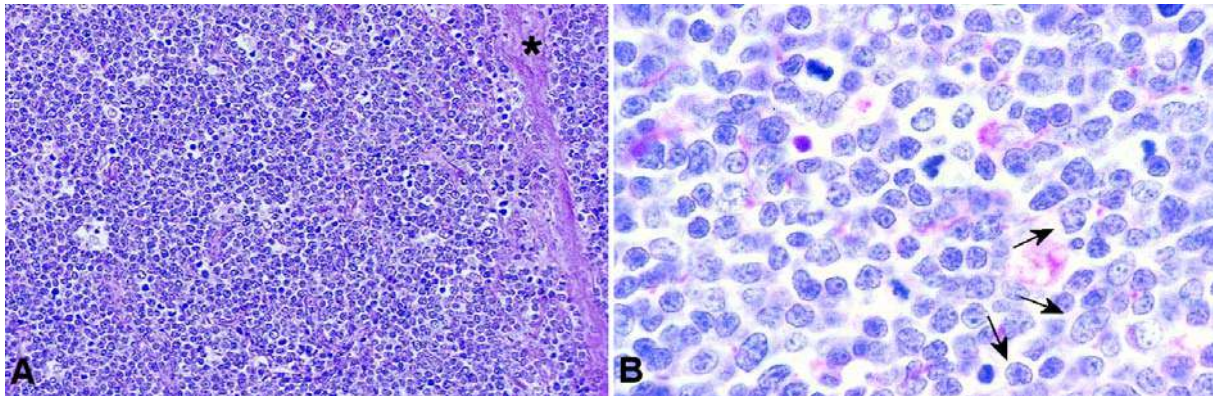
(7) Lymphôm nguyên bào limphô

- Lymphôm nguyên bào limphô T thường xảy ra ở bệnh nhân nam trẻ tuổi, biểu hiện lâm sàng là một khối trong trung thất phát triển nhanh. Ngoài ra còn có biểu hiện ở hạch ngoại vi, da, gan, lách, ... Hình ảnh vi thể đặc trưng là cấu trúc hạch bị xoá, thay thế bởi các nguyên bào có kích thước trung bình, nhân cuộn, hạch nhân không rõ, phân bào rất nhiều. Thường có thấm nhập các bạch cầu đa nhân ái toan. (Hình 21)

Lymphôm nguyên bào limphô B ít gặp, thường xảy ra ở bệnh nhân trẻ tuổi, lâm sàng thường thấy tổn thương ở da, xương, hạch, có thể xâm nhập tủy xương và máu. Trên vi thể, tế bào u xâm nhập lan tỏa mô hạch. Tế bào u có nhân tròn hoặc cuộn lại, hạch nhân không rõ, phân bào rất nhiều. Về mặt hình thái thường không phân biệt được nguyên bào limphô B và T.

- Bệnh tiến triển nhanh, mau chóng lan tràn vào các hệ cơ quan, tiên lượng xấu.

- Nguồn gốc tế bào u và kiểu hình miễn dịch: 90% các trường hợp xuất phát từ các nguyên bào limphô T, có TdT+, CD1a+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+; 10% xuất phát từ các nguyên bào limphô B, có TdT+, CD10+, CD19+, CD79a+.



Hình 21: Lymphôm nguyên bào limphô T xoá cấu trúc hạch, xâm nhập vỏ bao hạch (*) (A); Tế bào u có nhân tròn hoặc cuộn lại (mũi tên), hạch nhân không rõ, phân bào rất nhiều (B).

(8) Lymphôm tế bào nhỏ không khía (Burkitt và không Burkitt)

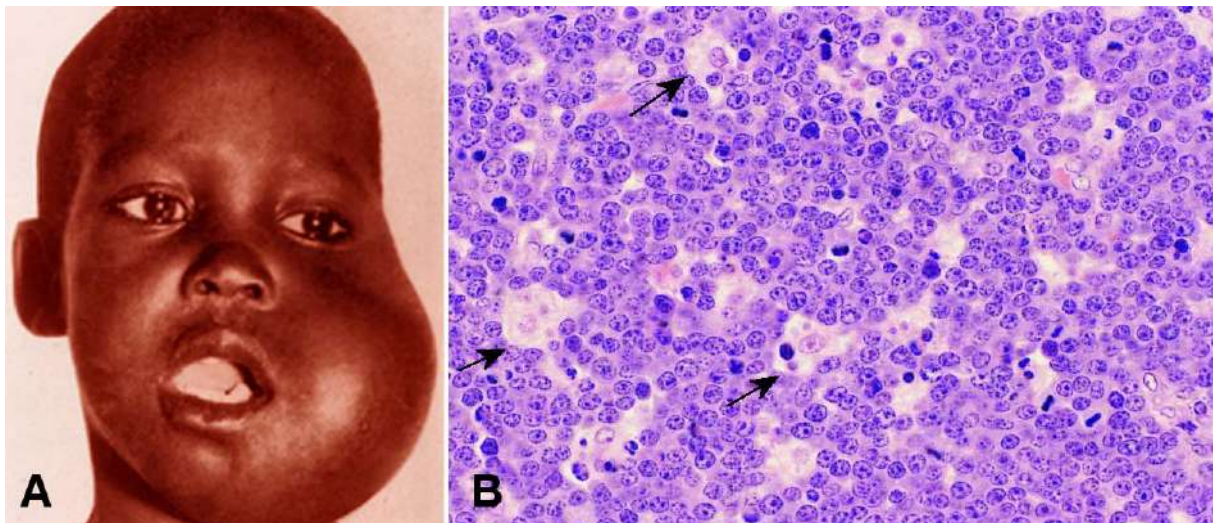
- Lymphôm Burkitt có 3 biến thể lâm sàng khác nhau:

(a) Lymphôm Burkitt dịch vùng: gặp ở Châu Phi xích đạo, là ung thư thường gặp nhất của trẻ em tại đây, đỉnh tuổi mắc bệnh 4-7 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 2/1. 50% trường hợp có u ở hàm và xương mặt. Ruột, buồng trứng, thận, tuyến vú cũng có thể bị bệnh. Tất cả bệnh nhân đều có bộ gen của EBV trong đa số tế bào u.

(b) Lymphôm Burkitt lẻ tẻ: biến thể này có thể gặp ở mọi nơi trên thế giới, thường gặp ở trẻ em và người trẻ, tỉ lệ nam/nữ là 2/1 hoặc 3/1. U ở hàm ít gặp hơn, đa số bệnh nhân có khối u trong ổ bụng. Buồng trứng, thận, tuyến vú cũng hay bị bệnh. Cũng có thể gặp hạch to. Chỉ có khoảng 30% các trường hợp có nhiễm EBV.

(c) Lymphôm Burkitt liên quan với suy giảm miễn dịch: biến thể này gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV (human immunodeficiency virus). Bệnh nhân có biểu hiện hạch to và cũng thường bị xâm nhập tủy xương, 25 -40% các trường hợp có nhiễm EBV.

- Hình ảnh vi thể đặc trưng của lymphôm Burkitt là các tế bào u đồng dạng có kích thước trung bình, xâm nhập lan tỏa. tế bào có nhân tròn, nhiễm sắc chất thô, bào tương ái kiềm đậm. Phân bào rất nhiều. Nhiều đại thực bào ăn các mảnh nhân vỡ nằm chen giữa các tế bào u tạo hình ảnh “bầu trời sao”. Hình ảnh vi thể đặc trưng này gặp trong lymphôm Burkitt dịch vùng và phần lớn các lymphôm Burkitt lẻ tẻ, nhất là ở trẻ em. (Hình 22)



Hình 22: Lymphôm Burkitt dịch vùng, tổn thương hàm đặc trưng (A), tế bào u đồng dạng, có kích thước trung bình, nhân tròn, Phân bào rất nhiều. Nhiều đại thực bào (mũi tên) (B).

Biến thể lymphôm Burkitt không điển hình cũng có tế bào u có kích thước trung bình với tỉ lệ phân bào cao, tuy nhiên hình dạng và kích thước nhân đa dạng hơn, hạch nhân rõ hơn.

Bệnh tiến triển rất nhanh do thời gian nhân đôi của tế bào u ngắn. Tuy nhiên, limphôm Burkitt rất nhạy với hoá trị. Điều trị ở giai đoạn sớm, 90% Burkitt dịch vùng có thể khỏi bệnh. Đáp ứng điều trị ở trẻ em tốt hơn người lớn.

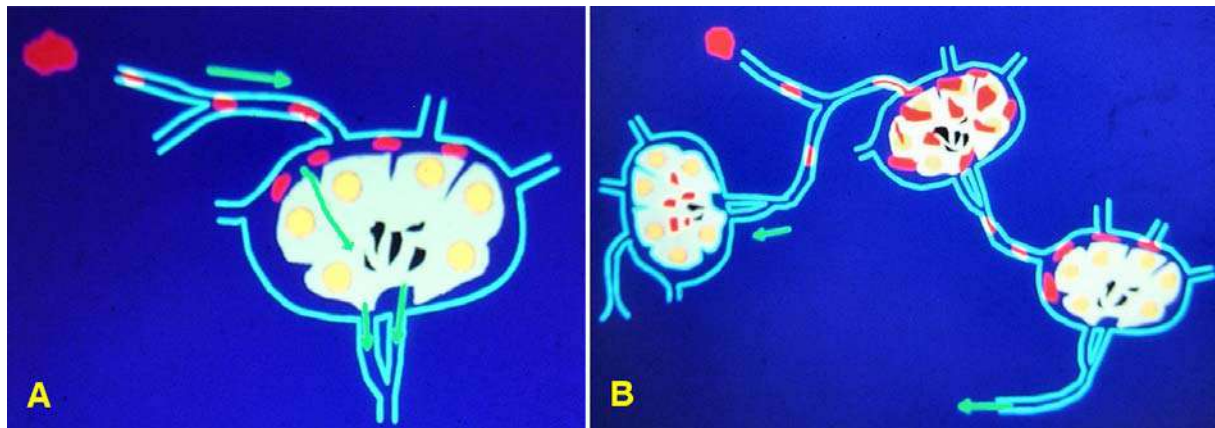
Nguồn gốc tế bào u và kiểu hình miễn dịch: tế bào u xuất phát từ tế bào B của trung tâm mầm, có sIgM+, CD5-, CD10+, CD23-, CD19+, CD20+, CD79a+, BCL-6+, BCL-2-.

VI. UNG THƯ DI CĂN HẠCH

1. Hạch là vị trí di căn rất thường gặp của các ung thư. Tần suất cho di căn hạch thay đổi khác nhau tùy loại ung thư. Các carcinôm và mêlanôm thường hay cho di căn hạch. Ngược lại, hiếm khi các sarcôm cho di căn hạch, ngoại trừ sarcôm cơ vân, sarcôm mạch máu, sarcôm hoạt mạc, u mô bào sợi ác.

2. Tế bào ung thư di căn theo mạch bạch huyết đến hạch vùng. Khởi đầu, các tế bào ung thư xâm nhập vào các xoang bạch huyết dưới vỏ, rồi đến các xoang quanh nang, xoang tủy. Sau đó, từ các xoang bạch huyết, tế bào ung thư tăng sinh xâm nhập vào nhu mô hạch, hậu quả là cấu trúc bình thường của hạch bị xoá đi, một phần hay toàn bộ mô hạch bị thay thế bởi các đám tế bào ung thư.

Cũng có khi do khối ung thư di căn phát triển gây lấp tắc mạch bạch huyết trong hạch, dòng bạch huyết bị trào ngược lại, mang các tế bào ung thư vào hạch lân cận bằng mạch bạch huyết đi của hạch này và xâm nhiễm trước tiên tại vùng tủy hạch. (Hình 23)



Hình 23: Tế bào ung thư di căn đến hạch theo đường bạch huyết (A); đôi khi di căn ngược dòng (B).

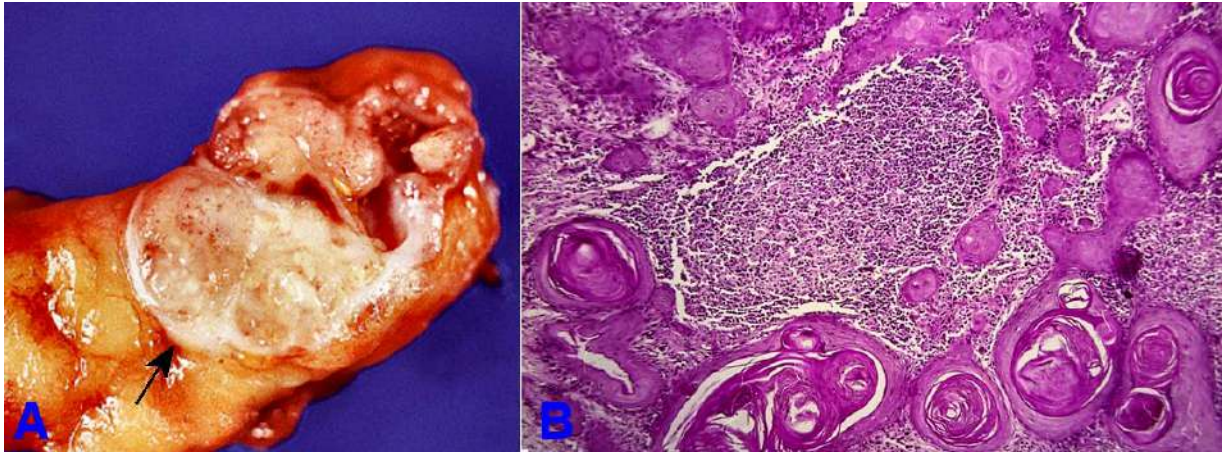
3. Khi đã biết khối ung thư nguyên phát, việc khảo sát tìm hạch di căn có ý nghĩa hết sức quan trọng. Có hay không có hạch di căn, cũng như mức độ di căn là một yếu tố giúp đánh giá giai đoạn ung thư để lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp.

4. Di căn hạch cũng có khi là triệu chứng được phát hiện đầu tiên của một ung thư. Thông thường, khi kích thước khối ung thư nguyên phát càng lớn thì tỉ lệ cho di căn hạch càng tăng. Nhưng trong một số trường hợp ung thư mũi hầu, khẩu hầu, khối ung thư nguyên phát có kích thước rất nhỏ đã cho di căn hạch cổ. Cũng có trường hợp hạch bị di căn nhưng không rõ ổ nguyên phát.

5. Chẩn đoán phân biệt giữa ung thư nguyên phát của hạch và ung thư di căn đến hạch đôi khi rất khó khăn. Các đặc điểm gợi ý một ung thư di căn gồm: tế bào ác tính có khuynh hướng kết dính tạo thành từng ổ, giới hạn rõ với mô limphô chung quanh, có thể kèm theo hiện tượng hoại tử và tăng sản xoang phản ứng. Đôi khi trên mô học không phân biệt được giữa ung thư nguyên phát hay thứ phát tại hạch, người ta phải sử dụng những phương pháp nhuộm đặc biệt hoặc hóa mô miễn dịch để xác định chẩn đoán.

6. Vị trí hạch di căn và hình ảnh vi thể cho nhiều gợi ý để tìm khối ung thư nguyên phát. Ung thư vùng sàn miệng thường cho di căn hạch dưới cằm. Ung thư di căn đến nhóm hạch cổ cao thường là từ đường hô hấp và tiêu hoá trên. Ung thư di căn đến nhóm hạch cổ giữa với hình ảnh nhú trên vi thể gợi ý một ung thư dạng nhú nguyên phát từ tuyến giáp; nếu có hình ảnh tế bào gai, khối u nguyên phát có thể ở đường hô hấp hay tiêu hoá trên như hầu, thanh quản. Ung thư di căn đến hạch trên đòn đa số là từ phổi hay tuyến vú. Nếu là hạch trên đòn trái, nhiều khả năng khối ung thư nguyên phát nằm ở dạ dày, tụy, tuyến tiền liệt và tinh hoàn. Ung thư di căn

đến hạch nách thường là từ tuyến vú. Ung thư di căn hạch ben thường là các ung thư của cơ quan sinh dục ngoài, mêlanôm ác hoặc carcinôm tế bào gai ở chi dưới. (Hình 24)



Hình 24: Carcinôm tế bào gai di căn hạch, một phần mô hạch bị xâm nhiễm bởi khối ung thư di căn (mũi tên) (A); Tế bào gai ung thư biệt hoá rõ tạo nhiều cầu sừng (B).

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trong bệnh Hodgkin, tỉ lệ tế bào nào sau đây có ý nghĩa giúp tiên lượng bệnh :
A/ Tế bào Hodgkin B/ Bạch cầu đa nhân ái toan C/ Bạch cầu đa nhân trung tính
D/ Lymphô bào E/ Tương bào
2. Phân loại Working Formulation (phân loại thực hành cho lâm sàng) của các lymphôm không Hodgkin được chấp nhận rộng rãi vì :
A/ Là phân loại đầy đủ nhất
B/ Là phân loại mới nhất
C/ Giúp định hướng cho điều trị nhờ phân biệt được nguồn gốc tế bào B hay T
D/ Đơn giản: tiêu bản nhuộm thường qui (HE), đọc dưới kính hiển vi quang học, có kết hợp với thời gian sống còn
E/ Chia thành 4 nhóm chính dựa vào hình ảnh vi thể
3. Ung thư di căn hạch có đặc điểm :
A/ Dễ dàng phân biệt với lymphôm của hạch
B/ Carcinôm và mêlanôm ít khi cho di căn hạch
C/ Sarcôm thường cho di căn hạch nhiều nhất
D/ Vị trí hạch di căn và hình ảnh vi thể gợi ý khối u nguyên phát
E/ Tế bào ung thư thường xâm nhập trước tiên vào xoang tủy
4. Tăng sản nang của hạch có đặc điểm :
A/ Đáp ứng với tác nhân gây đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào
B/ Các nang lymphô tăng sản phân bố từ vùng vỏ đến vùng tủy hạch
C/ Các nang lymphô tăng sản có kích thước to nhỏ không đều
D/ Nang tăng sản có hình ảnh đơn dạng tế bào, nhiều phân bào
E/ Các nang tăng sản mạnh, kết hợp nhau, mất viền lymphô bào nhỏ xung quanh
5. Lymphôm không Hodgkin dạng nang có đặc điểm
A/ Là loại lymphôm thường gặp ở trẻ em B/ Là loại lymphôm có độ ác tính cao
C/ Nang kích thước thay đổi, không đều D/ Nang đơn dạng một loại tế bào
E/ Tất cả đều đúng

BỆNH LÝ XƯƠNG, KHỚP VÀ PHẦN MỀM

Mục tiêu:

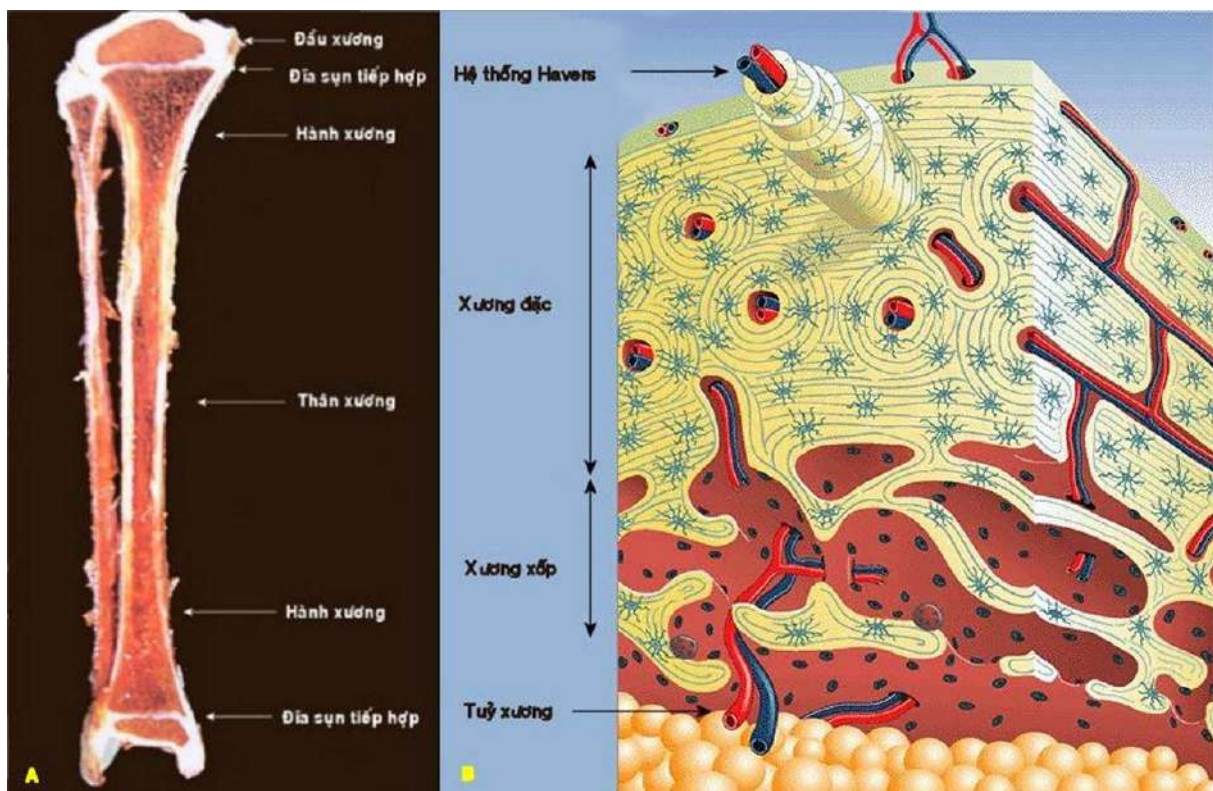
1. Nêu được đặc điểm bệnh học của 3 bệnh xương chuyển hóa.
2. Mô tả hình thái tổn thương gãy xương và viêm xương tuỷ xương sinh mủ.
3. Nêu đặc điểm dịch tế học và đặc điểm lâm sàng - GPB của 1 số u xương thường gặp.
4. Kể tên các loại bệnh lý ở khớp, phân biệt được sự khác nhau về bệnh học giữa bệnh thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp.
5. Mô tả một số đặc điểm chung của u phần mềm.

BỆNH LÝ XƯƠNG

Nhắc lại mô học:

Bộ xương của người gồm 206 cái, khác nhau về hình dạng và kích thước nhưng có thể gộp thành 2 loại chính: xương ống và xương dẹt. Xương dẹt (xương sọ, xương ức, xương chậu) được hình thành trực tiếp từ trung mô theo kiểu cốt hóa màng (Intramembranous ossification). Xương ống được tạo ra qua trung gian của mô sụn, nhờ vào hoạt động của các trung tâm cốt hóa nguyên phát và thứ phát tương ứng tại phần thân và phần đầu của mô hình sụn, sau đó tiếp tục gia tăng kích thước nhờ vào hoạt động của đĩa sụn tiếp hợp, đây là kiểu cốt hóa trong sụn (endochondral ossification). Về mặt giải phẫu học, xương ống được phân thành các 3 vùng khác nhau tùy theo tương quan với đĩa sụn tiếp hợp (epiphyseal plate): đầu xương, thân xương và hành xương. (Hình 1A)

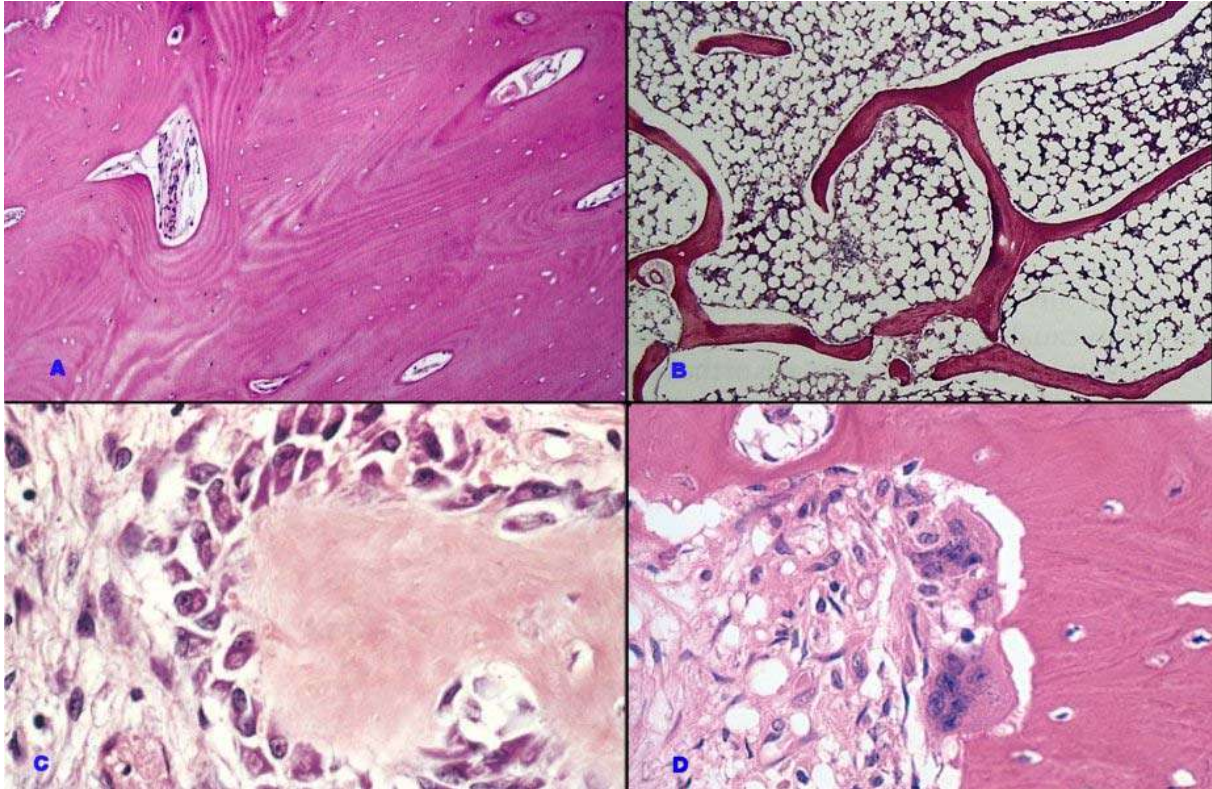
Trên đại thể, mọi loại xương đều được tạo bởi 2 loại mô xương: mô xương đặc ở bên ngoài và mô xương xốp ở trong; giữa các bè xương xốp là các hốc chứa tủy xương và mỡ. (hình 1B)



Hình 1: Các phần giải phẫu học của một xương ống (1A), mô xương đặc, xương xốp và tủy xương.

Trên vi thể, đơn vị cấu tạo căn bản của xương đặc và xương xốp là các lá xương (lamellae) xếp song song với nhau (Hình 2A, 2B). Ở xương đặc, các lá xương này xếp đồng tâm tạo thành các hệ thống Havers, chạy song song với trục của xương ống.

Lá xương được tạo bởi tế bào xương, vùi trong chất nền xương đã được khoáng hóa. Chất nền xương (bone matrix) khi chưa được khoáng hóa thì được gọi là chất dạng xương (osteoid), cấu tạo chủ yếu bởi các sợi collagen tít I, và có thêm một số protein khác cần thiết cho quá trình khoáng hóa như osteocalcin, osteonectin. Khi đã được khoáng hóa thì thành phần khoáng chất sẽ chiếm 65% khối lượng chất nền xương, chủ yếu là các tinh thể hydroxyapatit calci ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) và một lượng nhỏ phosphat calci.



Hình 2: Các lá xương xếp đồng tâm tạo thành hệ Havers của xương đặc (A); các lá xương xếp song song trong các bè xương xốp, ngăn ra các hốc chứa tế bào của tủy tạo huyết và mỡ (B); các tạo cốt bào đang hoạt động tạo xương (C); các hủy cốt bào đang hủy xương (D)

Tế bào xương gồm 4 loại sau:

- **Tiền tạo cốt bào** (osteoprogenitor cells): là các tế bào trung mô nằm gần bè xương, có khả năng biệt hóa thành các tạo cốt bào.

- **Tạo cốt bào** (Osteoblast): là tế bào tạo xương, có khả năng tổng hợp ra chất nền xương

- **Cốt bào** (Osteocytes): nằm trong các hốc của lá xương, không còn hoạt động tạo xương nhưng giữ vai trò quan trọng trong việc điều hòa hàm lượng calci và phosphor huyết tương.

- **Hủy cốt bào** (Osteoclast): là tế bào đa nhân (6-12 nhân), xuất nguồn từ tế bào gốc thuộc dòng mônô bào – bạch cầu hạt của tủy tạo huyết, có khả năng sản xuất các enzym tiêu hủy chất nền xương. (Hình 2C, 2D)

Hoạt động của tạo cốt bào và hủy cốt bào luôn được phối hợp nhịp nhàng với nhau: trong giai đoạn xương tăng trưởng, hoạt động tạo xương chiếm ưu thế hơn hoạt động hủy xương; khi cơ thể đã đến tuổi trưởng thành, bộ xương đã tăng trưởng đến cực đại thì 2 hoạt động trên được giữ cho cân bằng, đảm bảo xương luôn được tu sửa và đổi mới hàng năm từ 5-10% khối lượng; từ sau 35 tuổi, khối lượng xương bắt đầu giảm dần do hoạt động hủy xương chiếm ưu thế hơn.

Hoạt động của tạo cốt bào và hủy cốt bào chịu tác động của nhiều yếu tố khác nhau:

- Hormôn tuyến cận giáp (Parathyroid hormon, PTH) kích thích hủy cốt bào tái hấp thu xương, làm tăng hàm lượng calci huyết.
- Vitamin D làm tăng hấp thu calci và phospho tại ruột, thúc đẩy sự khoáng hoá chất dạng xương.
- Calcitonin do tế bào cận nang tuyến giáp tiết ra, tác động ngược với PTH, làm ức chế hoạt động của hủy cốt bào.

Trong cơ thể, bộ xương đảm nhiệm các chức năng :

- Tạo khung bảo vệ cho não bộ, tủy sống và các cơ quan trong lồng ngực như tim và phổi.
- Làm giá đỡ cho các cơ bám vào để thực hiện các cử động của cơ thể.
- Chứa tủy xương tạo máu.
- Là nơi dự trữ chính calci của cơ thể và một số ion khác như phosphát, natri và magne.

I. BỆNH XƯƠNG CHUYỂN HÓA (Metabolic bone diseases)

Là các bệnh rối loạn chuyển hoá có thể gây ra các tổn thương thứ phát ở xương, bao gồm tình trạng giảm khối lượng xương (do mất cân bằng giữa hoạt động tạo xương và hủy xương) và/hoặc tình trạng giảm khoáng hoá xương. Sau đây là một số bệnh xương chuyển hoá tương đối thường gặp:

A. BỆNH MỀM XƯƠNG (Osteomalacia) và BỆNH CÒI XƯƠNG (Rickets)

Là bệnh xương chuyển hóa được đặc trưng bởi tình trạng khoáng hóa không đầy đủ chất dạng xương. Bệnh xảy ra ở người lớn được gọi là bệnh mềm xương, xương không được khoáng hóa đầy đủ nên dễ gãy. Bệnh xảy ra ở trẻ em được gọi là bệnh còi xương, vì xương còn đang tăng trưởng, sụn tiếp hợp chưa đóng nên bộ xương dễ bị biến dạng.

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh:

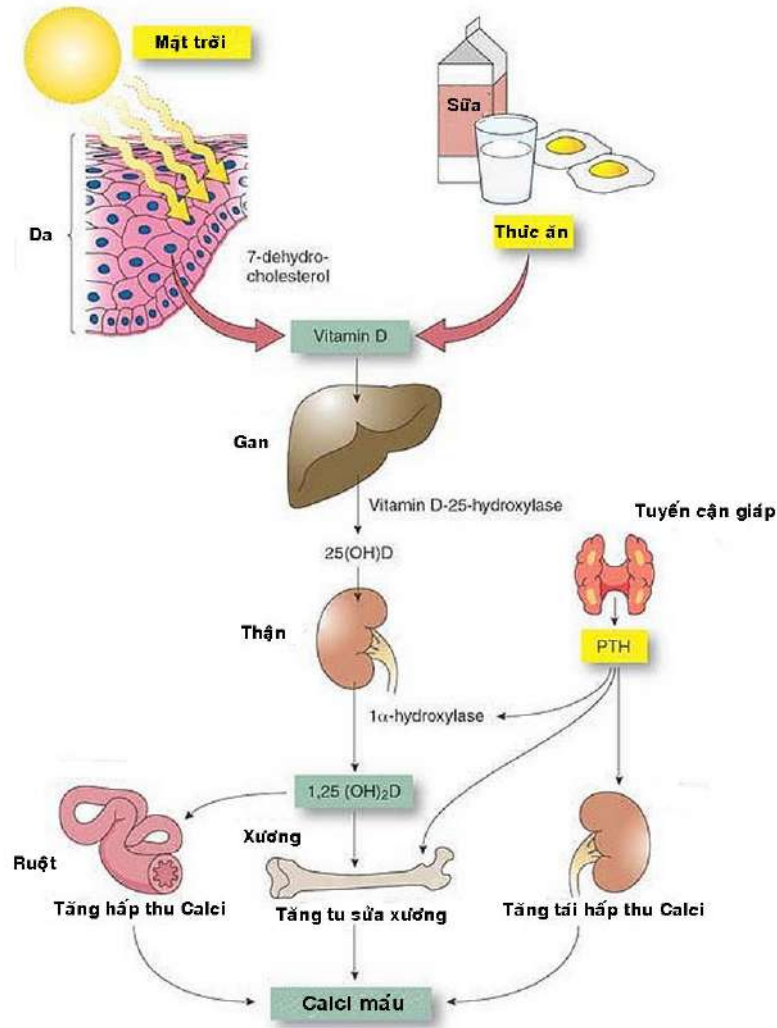
Nguyên nhân gây bệnh thường gặp nhất của bệnh mềm xương và còi xương là tình trạng thiếu hụt vitamin D hoặc rối loạn chuyển hóa vitamin D.

Vitamin D cần thiết cho cơ thể có sẵn trong thức ăn và được hấp thu tại ruột; hoặc được tổng hợp mới từ 7-dehydrocholesterol tại da, dưới tác động của tia cực tím có trong ánh sáng mặt trời. Vitamin D này vẫn còn ở dạng chưa hoạt động (Cholecalciferol), sẽ được hydroxyl hóa tại gan thành 25-hydroxycholecalciferol và sau đó lại được hydroxyl hóa lần thứ hai tại thận dưới tác động của hormon PTH của tuyến cận giáp để trở thành dạng hoạt động (1,25-dihydroxycholecalciferol).

Chức năng chính của vitamin D là duy trì sự ổn định hàm lượng calci và phospho trong máu, điều kiện cần thiết cho hoạt động khoáng hóa tại xương, thông qua các tác động tại ruột, xương và thận.

- Tại ruột: Kích thích sự hấp thu calci và phospho.
- Tại xương: phối hợp với PTH của tuyến cận giáp, điều hòa hoạt động của hủy cốt bào và kích thích tạo cốt bào hoạt động gây khoáng hóa chất dạng xương.
- Tại thận: kích thích sự tái hấp thu calci tại ống thận xa.

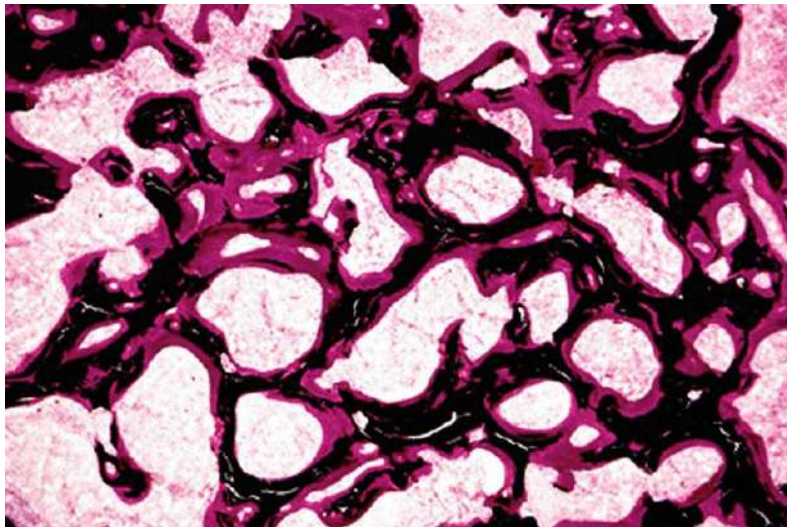
Như vậy tình trạng thiếu hụt vitamin D sẽ xảy ra khi nguồn thực phẩm không cung cấp đủ vitamin D, thiếu tiếp xúc với ánh nắng, kém hấp thu tại ruột do các bệnh lý đường tiêu hóa và gan mật (thí dụ bệnh celiac, bệnh Crohn, bệnh lý tắc nghẽn đường mật...), khi có các rối loạn chuyển hóa vitamin D bẩm sinh hoặc mắc phải (thí dụ thiếu hụt bẩm sinh các enzym cần thiết cho quá trình hydroxyl hóa vitamin D tại gan và thận). Sự thiếu hụt vitamin D làm cho xương không được khoáng hóa đầy đủ, trở nên mềm, dễ gãy và có thể bị biến dạng nếu xương còn đang trong giai đoạn tăng trưởng (Hình 3).



Hình 3: Chuyển hoá vitamin D

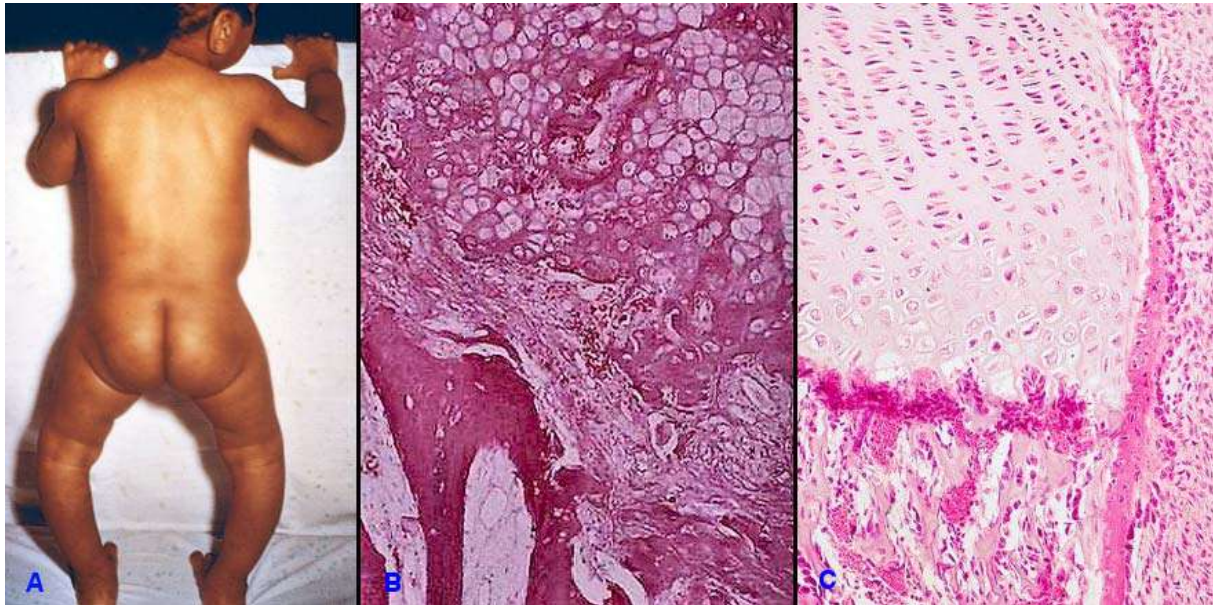
Hình thái tổn thương:

Trong **bệnh mềm xương ở người lớn**, chất dạng xương do tạo cốt bào sản xuất không được khoáng hóa đầy đủ nên ứ lại. Mặc dù xương không bị biến dạng nhưng trở nên yếu và dễ gãy. Trên vi thể, các bè xương được phủ bởi một lớp chất dạng xương dày hơn bình thường gấp hàng chục lần (bình thường không dày quá 12mcm), có thể quan sát dễ dàng khi nhuộm đặc biệt (hình 4).



Hình 4 : Trong bệnh mềm xương, các bè xương (màu đen) được phủ bởi một lớp dày chất dạng xương màu đỏ (PP nhuộm von Kassa).

Trong **bệnh còi xương ở trẻ em**, tổn thương tập trung tại đĩa sụn tiếp hợp. Tại đây, do sụn không được khoáng hóa đầy đủ nên các hủy cốt bào không tiêu hủy được; quá trình cốt hóa trong sụn bị đình trệ. Đĩa sụn tiếp hợp phình to do sụn vẫn tiếp tục tăng sinh trong khi xương lại mềm đi vì không được khoáng hóa, kết quả bộ xương của trẻ dễ bị các biến dạng như: hộp sọ dẹt vùng chẩm và nhô vùng trán, lồng ngực chim bồ câu, chuỗi hạt sườn, lưng gù, chân ngắn và cong vòng... Trên vi thể, cấu trúc của đĩa sụn tiếp hợp bị rối loạn với các tế bào sụn phình to, sắp xếp lộn xộn (Hình 5).



Hình 5: Trẻ còi xương có chân cong vòng (A); Đĩa sụn tiếp hợp phình to và cấu trúc bị rối loạn (B), so sánh với đĩa sụn tiếp hợp bình thường (C).

Liên hệ lâm sàng:

Tùy theo mức độ tiến triển của bệnh mềm xương, bệnh nhân có thể chỉ thấy đau nhẹ trong xương, hoặc đến mức bị tàn phế vì gãy xương (cổ xương đùi, xương sườn, xương đốt sống). Ở trẻ em mắc bệnh còi xương, các biến dạng xương có thể tăng lên khi trẻ đi lại, làm tăng các lực tác động lên bộ xương. Khi bệnh mềm xương và bệnh còi xương chưa có biến chứng, điều trị dễ dàng bằng vitamin D và calci.

B. BỆNH VIÊM XƯƠNG SỢI HÓA BỌC (Osteitis fibrosa cystica)

Là một loại bệnh xương chuyển hóa do tình trạng cường tuyến cận giáp gây ra.

Cơ chế bệnh sinh:

90% trường hợp cường tuyến cận giáp là do có u tuyến lành ở tuyến cận giáp (parathyroid adenoma), 10% trường hợp còn lại là do tăng sản tuyến cận giáp (parathyroid hyperplasia). Sự tăng tiết hormon PTH của tuyến cận giáp sẽ tác động trên:

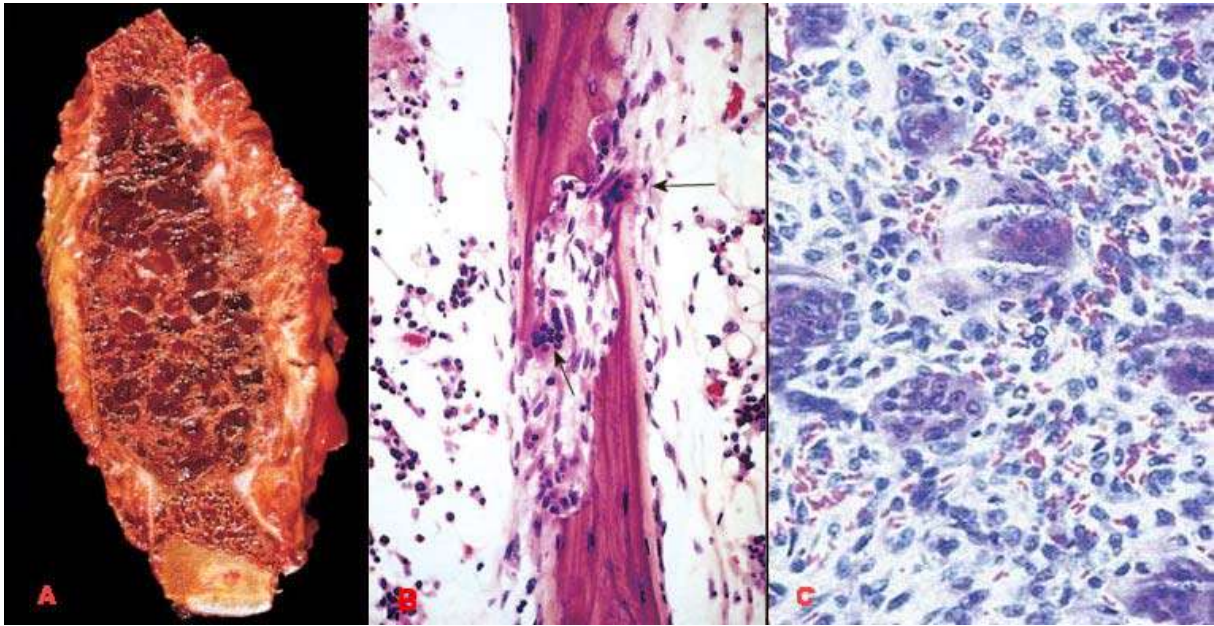
- Xương: kích thích hủy cốt bào tăng hoạt động hủy xương
- Thận: tăng tái hấp thu calci và tăng bài xuất phospho, tăng tổng hợp 1,25-dihydroxycholecalciferol
- Ruột: tăng hấp thu calci một cách gián tiếp qua trung gian của 1,25-dihydroxycholecalciferol.

Kết quả, hoạt động hủy xương tại xương gia tăng, hàm lượng calci trong máu cao nhưng hàm lượng phospho lại rất thấp.

Hình thái tổn thương:

Vì một lý do chưa rõ, hoạt động hủy xương xảy ra ở mô xương đặc của vỏ xương nhiều hơn tại mô xương xốp. Các hủy cốt bào ở màng ngoài xương và màng trong xương “gặm vào” các bè xương, phá rộng các ống Havers và ống Volkmann, làm mỏng vỏ xương. Phần tuỷ xương

lân cận bị hóa sợi, xuất huyết và thoái hoá bục, tạo ra một khối màu nâu giống u nên còn được gọi là “**u nâu**”. Trên vi thể, có thể thấy hình ảnh các bè xương bị gặm mòn, xung quanh là mô sợi chứa nhiều huỷ cốt bào và đại thực bào ứ đọng hemosiderin (Hình 6).



Hình 6: Tổn thương hoá bục màu nâu ở xương sườn, còn gọi là u nâu (A), các huỷ cốt bào gặm vào bè xương đặc (mũi tên, B), tổn thương gồm nhiều huỷ cốt bào, đại thực bào (C).

Liên hệ lâm sàng:

Tình trạng huỷ xương xuất huyết có thể gây đau, xương trở nên yếu và dễ gãy. Điều trị bằng cách cắt bỏ u tuyến cận giáp, hoặc cắt bớt 3 tuyến cận giáp và phân nửa tuyến cận giáp còn lại đối với trường hợp tăng sản tuyến giáp, có thể chữa khỏi các tổn thương xương nói trên.

C. BỆNH LOÃNG XƯƠNG (Osteoporosis):

Là một bệnh xương chuyển hoá rất thường gặp, đặc trưng bởi tình trạng suy giảm khối lượng xương đã được khoáng hoá (mineralized bone); làm tăng nguy cơ gãy xương. Bệnh loãng xương thường xảy ra lan toả trên toàn bộ hệ xương, chỉ một số ít trường hợp mới xảy ra khu trú ở vài xương (thường do không sử dụng, như trường hợp liệt chi).

Đối với kiểu lan toả, phân biệt 2 loại:

- **Loãng xương nguyên phát**, xảy ra ở phụ nữ hậu mãn kinh (týp I) và người già > 70 tuổi (týp II). Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của loại này chưa hoàn toàn được hiểu rõ.
- **Loãng xương thứ phát**, có nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh tương đối rõ rệt như:
 - * Các rối loạn nội tiết: tình trạng cường tuyến cận giáp (do tăng sản hoặc u tuyến cận giáp), cường tuyến giáp sẽ làm tăng hoạt động huỷ xương của huỷ cốt bào.
 - * Các bệnh máu ác tính như bệnh đa u tuỷ, một số bệnh bạch cầu và limphôm cũng làm tăng hoạt động các huỷ cốt bào.
 - * Tình trạng kém hấp thu calci, phospho và vitamin D ở ruột do các bệnh lý đường tiêu hoá và bệnh lý gan.
 - * Biến chứng khi sử dụng một số loại thuốc, đặc biệt là các corticoid.

Do bệnh loãng xương nguyên phát là loại thường gặp nhất nên trên thực tế khi nói tới bệnh loãng xương là có ý nói về loại này. Sau đây là một số đặc điểm của bệnh loãng xương nguyên phát.

Dịch tế học:

Ở người bình thường, bộ xương tăng trưởng đạt đến khối lượng cực đại trong khoảng tuổi 25 -35; sau đó bắt đầu giảm dần theo tuổi tác do hoạt động tạo xương không còn theo kịp hoạt động hủy xương, với tốc độ mất xương trung bình hàng năm vào khoảng 0,7% khối lượng xương. Sự mất xương thường xảy ra ở những vùng chứa nhiều xương xốp như các xương đốt sống và cổ xương đùi, giải thích lý do vì sao các trường hợp gãy xương trong bệnh loãng xương lại hay thấy tại đây. Ở Mỹ, tỉ lệ gãy cổ xương đùi ở người già trong độ tuổi 80 là 15% , đến tuổi 90 là 25%.

Điều hiển nhiên là nếu khối lượng xương cực đại đã đạt được khi trưởng thành càng lớn thì biến chứng gãy xương do loãng xương về sau sẽ càng thấp. Người ta thấy chỉ số cực đại này khác biệt nhau tùy theo giới và chủng tộc: giới nam cao hơn giới nữ, người da đen cao hơn da trắng và da vàng; do vậy, giới nữ có nguy cơ gãy cổ xương đùi cao gấp đôi giới nam.

Ở phụ nữ mãn kinh, tốc độ mất xương còn nhanh hơn nữa, trung bình mỗi năm khoảng 2% khối lượng xương đặc và 9% xương xốp. Do đó, 50% phụ nữ mãn kinh có nguy cơ bị gãy xương so với tỉ lệ 2-3% ở giới nam cùng độ tuổi.

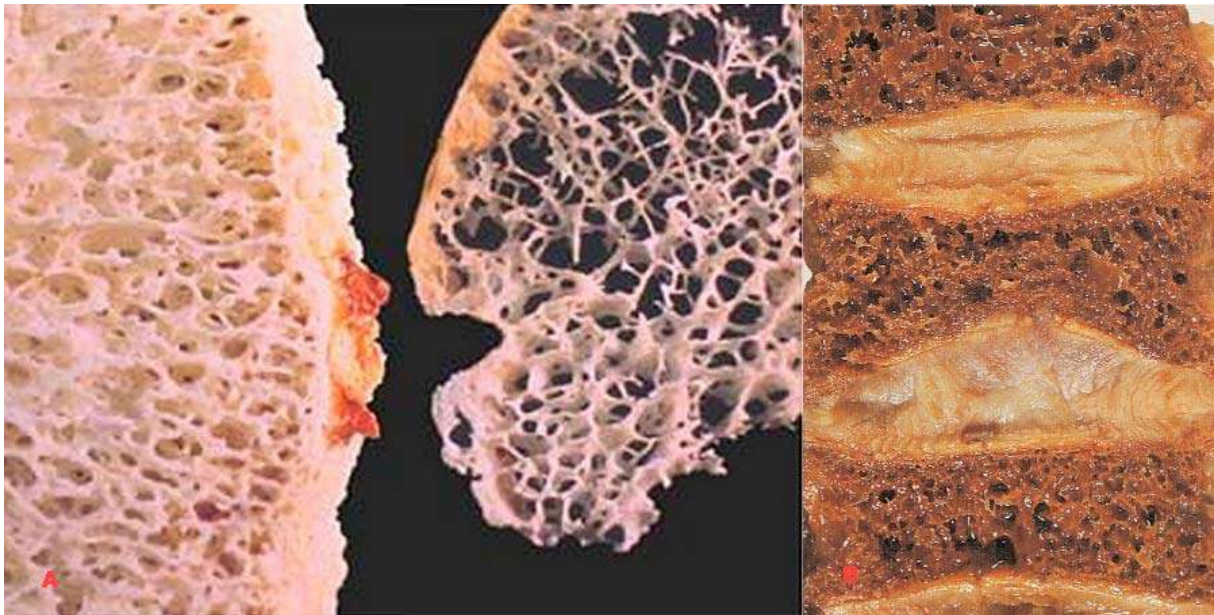
Cơ chế bệnh sinh:

Tuy chưa hoàn toàn sáng tỏ trong bệnh loãng xương nguyên phát, nhưng có thể do hoạt động tương tác của những yếu tố sau:

- Các biến đổi do tuổi: càng lớn tuổi thì hoạt động của tạo cốt bào càng yếu, trong khi đó hoạt động của hủy cốt bào vẫn như trước.
- Sự suy giảm hàm lượng estrogen ở phụ nữ mãn kinh, sẽ kích thích hoạt động của hủy cốt bào qua trung gian interleukin 1 và TNF.
- Sự suy giảm tự nhiên các hoạt động thể lực ở người già, sẽ hạn chế hoạt động tu sửa xương, dẫn đến tăng mất xương.
- Chế độ ăn không cung cấp đủ calci, phospho, vitamin D.

Hình thái tổn thương:

Tổn thương của bệnh loãng xương xảy ra trên toàn thể bộ xương, nhưng được thấy rõ nhất ở những nơi chứa nhiều xương xốp như xương đốt sống, cổ xương đùi và đầu dưới xương quay. Các đốt sống bị gãy, biến dạng, hoặc xẹp xuống. Trên vi thể, các bè xương của vùng xương xốp bị mỏng đi, phân bố thưa thớt, rời rạc. Vỏ xương đặc cũng không còn dày như trước (Hình 7).



Hình 7: So sánh 2 lát cắt ngang đầu xương đùi có cùng độ dày, bên trái là của người bình thường, bên phải là của bệnh nhân loãng xương (A). Đốt sống bụng ở giữa bị ép xẹp xuống do bệnh loãng xương (B).

Liên hệ lâm sàng:

Bệnh loãng xương làm xương dễ gãy; nhất là các xương phải chịu lực nhiều như cổ xương đùi, đầu dưới xương quay, xương sống. Gãy lún đốt sống có thể chỉ gây đau hoặc đưa đến gù vẹo cột sống. Gãy cổ xương đùi là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tàn tật và tử vong ở người già.

Bệnh loãng xương thường không biểu hiện triệu chứng trong nhiều năm cho đến khi biến chứng gãy xương xuất hiện; vì vậy cần phải tìm cách phát hiện bệnh sớm. Chụp X- quang thường qui không giúp ích nhiều vì chỉ phát hiện bệnh khi bộ xương đã mất đến 30-40% khối lượng. Hiện nay, có những phương tiện hiện đại hơn giúp đánh giá bệnh loãng xương, chẳng hạn như kỹ thuật đo mật độ xương bằng tia X kép (DXA scan - Dual energy X-ray absorptiometry).

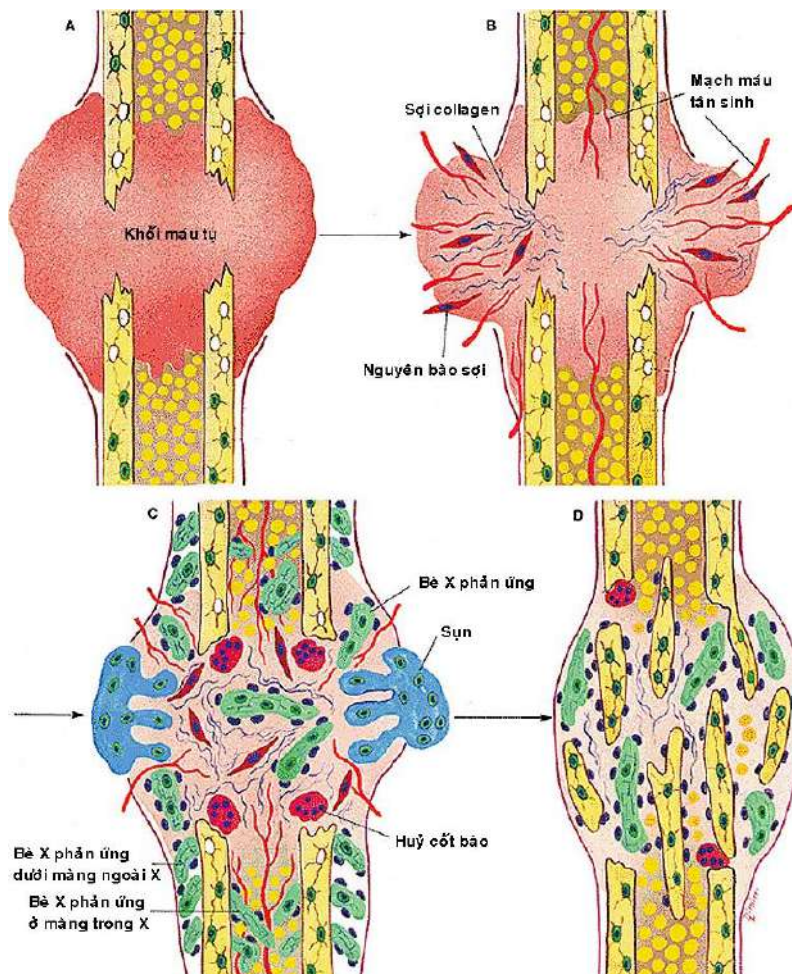
Để dự phòng bệnh loãng xương ở người già, cần cho bổ sung Calci, vitamin D và khuyến khích các hoạt động thể lực. Ở phụ nữ mãn kinh, có thể điều trị với estrogen nhưng phải cân nhắc về nguy cơ ung thư vú và ung thư tuyến nội mạc tử cung do việc dùng thuốc.

II. GÃY XƯƠNG (Fractures)

Là tổn thương xương rất thường gặp. Tùy theo cường độ và hướng của lực tác động, xương có thể gãy theo nhiều kiểu khác nhau: gãy hoàn toàn, gãy cành tươi, gãy vụn, gãy di lệch, gãy kín, gãy hở... Trong một số trường hợp, xương gãy tự phát do có sẵn bệnh lý (như bệnh mềm xương, di căn xương..), được gọi là gãy xương bệnh lý.

Xương gãy có một khả năng độc đáo là có thể tự sửa chữa, miễn là 2 đầu xương gãy phải được nắn thẳng trục và cố định tốt.

Hình thái tổn thương:



Hình 8: Quá trình tạo can xương

Ngay sau khi xương gãy, một khối máu tụ được hình thái nhanh chóng do các mạch máu tại đây bị đứt vỡ (Hình 8A). Mạng lưới fibrin của khối máu tụ được dùng làm giá đỡ cho các bạch cầu, nguyên bào sợi và mạch máu tân sinh tiến vào. Đến cuối tuần lễ thứ nhất sau gãy xương, khối máu tụ đã được tổ chức hoá thành mô hạt viêm bao quanh 2 đầu xương gãy, gọi là can sợi hoặc tiền can xương (procallus) (Hình 8B).

Sang tuần thứ 2 và 3, dưới tác động của các yếu tố tăng trưởng do tế bào viêm tiết ra như PDGF, TGF beta, FGF; các tiền tạo cốt bào tại màng ngoài xương và màng trong xương sẽ biệt hoá thành tạo cốt bào, sản xuất ra các bè xương phản ứng. Các bè xương này được phân bố thẳng góc với trục của xương gãy. Các tế bào trung mô có trong mô mềm xung quanh cũng sẽ biệt thành các nguyên bào sụn, sản xuất các đám sụn sợi và sụn trong bao quanh ổ gãy. Mô sụn này được dùng làm giá đỡ cho hoạt động cốt hoá trong sụn, tương tự như ở đĩa sụn tiếp hợp. Kết quả can sợi hoá thành can xương (callus) chắc chắn hơn, nối 2 đầu xương gãy lại với nhau (Hình 8C).

Từ tuần thứ 4 cho đến nhiều tháng sau đó, các tạo cốt bào và huỷ cốt bào sẽ phối hợp hoạt động để tu sửa can xương, phục hồi ống tủy và tái tạo hình dáng ban đầu của xương gãy (Hình 8D).

Khi xương gãy đã lành hoàn toàn, có khi không nhận ra được vùng gãy trước đây (Hình 9). Tuy nhiên, có những trường hợp xương gãy bị di lệch nhiều, không được nắn chỉnh và cố định tốt, hoặc do bị nhiễm trùng như trong trường hợp gãy hở; can sợi không thể hoá thành can xương được và có khi bị thoái hoá bọc ở giữa, tạo thành khớp giả.



Hình 9: Xương mác vừa bị gãy hoàn toàn (A); can xương thấy rõ 6 tuần sau đó(B)

III. VIÊM XƯƠNG TỦY XƯƠNG (Osteomyelitis)

Là tình trạng viêm xương và tuỷ xương gây ra bởi các vi sinh vật như virút, ký sinh trùng, nấm mốc và vi khuẩn. Hai loại thường gặp nhất là viêm xương tuỷ xương hoá mủ và viêm lao xương tuỷ xương.

A. VIÊM XƯƠNG TỦY XƯƠNG SINH MỦ (Pyogenic osteomyelitis):

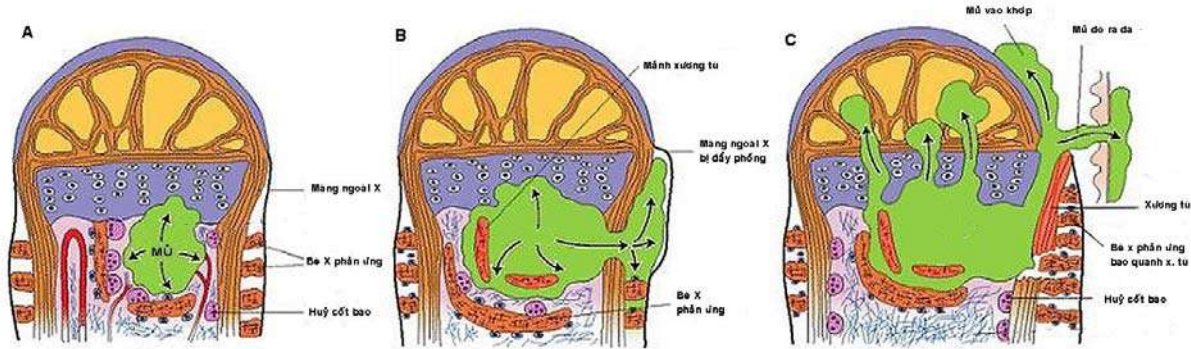
Trong hầu hết các trường hợp, vi khuẩn từ ổ nhiễm khuẩn ban đầu - có khi rất nhẹ như mụn mủ ngoài da hoặc viêm nướu răng - theo đường máu đến xương. Một ít trường hợp khác, vi

khuẩn lan đến xương từ 1 ổ nhiễm khuẩn lân cận như viêm phần mềm quanh xương, hoặc được cấy ghép trực tiếp vào xương như trong gãy xương hở.

90% viêm xương tuỷ xương sinh mủ là do Staphylococcus aureus; số còn lại do các vi khuẩn gram âm như Escherichia coli, Klebsiella, Hemophilus, Salmonella, Pseudomonas...

Viêm xương tuỷ xương sinh mủ thường xảy ra ở trẻ em từ 5-15 tuổi, giới nam nhiều hơn giới nữ. Vị trí của ổ viêm thường ở vùng đầu xương và hành xương của các xương dài như xương đùi, xương chày, xương cánh tay và xương quay.

Hình thái tổn thương:



Hình 10: Cơ chế hình thành tổn thương viêm xương tuỷ xương sinh mủ

Vi khuẩn đến được vùng hành xương sẽ tạo ra 1 ổ viêm cấp tính. Độc tố vi khuẩn cùng với các enzym phóng thích từ tế bào viêm làm các bề xương xốp bị hoại tử hoá mủ (Hình 10A). Vi khuẩn và tế bào viêm có thể lan xuống thân xương, luồn theo hệ thống ống Havers thâm ra ngoài, tạo thành ổ áp xe ngay dưới màng ngoài xương (Hình 10B). Ổ áp xe này gây cản trở sự cung cấp máu nuôi cho vùng xương bị tổn thương, có thể khiến cho nguyên 1 đoạn xương bị hoại tử. Do đoạn xương chết này bị vùi trong đám mủ nên còn được gọi là xương tù (sequestrum). Khi màng ngoài xương bị nứt vỡ, mủ thoát ra tạo thành ổ áp xe phần mềm. Sau cùng, mủ có thể chảy ra ngoài qua một lỗ dò trên da, kéo theo các mảnh vụn xương tù (Hình 10C). Đáng sợ nhất là khi ổ viêm lan rộng qua đầu xương đến khớp, gây ra viêm khớp mủ. Mặt sụn khớp có thể bị phá hủy hoàn toàn, để lại di chứng tàn phế vĩnh viễn. Sau 1 tuần, tại ổ viêm có sự thấm nhập ngày càng nhiều các tế bào viêm mãn tính, mô sợi tăng sinh, các tạo cốt bào và huỷ cốt bào tăng hoạt động. Tạo cốt bào tạo ra các bề xương phản ứng ở dưới màng ngoài xương, bao quanh các mảnh xương chết (Hình 11).



Hình 11 : A. Lỗ dò mủ ra da (mũi tên); B. Mảnh xương tù (*), nằm giữa đường dò mủ.

Liên hệ lâm sàng:

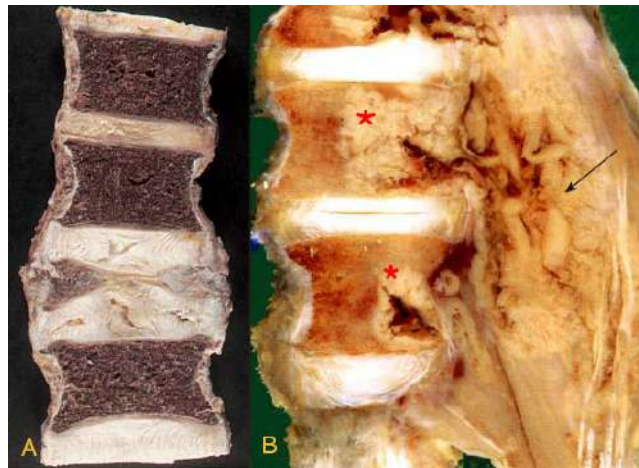
Bệnh nhân có triệu chứng sốt cao, ớn lạnh, đau chói tại vùng xương bị viêm. Bệnh có thể chữa khỏi nếu điều trị kịp thời bằng kháng sinh thích hợp, kết hợp với rạch thoát lưu mủ. Có từ 5-25% trường hợp không đáp ứng điều trị, chuyển sang viêm xương tuỷ xương mãn tính. Đối với những trường hợp này, ngoài kháng sinh, còn phải phẫu thuật nạo vét ổ viêm để loại bỏ toàn bộ các mảnh xương chết.

B. VIÊM LAO XƯƠNG TUỶ XƯƠNG

Việt nam thuộc nhóm nước đang phát triển, điều kiện kinh tế- xã hội còn nhiều khó khăn, do vậy bệnh lao vẫn còn khá phổ biến, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân nhiễm HIV. Ước lượng có khoảng 1-3% bệnh nhân lao phổi hoặc lao ngoài phổi có kèm nhiễm khuẩn xương. Vi khuẩn lao đến xương chủ yếu bằng đường máu, một ít trường hợp có thể theo đường bạch huyết hoặc phát tán trực tiếp từ 1 ổ viêm lao gần xương.

Viêm xương tuỷ xương do lao xảy ra ở thanh thiếu niên nhiều hơn người lớn; vị trí tổn thương thường gặp nhất là ở các đốt sống ngực và bụng, một số trường hợp ở xương đùi.

Tại cột sống, phản ứng viêm lao gây hoại tử mảnh các bè xương xốp của thân đốt sống, dẫn đến lún xẹp đốt sống khiến bệnh nhân bị gù vẹo. Đĩa đệm có thể bị đẩy ra sau, chèn ép lên rễ thần kinh và tuỷ sống, gây đau và yếu liệt chi. Chất hoại tử bã đậu có thể thoát ra trước cột sống tạo thành áp xe lạnh vùng cơ thăn lưng, chui xuống dưới và dò ra da vùng bẹn đùi. Hình ảnh vi thể của viêm xương tuỷ xương do lao cũng tương tự viêm lao ở nơi khác, gồm các nang lao bã đậu hóa, xen lẫn với các mảnh xương chết. (Hình 12)



Hình 12: Đốt sống bị lún xẹp (A); Tổn thương viêm lao ở 2 thân đốt sống (*) và áp xe lạnh cơ thăn lưng (mũi tên) (B)

IV. U XƯƠNG

U xương tương đối ít gặp, chỉ chiếm khoảng 0,2% tổng số các u bướu ở người. Đa đa số u xương là những trường hợp xảy ra tự phát (de novo), không có nguyên nhân rõ rệt. U xương có thể xuất phát từ bất kỳ thành phần tế bào nào có trong xương. Vì vậy, ngoài các u xương và u sụn, còn có thể gặp nhiều loại u khác như u sợi, u cơ, u mỡ, u máu, limphôm, u vỏ bao thần kinh...

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, u xương được chia thành 2 loại, u xương lành tính và u xương ác tính, với tỉ lệ u lành vượt trội u ác (Tỉ lệ lành/ ác = 100/1). Một vài loại u xương nói chung là lành tính nhưng vẫn có 1 tỉ lệ nhỏ xâm nhập tại chỗ hoặc cho di căn xa; chúng được xếp vào nhóm u giáp biên ác. Ghi nhận ung thư tại BV. Ung Bướu thành phố Hồ chí Minh (2003) cho thấy u ác tính của xương chỉ chiếm 0,7% các loại ung thư.

Một điểm đáng chú ý là nhiều u loại xương khác nhau có thể cho hình ảnh vi thể gần giống; để tránh sai lầm trong chẩn đoán, cần phải nắm rõ các thông số dưới đây với những lý do sau:

- Tuổi bệnh nhân: có ý nghĩa trong chẩn đoán, vì có loại u xương hầu như chỉ gặp ở trẻ em mà không thấy ở người lớn, và ngược lại.
- Loại xương bị u: mỗi loại u xương có khuynh hướng xảy ra ở một số loại xương nhất định
- Vị trí u trên xương: mỗi loại u thường xuất hiện ở một vùng nhất định của xương như đầu xương, hành xương hoặc thân xương.
- X quang: một số loại u xương có hình ảnh x-quang khá đặc hiệu cho phép định hướng ngay chẩn đoán.

Sau đây là một số loại u xương thường gặp:

A. U xương lành tính nguyên phát:

1. U xương dạng xương (Osteoid osteoma):

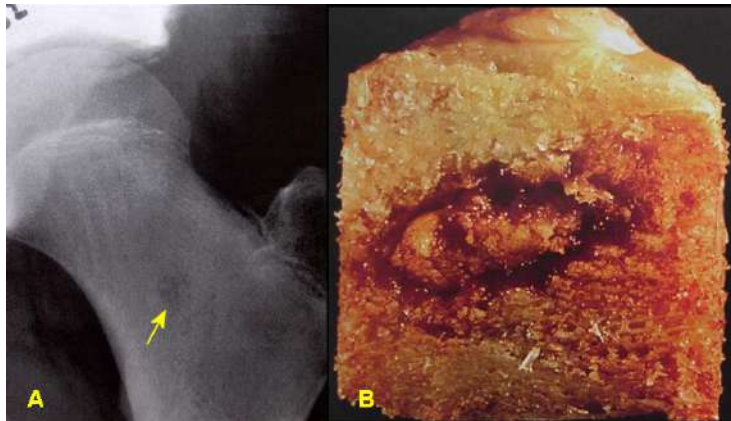
U thường xảy ra ở người trẻ từ 10-30 tuổi, giới nam nhiều hơn giới nữ với tỉ lệ 2/1.

U có thể xảy ra ở mọi xương nhưng thường gặp nhất là ở vùng hành xương của các xương dài như xương đùi, xương chày, xương cánh tay.

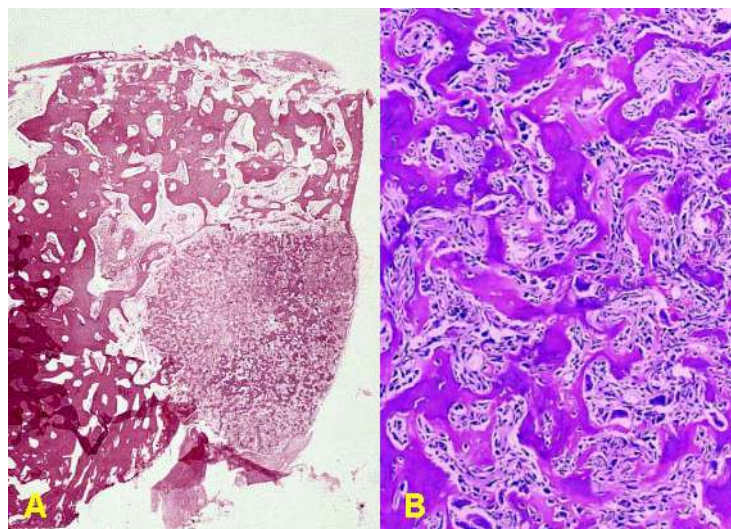
Trên x-quang, u có hình ảnh một ổ cản quang kém, giới hạn khá rõ do được bao quanh bởi một viền mô xương phản ứng cản quang mạnh.

Hình thái tổn thương:

U nằm trong vỏ xương đặc, hình tròn, giới hạn rõ, màu đỏ, đường kính từ 1-1,5 cm (Hình 13). Trên vi thể, u tạo bởi các bè chất dạng xương và bè xương mỏng do các tạo cốt bào sản xuất; giữa các bè là một mô liên kết giàu mạch máu (Hình 14).



Hình 13: U là 1 ổ cản quang kém (A), đại thể của u xương dạng xương



Hình 14: U xương dạng xương với viền xương phản ứng bao quanh (A). Các bè chất dạng xương và xương trong u (B).

Liên hệ lâm sàng:

Đau là triệu chứng nổi bật của u xương dạng xương, đau tăng về đêm và biến mất ngay sau khi u được phẫu thuật nạo bỏ.

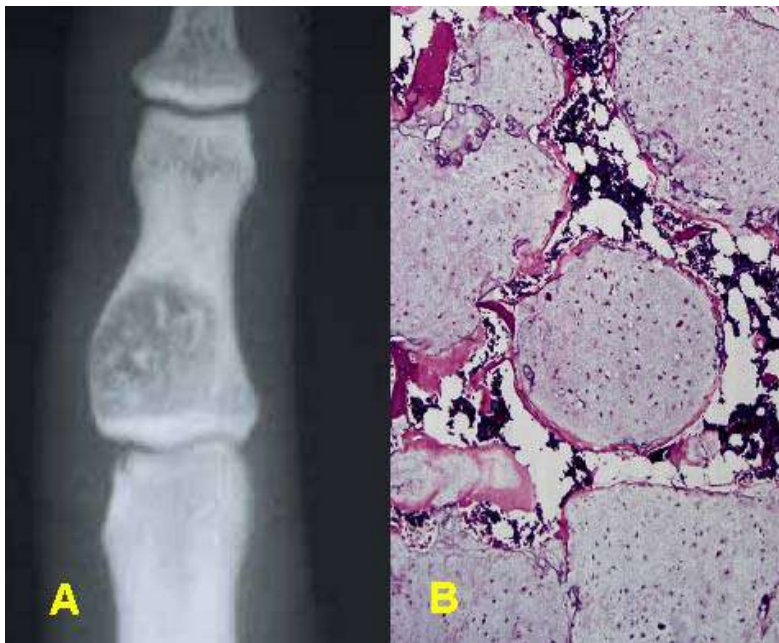
2. U sụn lành tính (chondroma)

Là một loại u xương lành tính thường gặp (chiếm tỉ lệ 10-25% các u xương lành), xảy ra trong độ tuổi 10-40. U thường xảy ra ở các xương ống nhỏ của bàn tay và bàn chân; u xuất phát từ mô xương xốp ở phía trong vùng thân xương.

Trên X-quang, u cản quang kém, giới hạn rõ, chứa nhiều đốm calci phân bố rải rác. U làm thân xương phình to, vỏ xương mỏng đi.

Hình thái tổn thương:

U có giới hạn rõ, đường kính thường không quá 3 cm. U màu xám xanh, có vẻ hơi trong. Mật độ chắc, không có vùng thoái hóa niêm. Trên vi thể, u cấu tạo bởi các đám sụn trong; chứa các tế bào sụn có kích thước đồng đều, nhân nhỏ, nằm trong các ổ sụn. Chất nền sụn có thể ngấm vôi, tạo ra hình ảnh các đám calci thấy được trên x-quang (Hình 15)



Hình 15 : U cản quang ít, có nhiều đốm calci rải rác (A); Trên vi thể, u tạo bởi các đám sụn trong (B)

Liên hệ lâm sàng:

U gây sưng đau, có thể dẫn đến gãy xương bệnh lý khi vỏ xương quá mỏng. Bệnh khỏi hẳn sau điều trị bằng phẫu thuật.

B. U xương ác tính nguyên phát:

1. Sarcôm xương (Osteosarcoma):

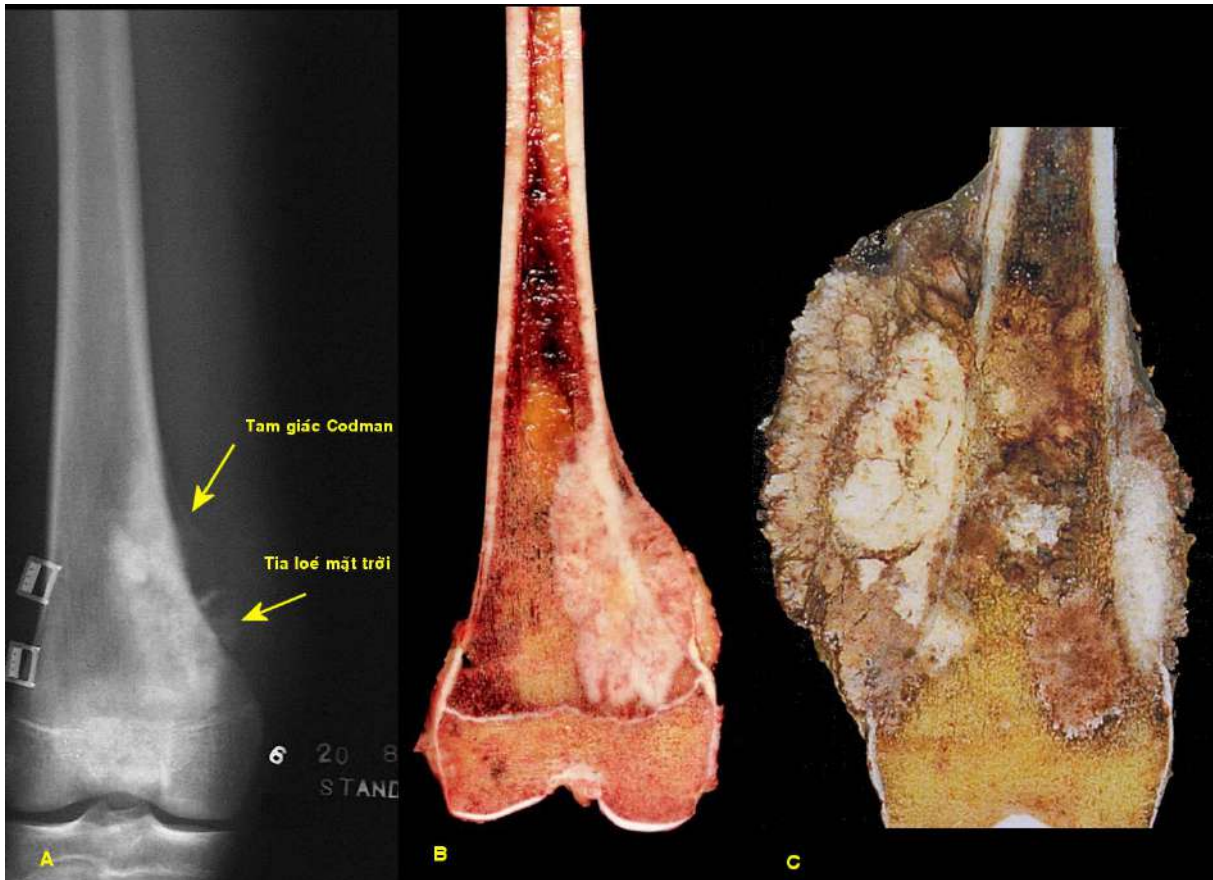
Nếu không tính đến u tuỷ tương bào (plasma cell myeloma), một loại u xương xuất phát từ tuỷ tạo huyết; thì sarcôm xương là loại u ác tính nguyên phát thường gặp nhất, chiếm tỉ lệ 35% các u xương ác tính.

Sarcôm xương thường xảy ra ở người trẻ, từ 10- 25 tuổi; giới nam nhiều hơn giới nữ với tỉ lệ 3/2. U thường xuất hiện ở vùng hành xương của các xương dài như đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày và đầu trên xương cánh tay (gọi là có vị trí gần gối xa khuỷu).

Sarcôm xương xuất phát từ các tiền tạo cốt bào nằm trong xoang tuỷ. U phát triển nhanh, xâm nhập và phá hủy vỏ xương đặc. Các tạo cốt bào ở dưới màng ngoài xương bị kích thích, tạo ra các bè xương phản ứng, đẩy phồng màng ngoài xương. Khi màng ngoài xương bị phá vỡ, u xâm nhập vào mô mềm xung quanh, kích thích sự tạo ra các bè xương phản ứng xếp

thẳng góc với bề mặt xương. Vì bệnh nhân thường trẻ tuổi, sụn tiếp hợp chưa đóng sẽ giữ vai trò của một hàng rào ngăn chặn, nên ít thấy u xâm nhập vào đầu xương.

Trên X-quang, sarcôm xương có hình ảnh hỗn hợp vừa hủy xương vừa tạo xương. Sự hình thành các bè xương phản ứng dưới màng ngoài xương và trong mô mềm cho hình ảnh tam giác Codman và tia loé mặt trời (Hình 16).



Hình 16: Hình ảnh huỷ xương-tạo xương, tam giác Codman và tia loé mặt trời của sarcôm xương ở vùng hành xương đầu dưới xương đùi trên X quang (A); đại thể cho thấy sarcôm xương bị chặn lại bởi sụn tiếp hợp (B); Sarcôm xương đã xâm nhập ra mô mềm (C).

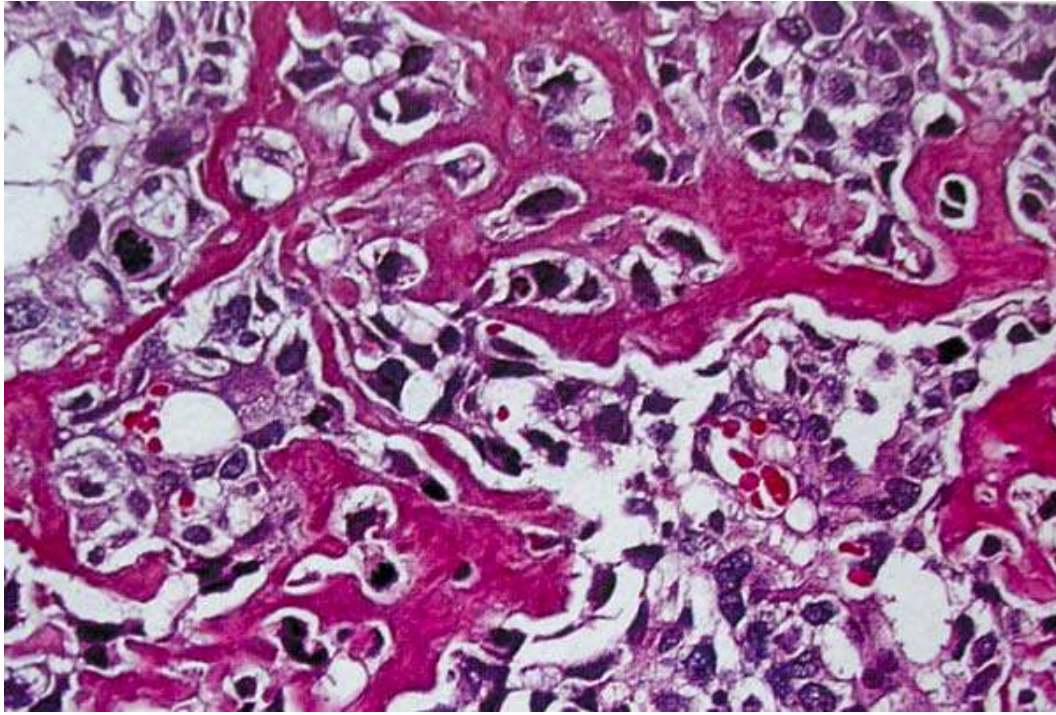
Hình thái tổn thương:

Đại thể:

Sarcôm xương có kích thước lớn, đường kính từ 5-10 cm. U nằm ở vùng hành xương, thường đã phá vỡ vỏ xương đặc và xâm nhập vào mô mềm xung quanh. U màu xám nâu, mật độ có chỗ mềm bở, chỗ cứng chắc. Mặt cắt đa dạng, có những vùng xuất huyết, hoại tử, thoái hóa bọc.

Vi thể:

U cấu tạo bởi các tế bào kích thước đa dạng, hình tròn, bầu dục hoặc hình thoi; nhân tế bào lớn, dị dạng, hạch nhân rõ; có thể thấy nhiều đại bào nhiều nhân. Tỷ lệ phân bào cao, nhiều phân bào bất thường. Các tế bào u sản xuất trực tiếp các bè chất dạng xương, đan kết thành mạng lưới, bao quanh các mảnh xương chết. Các bè chất dạng xương này chưa được khoáng hóa hoặc đã khoáng hóa một phần. Trong một số trường hợp, tế bào u có thể sản xuất mô sụn và mô sợi (do đó có tác giả phân biệt 3 dạng vi thể của sarcôm xương là sarcôm xương tạo xương, sarcôm xương tạo sụn và sarcôm xương tạo sợi; tuy nhiên sự phân biệt này không quan trọng lắm vì không có ý nghĩa về mặt tiên lượng). Cũng cần phân biệt các bè chất dạng xương nói trên với các bè xương phản ứng, do các tạo cốt bào bình thường ở màng ngoài xương và trong mô mềm tạo ra. (hình 17)



Hình 17: Tế bào dị dạng, tỉ lệ phân bào cao, trực tiếp sản xuất các bè chất dạng xương, đan kết thành mạng lưới

Liên hệ lâm sàng:

Sarcôm xương phát triển nhanh gây sưng, đau; có thể dẫn đến gãy xương bệnh lý trong 5-10% các trường hợp. U hiếm khi di căn hạch nhưng sớm cho di căn theo đường máu đến phổi, màng phổi và các xương khác (20% bệnh nhân đã có di căn phổi vào thời điểm chẩn đoán). Sarcôm xương là loại ung thư có độ ác tính cao và tiên lượng xấu; trước đây, tỉ lệ sống 5 năm sau phẫu thuật chỉ đạt 20%; hiện nay đã tăng đến 60% nhờ phối hợp với hóa trị trước và sau mổ.

2. Sarcôm sụn (chondrosarcoma):

Là u xương ác tính nguyên phát xếp hàng thứ hai sau sarcôm xương, chiếm tỉ lệ 35% các u xương ác tính.

Sarcôm sụn thường xảy ra ở người lớn, từ 30-60 tuổi; giới nam nhiều hơn giới nữ với tỉ lệ 3/1.

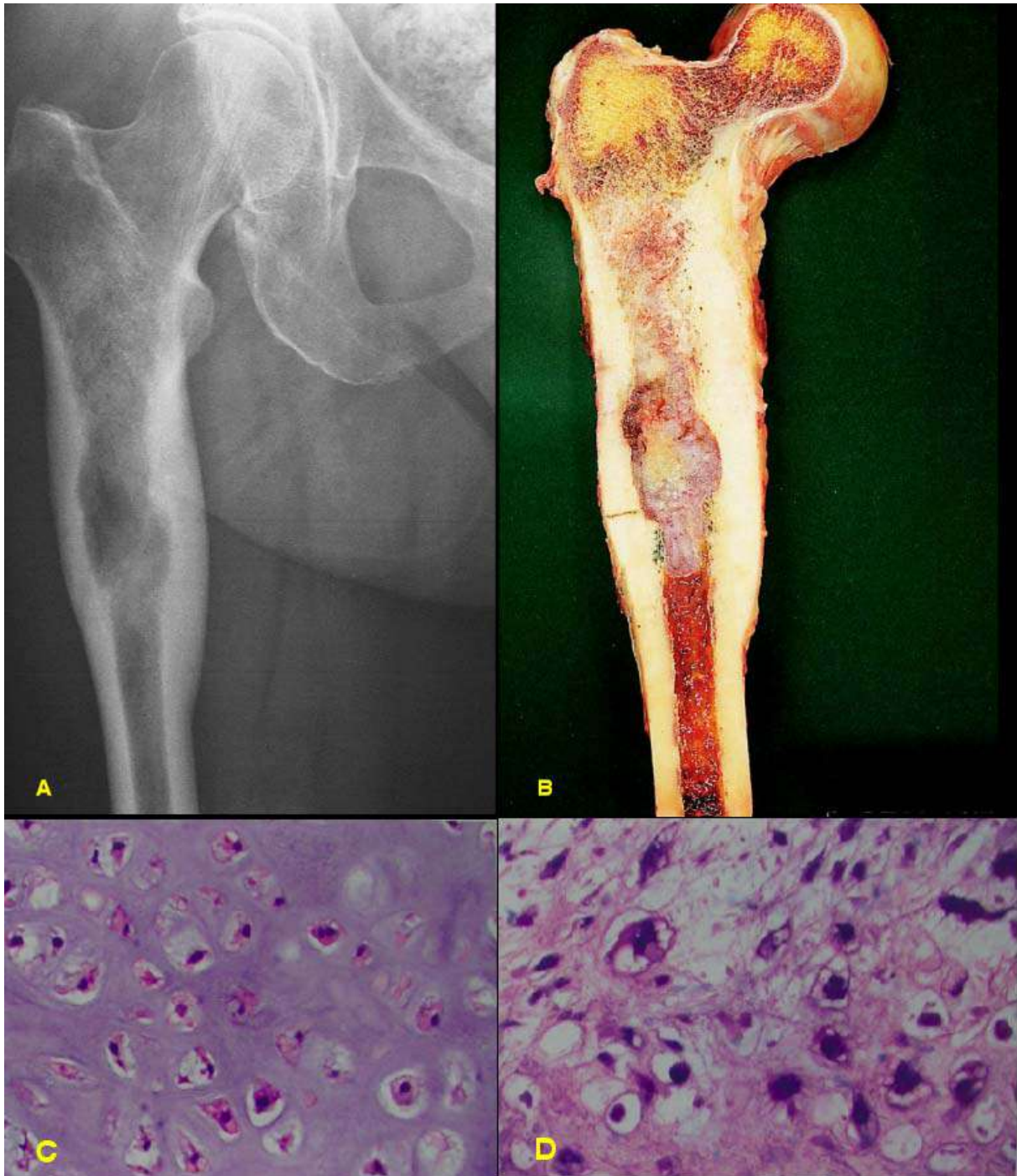
U thường gặp ở xương chậu, xương đùi, xương cánh tay và xương sườn; hiếm thấy ở các xương bàn tay và bàn chân. Đối với các xương dài, u cũng u xuất phát từ mô xương xốp ở phía trong vùng thân xương, tương tự u sụn lành tính.

Trên X-quang, u có hình ảnh hủy xương với các đốm vôi hóa rải rác, thân xương phình to; vỏ xương đặc dày lên với mặt trong bị gặm nhấm nhỏ, nhưng không có phản ứng màng ngoài xương (Hình 18A).

Hình thái tổn thương:

Đại thể: U có kích thước lớn, đường kính từ 5-10cm, giới hạn không rõ, màu xám xanh; mật độ không đều, có chỗ mềm bở, chỗ cứng chắc. Mặt cắt đa dạng với những vùng xuất huyết, hoại tử, thoái hóa niêm và thoái hóa bọc (Hình 18B).

Vi thể: U cấu tạo bởi các đám sụn rất giàu tế bào. Các tế bào sụn ác tính nằm trong các ổ sụn có hình dạng và kích thước khác nhau, nhân lớn, tăng sắc; tỉ lệ phân bào tăng. Tùy theo mật độ tế bào, mức độ dị dạng tế bào và chỉ số phân bào, u được xếp độ mô học thành sarcôm sụn grad 1, 2 và 3 (Hình 18 C và D). Trong u, có thể thấy những vùng hoại tử, thoái hóa niêm và thoái hóa bọc. Giữa các đám sụn ở ngoại vi của u, có thể thấy các bè xương, bằng chứng của hiện tượng xâm nhập tế bào u vào mô xương lành và khoang tủy.



Hình 18: X-quang sarcôm sụn, vùng hủy xương, thân xương phình to, dày vỏ xương đặc (A); Hình ảnh đại thể (B); Vi thể sarcôm sụn G1 (C) và grad 3 (D)

Liên hệ lâm sàng:

Sarcôm xương sụn phát triển chậm hơn so với sarcôm xương, gây sưng đau. U hầu như không cho di căn hạch nhưng thường cho di căn theo đường máu đến phổi. Điều trị bằng phẫu thuật, có thể phối hợp thêm với hóa trị. Tiên lượng sống thêm 5 năm là 80% đối với sarcôm sụn grad 1, nhưng chỉ còn 40% đối với sarcôm sụn grad 3.

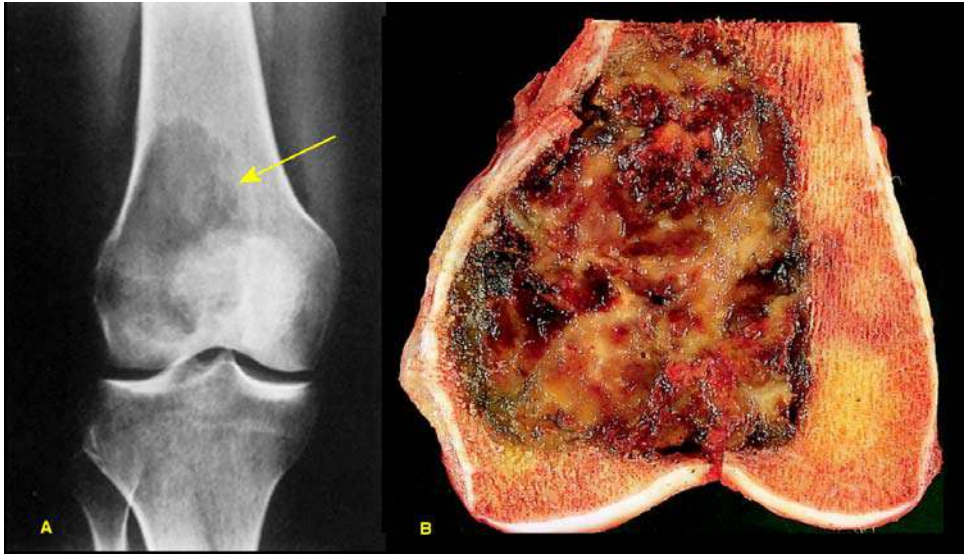
C. U xương giáp biên ác:

1. U đại bào xương (Giant cell tumor):

U thường xảy ra trong độ tuổi 20-40, giới nam hơi ít hơn giới nữ với tỉ lệ 4/5.

U thường xuất hiện ở phần đầu các xương dài như đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày, đầu trên xương cánh tay (cũng là vị trí gần gối xa khuỷu như sarcôm xương).

Trên X-quang, u có hình ảnh hủy xương, giới hạn khá rõ do có phản ứng mô xương phản ứng bao quanh. U làm đầu xương phình to và mỏng vỏ xương . U có thể lan rộng vào khớp nhưng hiếm khi đi xuống vùng hành xương và thân xương (Hình 19 A)

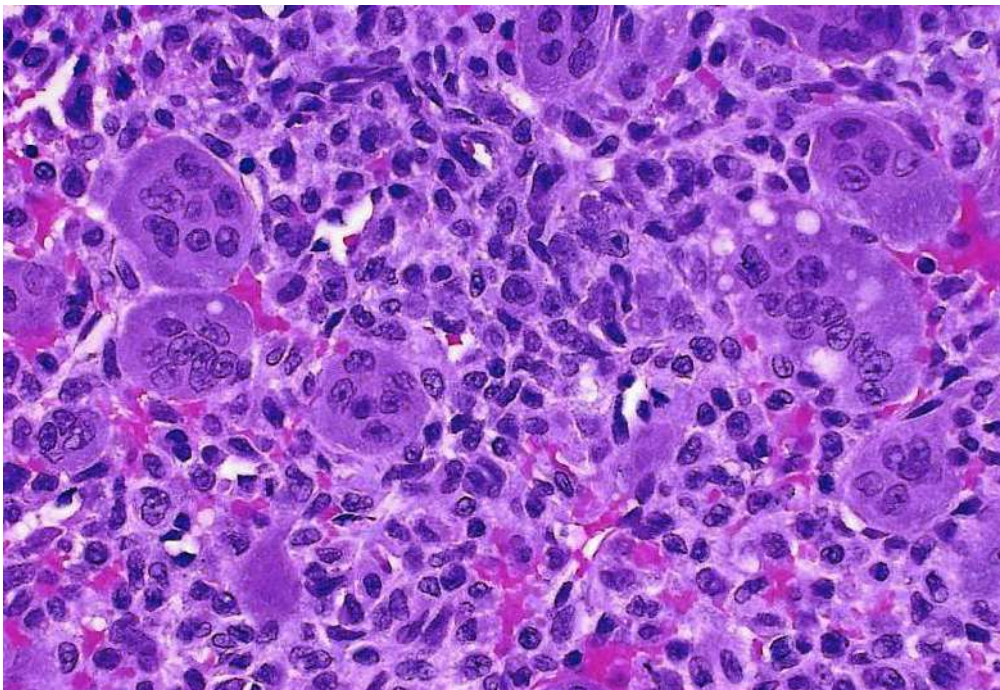


Hình 19: Hình ảnh X-quang (A) và đại thể của u đại bào xương

Hình thái tổn thương:

Đại thể: U có kích thước thay đổi, có thể lớn trên 10 cm. U có màu nâu đỏ, mặt độ mềm, mặt cắt da dạng, với những vùng hóa sợi, hoại tử và xuất huyết.

Vi thể: U cấu tạo bởi 2 loại tế bào trộn lẫn với nhau, tế bào đơn nhân và đại bào nhiều nhân giống hủy cốt bào (vì vậy trước đây, u này được đặt tên là u hủy cốt bào- osteoclastoma). Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng chính các tế bào đơn nhân mới là tế bào u, xuất phát từ các tế bào trung mô nguyên thủy; hoạt động của các tế bào này mới kích thích sự hình thành và biệt hóa các hủy cốt bào từ tế bào tiền thân của chúng.



Hình 20: Tế bào u đơn nhân và đại bào trong u đại bào xương

Liên hệ lâm sàng:

U gây sưng đau, dẫn đến gãy xương bệnh lý trong 5-10% trường hợp. Điều trị bằng phẫu thuật. U đại bào xương được xếp vào loại giáp biên ác vì tuy đại đa số trường hợp có diễn tiến lành tính, vẫn có khoảng 25% tái phát tại chỗ sau mổ và 4% cho di căn theo đường máu đến phổi.

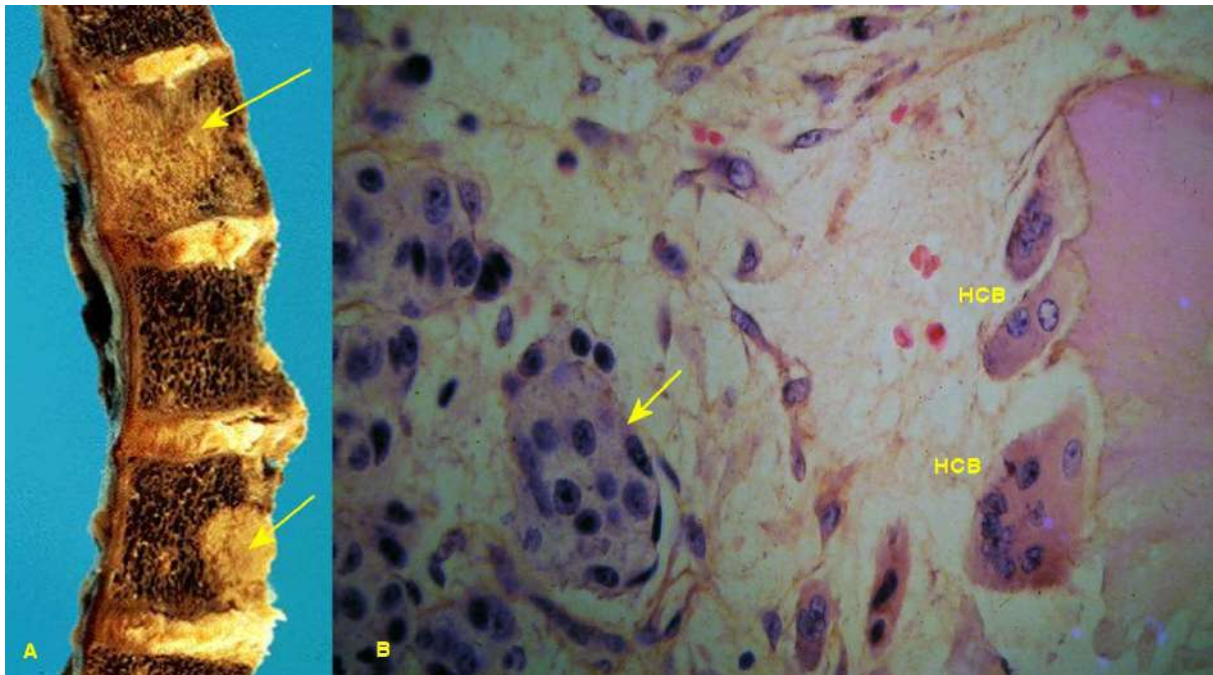
D. U xương thứ phát do di căn:

Có xuất độ cao hơn u xương nguyên phát. Hơn 80% di căn xương xuất phát từ ung thư nguyên phát ở vú, phổi, tuyến tiền liệt, tuyến giáp và thận. Di căn xương có thể xảy ra ở nhiều xương cùng lúc, trong đó xương sống là nơi bị di căn thường gặp nhất. Ở xương dài, ổ di căn thường thấy ở vùng hành xương.

Trên X-quang, di căn xương thường có hình ảnh hủy xương (75%), một số cho hình ảnh tạo xương (15%) hoặc phối hợp vừa hủy xương vừa tạo xương (10%).

Đáng chú ý là không phải tế bào u di căn đến xương trực tiếp gây hủy xương hoặc tạo xương; nhưng bằng cách sản xuất các chất trung gian hoá học tác động lên hoạt động của các hủy cốt bào và tạo cốt bào tại chỗ (Hình 21)

Trên lâm sàng, các ổ di căn xương thường gây đau, có thể làm gãy xương nếu xương bị hủy quá nhiều. Điều trị bằng tia xạ với mục đích giảm đau.



Hình 21: Các ổ di căn ở xương sống (mũi tên A); vi thể của carcinôm tuyến vú, các tế bào ung thư (mũi tên), kích thích hủy cốt bào (HCB) phá hủy xương (B).

Bảng sau đây tóm tắt các điểm khác biệt chính giữa các loại u xương nguyên phát.

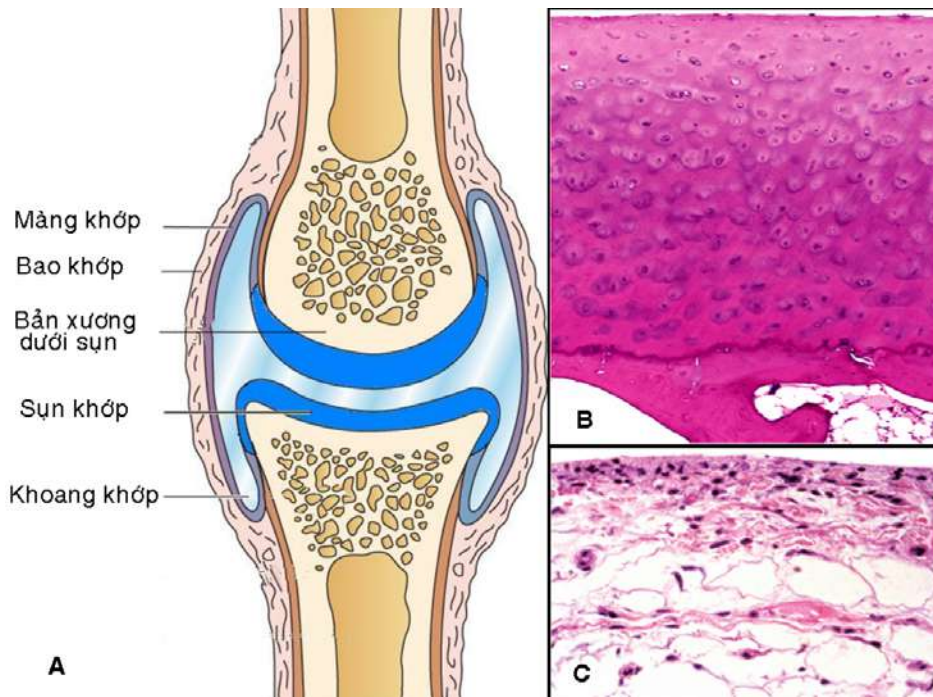
Loại u	Tuổi	Tỉ lệ nam/nữ	Loại xương	Vị trí u	X-quang	Vĩ thể	Diễn tiến sinh học
U xương dạng xương	10-30	2/1	X. đùi, x. chày, x. cánh tay	Hành xương	Ổ cản quang kém, giới hạn rõ	U nằm trong vỏ xương đặc, tạo bởi các bè chất dạng xương và bè xương	Lành tính
U sụn	10-40	1/1	x. bàn tay, x. bàn chân	Thần xương	U cản quang kém, nhiều đốm calci	U tạo bởi các đám ô giống sụn bình thường	Lành tính
Sarcôm xương	10-25	3/2	x. đùi, x. chày, x. cánh tay	Hành xương	Hình ảnh hủy xương- tạo xương, tam giác Codman, Tia lóe mặt trời	Tế bào dị dạng ác tính, trực tiếp sản xuất các bè chất dạng xương	Ác tính Tỉ lệ sống 5 năm: 20%
Sarcôm sụn	30-60	3/1	x. chày, x. đùi, x. cánh tay và x. sườn	Thần xương	Hủy xương, các đám calci, vỏ xương dày lên	Các đám sụn giàu tế bào, tế bào sụn dị dạng	Ác tính Tỉ lệ sống 5 năm: 80% (G1), 40% (G3)
U đại bào xương	20-40	4/5	x. đùi, x. chày, x. cánh tay	Đầu xương	Hủy xương, giới hạn rõ, vỏ xương mỏng	Tế bào đơn nhân và đại bào giống hủy cốt bào	Giáp biên ác 25% tái phát 4% di căn

BỆNH LÝ KHỚP

Nhắc lại mô học:

Khớp là phần nối giữa hai hoặc nhiều xương, cho phép cơ thể thực hiện các chuyển động. Tùy theo biên độ chuyển động, phân biệt 2 loại khớp chính là khớp động và khớp bất động.

Trong khớp động, 2 đầu xương được sụn khớp che phủ và có một khoang trống nằm giữa gọi là khoang khớp, chứa dịch khớp (khoảng 1- 4ml). Khoang khớp được giới hạn bên ngoài bằng một mô sợi đặc, gọi là bao khớp. Toàn bộ mặt trong bao khớp (chỉ trừ bề mặt sụn khớp) được lót bởi màng khớp. (Hình 22A)



Hình 22: Sơ đồ cấu tạo khớp động (A); Sụn khớp nằm tựa trên bản xương dưới sụn (B); Bao khớp có màng khớp phủ bên trên (C).

Màng khớp được tạo bởi 1- 3 lớp tế bào màng khớp hình vuông, nằm tựa trực tiếp trên một mô liên kết lỏng lẻo giàu mạch máu; kiểu cấu tạo này tạo thuận lợi cho quá trình trao đổi chất giữa mạch máu và dịch khớp. Màng khớp sản xuất ra dịch khớp; là một dịch trong, nhớt; giúp bôi trơn và nuôi dưỡng bề mặt sụn khớp. (Hình 22C)

Sụn khớp là một mô sụn trong, bề mặt láng bóng, dày 2- 4mm; gồm 2 lớp, lớp sụn không calci hoá ở trên và lớp sụn calci hoá ở dưới. Lớp dưới nằm tựa trên một bản xương xốp của đầu xương, gọi là bản xương dưới sụn (subchondral bone plate) (Hình 22B). Thành phần hoá học của sụn khớp chứa nhiều nước, khoảng 80%; phần còn lại gồm có các sợi collagen týp 2, proteoglycan, glycosaminoglycan và một số phân tử khác. Cấu tạo hóa học này làm cho bề mặt sụn khớp có khả năng chống mài mòn và chịu được các lực tác động do chuyển động gây ra. Tế bào sụn khớp giữ vai trò rất quan trọng trong việc duy trì một sụn khớp thường xuyên được đổi mới và hoạt động bình thường, nhờ vào khả năng thực hiện cùng lúc 2 quá trình trái ngược nhau là tổng hợp và tiêu hủy chất nền sụn.

Sau đây là một số bệnh lý khớp thường gặp.

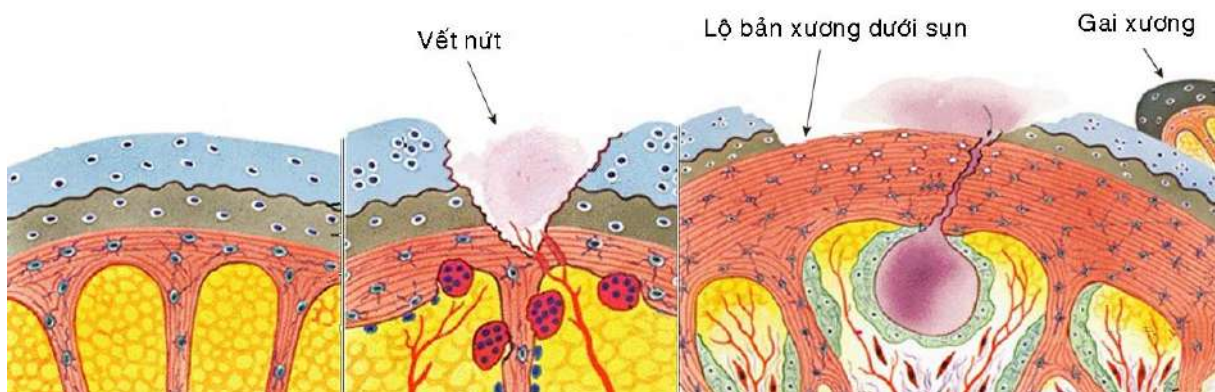
I. BỆNH THOÁI HOÁ KHỚP (Degenerative joint disease)

Đây là bệnh lý khớp thường gặp nhất, đặc trưng bởi tình trạng bào mòn tiệm tiến của sụn khớp. Bệnh này trước đây được đặt tên là bệnh viêm khớp xương (Osteoarthritis); đây là một tên gọi không chính xác, vì phản ứng viêm chỉ đóng một vai trò thứ yếu (hoặc không có) trong cơ chế bệnh sinh.

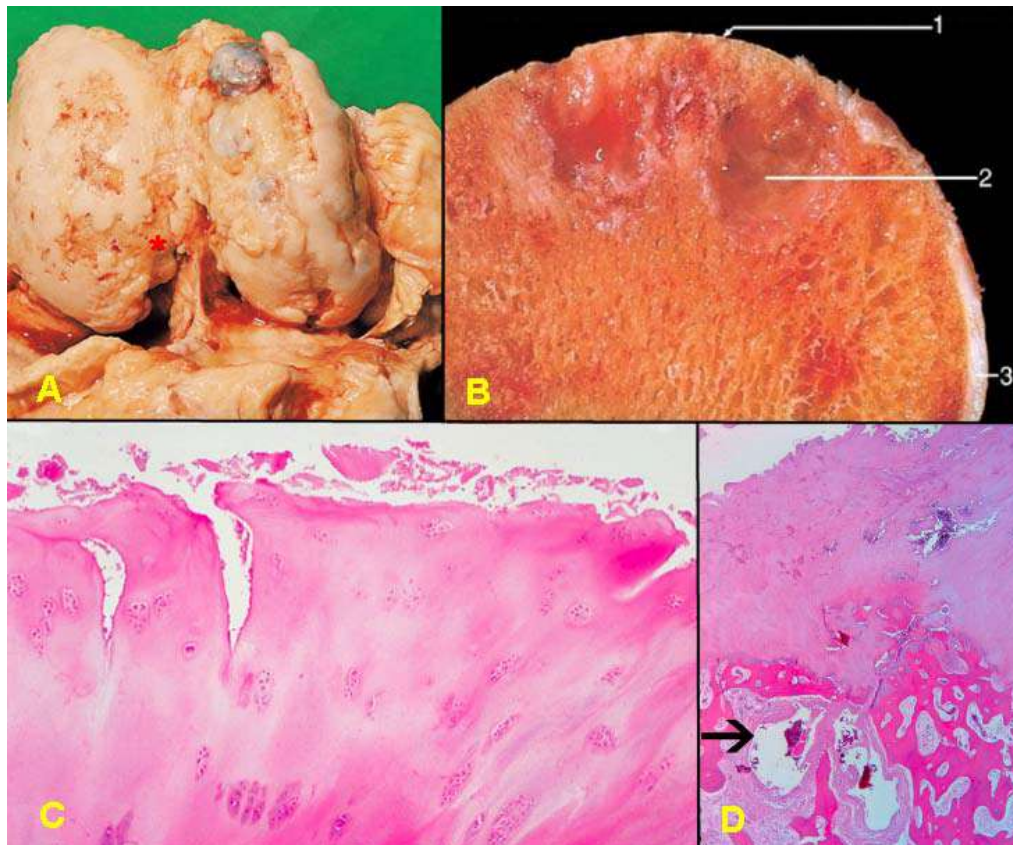
Phân biệt 2 loại thoái hoá khớp, thoái hoá khớp nguyên phát và thoái hoá khớp thứ phát.
- Thoái hoá khớp nguyên phát chiếm đa số, 95% các trường hợp; nguyên nhân gây bệnh chưa rõ.
- Thoái hoá khớp thứ phát chiếm 5% các trường hợp, có nguyên nhân rõ rệt như chấn thương, hư mặt khớp bẩm sinh, nhiễm trùng, lắng đọng các tinh thể muối khoáng trên mặt khớp...

Dịch tế học và cơ chế bệnh sinh của bệnh thoái hoá khớp nguyên phát:

Bệnh thoái hoá khớp nguyên phát có xuất độ tăng dần theo tuổi tác: triệu chứng thường xuất hiện sau tuổi 40; qua tuổi 50, 40% dân số có biểu hiện bệnh và tỉ lệ này tăng dần đến 80 - 90% ở tuổi 70. Như vậy, mặc dù nguyên nhân của bệnh thoái hoá khớp nguyên phát chưa được rõ nhưng có thể là do tình trạng lão hoá tự nhiên của sụn khớp; thí dụ như sự gia tăng hàm lượng nước của sụn khớp, sự thoái hoá các sợi collagen và proteoglycan, sự gia tăng hoạt động tiêu hủy chất nền sụn của các tế bào sụn. Bệnh thoái hoá khớp nguyên phát hay xảy ra ở những khớp phải chịu tải nặng như khớp háng, khớp gối, các khớp liên đốt sống cổ.



Hình 23: Sự hình thành các tổn thương trong bệnh thoái hoá khớp



Hình 24: Vùng bản xương dưới sụn lộ ra (*) (A); Vùng bản xương dưới sụn lộ ra (1), bọc dưới sụn (2), phần sụn khớp chứa bong (3) (B); Vết nứt trên bề mặt sụn khớp (C); Bọc dưới sụn (mũi tên) (D).

Hình thái tổn thương:

Thay đổi tùy theo giai đoạn bệnh. Trong giai đoạn đầu tiên, chỉ mới có những thay đổi sinh hoá chưa quan sát được như sự gia tăng hàm lượng nước của sụn khớp, sự thoái hoá các sợi collagen và proteoglycan. Tiếp theo là sự xuất hiện những vết nứt trên bề mặt làm sụn khớp có dạng hạt, mật độ mềm hơn bình thường. Sau cùng, sụn khớp bị bong tróc, để lộ ra bản xương dưới sụn. Bản xương này phải đóng vai trò của bề mặt khớp, bị mài nhẵn bóng và dầy lên do quá trình cọ xát trong các chuyển động (hiện tượng hoá ngà- eburnation). Bản xương cũng có thể bị nứt vỡ tiếp tục, cho phép dịch khớp chui xuống, tạo thành các bọc dưới sụn (subchondral cyst). Trong khoang khớp có thể thấy các mảnh vụn của sụn khớp và bản xương dưới sụn bị rớt vào.

Ngoài rìa sụn khớp, có thể thấy các gai xương mọc ra. Bao khớp có thể hơi dầy lên và chứa một ít tế bào viêm kinh niên. Hình ảnh X-quang tương ứng gồm có hẹp khoang khớp do mất sụn khớp, bản xương dưới sụn dầy, bọc dưới sụn và gai xương (Hình 23 và 24).

Liên hệ lâm sàng:

Triệu chứng thường thấy rõ sau 50 tuổi, gồm có sưng đau khớp (tăng lên khi cử động), cứng khớp buổi sáng, cử động nghe tiếng lách tách trong khớp (do sự cọ sát giữa các bản xương dưới sụn). Bệnh tiến triển từ từ trong nhiều năm, có thể dẫn đến tình trạng tàn phế do khớp hư hoàn toàn. Đến nay vẫn chưa có phương pháp phòng ngừa và điều trị nào thực sự có hiệu quả, ngoại trừ biện pháp thay khớp nhân tạo.

II. VIÊM KHỚP DẠNG THẤP (VKDT) (Rheumatoid arthritis)

Định nghĩa:

VKDT là một bệnh lý viêm mãn tính có tính hệ thống, tác động lên nhiều mô và cơ quan khác nhau như da, mạch máu, tim, phổi, cơ. Tuy nhiên khớp xương lại là nơi bị tổn thương nặng nề nhất, với tình trạng viêm tăng sản bao khớp, gây phá hủy sụn khớp và dính cứng khớp (Hình 25).



Hình 25: Biến dạng khớp cổ tay và ngón tay

Ước lượng có khoảng 1% dân số mắc bệnh VKDT, hầu hết bệnh nhân ở trong độ tuổi 30-60, giới nữ bị nhiều hơn nam từ 3-5 lần.

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Mặc dù nguyên nhân gây bệnh chưa được biết rõ; hiện nay, bệnh VKDT được xem như một bệnh tự miễn, xảy ra ở những người có cơ địa di truyền phù hợp sau khi tiếp xúc với một kháng nguyên gây viêm khớp nào đó (arthritogenic antigen). Có những bằng chứng về yếu tố cơ địa di truyền dễ mắc bệnh như:

- Xuất độ bệnh VKDT gia tăng trong những gia đình đã có người mắc bệnh.
- Sự gia tăng tỉ lệ phù hợp ở các trẻ sinh đôi đồng hợp tử.

- Sự gia tăng tỉ lệ nhóm allen HLA - DR (DR4, DR1, DR10, DR14) so với người bình thường.

Như vậy ở những bệnh nhân có cơ địa di truyền phù hợp này, các limphô bào T CD4+ sau khi được hoạt hóa bởi kháng nguyên gây viêm khớp (có thể là một vi khuẩn, virút hay một tự kháng nguyên nào đó), sẽ tiết ra nhiều chất trung gian hóa học mà quan trọng nhất là TNF và Interleulin-1 , tác động lên hoạt động của hàng loạt tế bào khác như:

- Tế bào nội mô mạch máu tăng biểu hiện các phân tử kết dính, thu hút và tập trung các tế bào limphô và đại thực bào tại khớp.

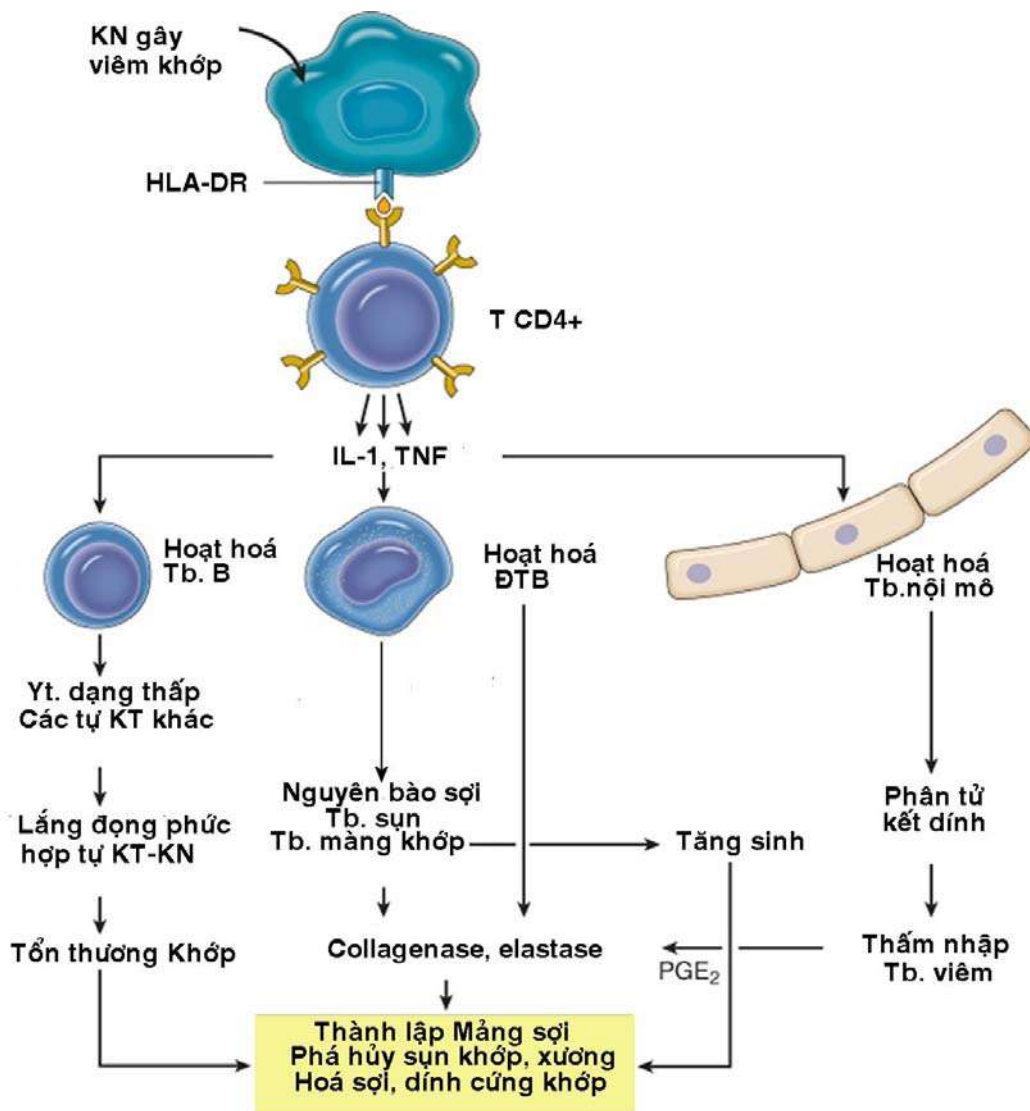
- Đại thực bào sẽ kích thích các tế bào màng khớp và nguyên bào sợi tăng sinh tạo thành mảng sợi, đại thực bào tiết ra các enzym tiêu đạm như collagenase, elastase gây phá hủy sụn khớp và mô xương lân cận.

- Các tế bào màng khớp và tế bào sụn sản xuất các enzym tiêu đạm, phá huỷ chất nền sụn của sụn khớp.

- Limphô bào B biến thành tương bào, sản xuất các tự kháng thể chống lại khớp, thí dụ như yếu tố dạng thấp (Một tự kháng thể IgM chống lại IgG, có trong huyết thanh của 80% các bệnh nhân). Phức hợp tự kháng thể-kháng nguyên lắng đọng trong khớp và mô ngoài khớp làm nặng thêm phản ứng viêm và phá huỷ mô nhiều hơn.

- Limphô bào T có thể kích thích các hủy cốt bào gia tăng hoạt động hủy xương.

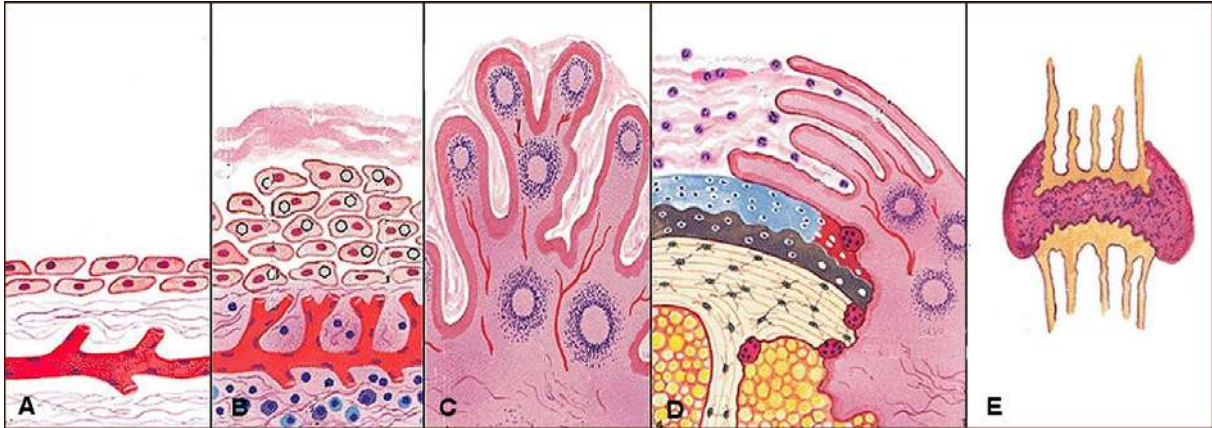
Sự tương tác giữa các tế bào trên sẽ dẫn đến sự hình thành mảng sợi, phá huỷ sụn khớp và mô xương dưới sụn, dẫn đến tình trạng dính cứng khớp. (Hình 26)



Hình 26: Cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp

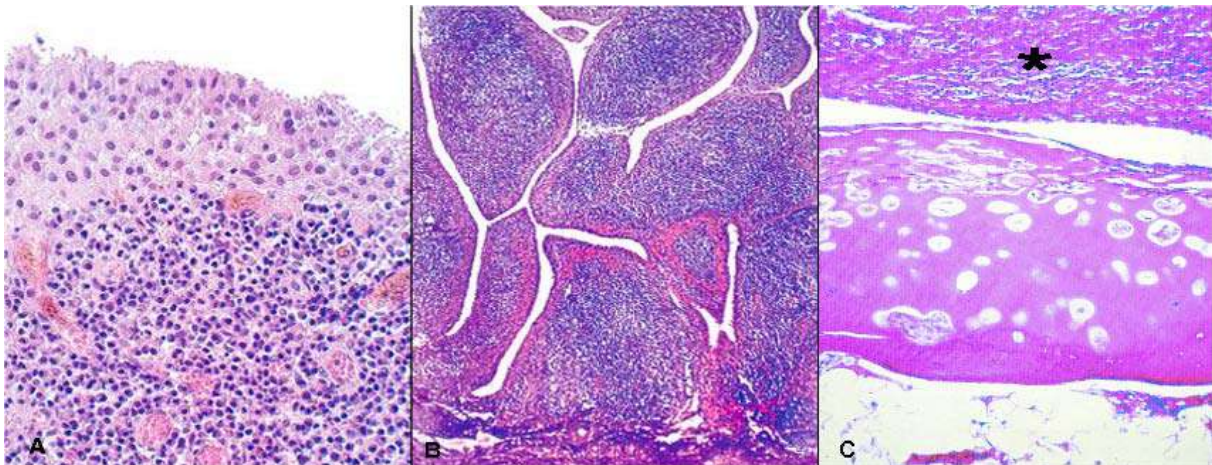
Hình thái tổn thương:

Trong bệnh VKDT, tổn thương khớp thường có tính chất đối xứng, xảy ra ở các khớp nhỏ của bàn tay và bàn chân, khớp cổ chân, khớp gối, khớp cổ tay, khớp khuỷu và khớp vai. Khi khớp bị phá huỷ, hoá sợi và dính cứng; có thể thấy các biến dạng khớp như ngón tay lệch trụ, cổ tay lạng quay. Trên X-quang, có hình ảnh hẹp khe khớp do mất sụn khớp, mô xương quanh khớp giảm độ cản quang.



Hình 27: Màng khớp bình thường (A), Tầng sinh tế bào màng khớp (B), Màng khớp tạo nodule (C), Màng sợi phủ lên sụn khớp (D), hoá sợi và hoá vôi gây cứng dính khớp (E).

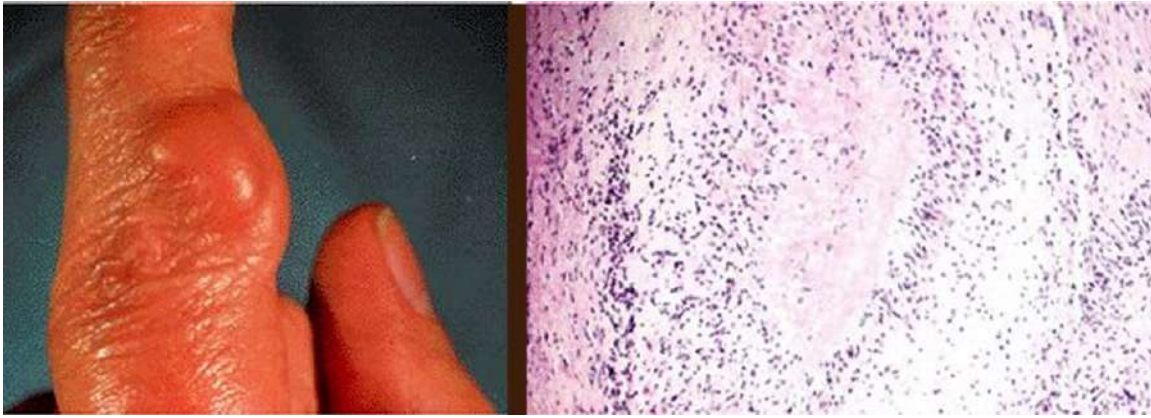
Hình ảnh vi thể trong giai đoạn đầu của bệnh VKDT cho thấy màng khớp bị phù nề, thấm nhập nhiều tương bào, limphô bào và đại thực bào; các mạch máu tân sinh, dịch xuất fibrin được tiết ra trên bề mặt bao khớp hoặc tạo thành hạt trôi nổi tự do trong dịch khớp. Màng khớp dày lên, do tế bào màng khớp tăng sinh, gồm 8-10 lớp tế bào (so với bình thường chỉ có 3-4 lớp); mô đệm chứa nhiều tương bào, limphô bào và các nang limphô. Màng khớp gấp nếp tạo thành nodule thò vào khoang khớp, hình thành mảng sợi (pannus) che phủ bề mặt sụn khớp làm nó bị cách ly khỏi nguồn nuôi dưỡng là dịch khớp. Kết quả là sụn khớp và bản xương dưới sụn sẽ bị phá huỷ dần. Cuối cùng, mảng sợi xâm chiếm toàn bộ khoang khớp, hoá sợi và hoá vôi, gây dính cứng và biến dạng khớp. (hình 27 và 28)



Hình 28: Tế bào màng khớp tăng sinh (A), Màng khớp tạo nodule (B), Màng sợi (*) phủ lên mặt sụn khớp (C).

Ngoài ra, ở các bệnh nhân VKDT nặng, có thể gặp thêm những tổn thương khác ngoài khớp như:

- Nốt thấp dưới da (rheumatoid nodule), được thấy ở 25% bệnh nhân. Nốt có hình tròn hoặc bầu dục, đường kính 2cm, mật độ chắc, không đau, thường gặp ở cẳng tay, khuỷu tay, vùng mắt và lưng dưới. Về vi thể, cấu tạo của nốt thấp gồm một trung tâm hoại tử dạng fibrin, bao quanh bởi các tế bào dạng biểu mô, limphô bào và tương bào (Hình 29).



Hình 29: Đại thể và vi thể nốt thấp dưới da

- Viêm mạch hoại tử cấp tính (acute necrotizing vasculitis), viêm màng tim xơ huyết, viêm màng phổi xơ huyết, viêm móng mắt, viêm kết - giác mạc.

Liên hệ lâm sàng:

Bệnh nhân có triệu chứng viêm khớp đối xứng, cứng khớp buổi sáng; thường xảy ra ở các khớp nhỏ của bàn tay và bàn chân. Khớp sưng to, đau, hạn chế cử động. Bệnh tiến triển từ từ, với những chu kỳ giảm bệnh - tái phát, cuối cùng dẫn đến cứng dính và biến dạng khớp sau khoảng 10-15 năm. Điều trị bằng các thuốc kháng viêm không phải steroid, các thuốc ức chế miễn dịch, nhằm ức chế phản ứng viêm tại khớp.

III. BỆNH GÚT (Gout)

Bệnh Gút thực ra là một nhóm gồm nhiều bệnh, có đặc điểm chung là tình trạng tăng axit uric trong máu và lắng đọng tinh thể urat natri ở khớp và thận, gây ra viêm khớp và sỏi thận.

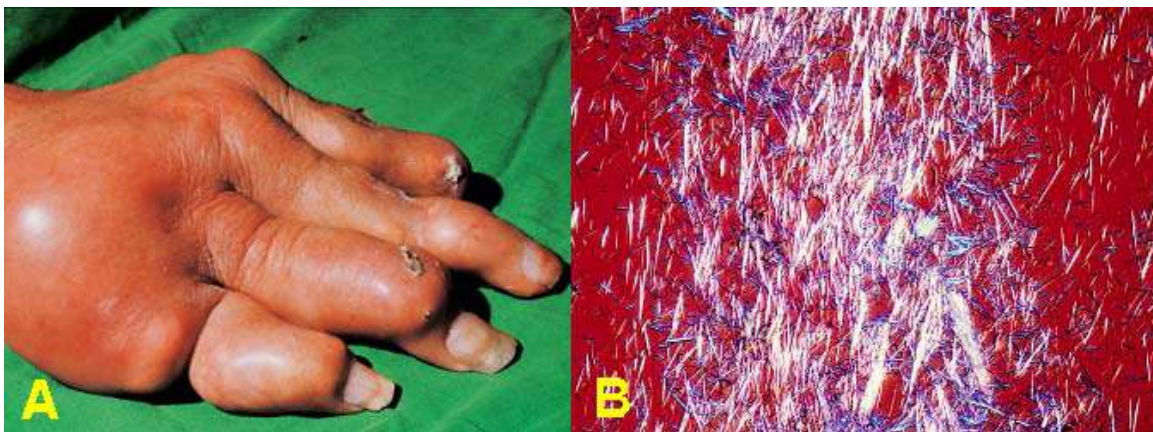
Phân biệt 2 loại bệnh Gút:

- Gút nguyên phát: chiếm 90% trường hợp, chưa rõ nguyên nhân gây bệnh, nhưng có thể là một rối loạn chuyển hoá bẩm sinh gây giảm bài tiết acid uric tại thận.
- Gút thứ phát: chiếm 10% trường hợp, có nguyên nhân là các bệnh lý làm tăng sự tổng hợp axit uric, thí dụ như các bệnh ung thư máu.

Hình thái tổn thương:

Sự lắng đọng tinh thể urat natri có thể gây ra nhiều dạng tổn thương khác nhau:

- **Viêm khớp cấp:** bạch cầu đa nhân thâm nhập vào bao khớp và dịch khớp. Bao khớp sung huyết, phù nề. Có thể thấy các tinh thể urat natri hình kim nằm trong bào tương bạch cầu đa nhân hoặc kết thành đám nhỏ trong bao khớp (Hình 30).

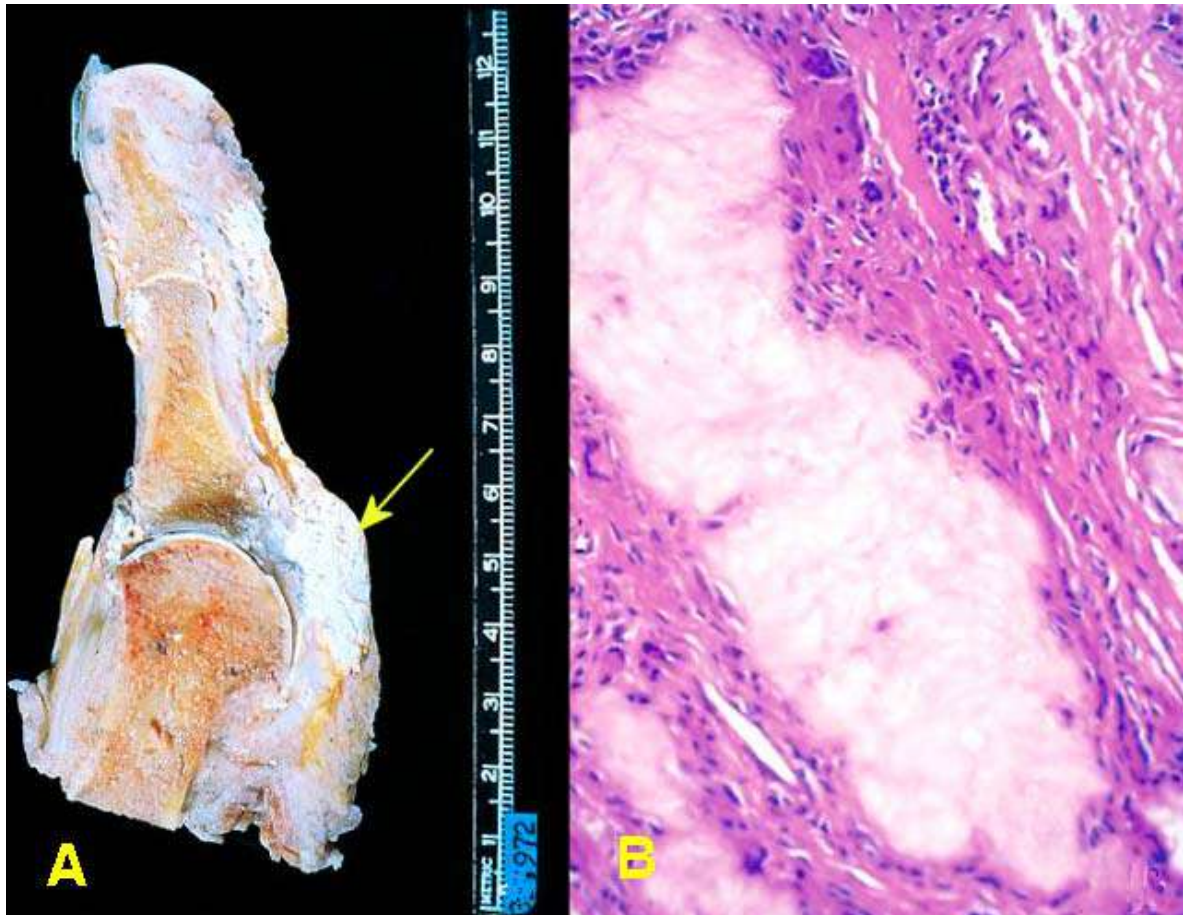


Hình 30: Viêm khớp cấp do Gút (A); Tinh thể urat natri hình kim thấy được dưới kính hiển vi phân cực

- **Viêm khớp mãn tính:** sau nhiều đợt viêm cấp tính, urat lắng đọng ngày càng nhiều vào trong bao khớp và trên cả bề mặt sụn khớp. Màng khớp tăng sinh, bao khớp dày lên, hoá sợi và thấm nhập tế bào viêm kinh niên. Màng sợi có thể được hình thành, phá huỷ sụn khớp và xương, dẫn đến dính cứng khớp.

- **Nốt Tôphi:** là tổn thương đặc trưng của bệnh Gút; thường thấy ở sụn khớp, gân cơ, dây chằng và mô mềm quanh khớp. Các nốt tophi nằm nông có thể loét ra da. Cấu tạo vi thể của nốt tôphi là một đám lớn tinh thể urat, được bao quanh bởi các tế bào viêm kinh niên như limphô bào, đại thực bào và các đại bào ăn dị vật (Hình 31).

Các bệnh thận do lắng đọng urat như nốt tôphi trong vùng tuỷ thận, sỏi thận, viêm bể thận-thận.



Hình 31: Nốt tophi ở khớp bàn-ngón chân cái và mô mềm quanh khớp (mũi tên, A); vi thể nốt tophi (B)

Liên hệ lâm sàng:

Bệnh Gút xảy ra ở giới nam nhiều hơn giới nữ, triệu chứng thường bắt đầu xuất hiện sau 30 tuổi. Trong đợt viêm khớp cấp, tổn thương thường chỉ xảy ra ở vài khớp, đặc biệt là khớp bàn-ngón của ngón chân cái (50% trường hợp). Bệnh tái đi tái lại nhiều lần và sau khoảng 10 năm thì chuyển sang dạng viêm khớp mãn tính; bệnh tiếp tục tiến triển, dẫn đến dính cứng khớp. Tổn thương thận do lắng đọng urat có gây suy thận làm bệnh nhân tử vong. Điều trị bằng các thuốc kháng viêm và thuốc làm hạ acid uric máu.

U PHẦN MỀM (Soft tissue tumors)

Phần mềm (soft tissue) bao gồm tất cả các mô liên kết mà không phải là xương/sụn (của bộ xương), thần kinh trung ương, mô tạo huyết hay mô limphô. Theo quan điểm hiện nay, u phần mềm xuất phát từ các tế bào trung mô còn non có sẵn trong phần mềm; tùy theo hướng biệt hoá của tế bào u, u phần mềm được xếp vào các loại sau:

I. U sợi	VII. U mạch chu bào
II. U mô bào sợi	VIII. U màng khớp
III. U mỡ	IX. U thần kinh ngoại vi
IV. U cơ trơn	X. U xương và u sụn ngoài xương
V. U cơ vân	XI. U có hướng biệt hoá không rõ rệt
VI. U mạch máu	XII. U không xếp loại được

Nguyên nhân gây ra u phần mềm vẫn chưa được rõ; một số tác giả đã nêu lên vai trò của yếu tố di truyền, môi trường, bức xạ ion hoá, virút, sẹo cũ... nhưng có vẻ như đa số u phần mềm đều là những trường hợp xuất hiện tự phát mới (de novo).

Theo diễn tiến sinh học, phân biệt 3 loại u phần mềm:

- U phần mềm lành tính, chiếm đại đa số (tỉ lệ lành ác 100/1). U dạng cục, thường nằm nông, kích thước nhỏ (95% nhỏ hơn 5 cm), giới hạn rõ, có vỏ bao. Cấu tạo vi thể y hệt mô bình thường. Điều trị khỏi hẳn bằng phẫu thuật.

- U phần mềm ác tính, còn gọi là sarcôm, tương đối ít gặp; chỉ chiếm 0,9% các ung thư ở người (ghi nhận tại bệnh viện ung bướu, 2003); nhưng lại rất đa dạng về mặt vi thể nên có thể gây khó khăn trong chẩn đoán. U thường có kích thước lớn (trên 5cm), nằm sâu, giới hạn không rõ và không có vỏ bao. U có thể xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào trên cơ thể, nhưng ¾ trường hợp là ở các chi (nhất là đùi), 10% ở thân và vùng sau phúc mạc. Xuất độ u phần mềm ác tính tăng dần theo tuổi tác, tuổi trung bình là 65 (tuy nhiên ở trẻ em cũng có thể gặp u phần mềm ác tính, thí dụ như sarcôm cơ vân). Các loại u ác thường gặp nhất theo thứ tự giảm dần là u mô bào sợi ác, sarcôm mỡ, sarcôm cơ vân, sarcôm cơ trơn, sarcôm màng khớp, u vỏ bao thần kinh ác và sarcôm sợi.

U phần mềm ác tính di căn theo đường máu, thường đến phổi; rất hiếm khi cho di căn hạch (1/10 số bệnh nhân đã có di căn khi được chẩn đoán bệnh). Nguy cơ di căn có liên hệ với kích thước và grad mô học của u. Grad mô học của u gồm 3 mức độ (G1, G2, G3), được xác định dựa vào hướng biệt hoá của tế bào u, chỉ số phân bào, mức độ dị dạng tế bào, mức độ hoại tử. U có kích thước càng lớn, vị trí càng ở sâu, grad mô học càng cao thì tỉ lệ cho di căn càng lớn. Điều trị chủ yếu bằng phẫu thuật, nhưng phải phối hợp thêm xạ trị và hoá trị đối với các u ác có grad mô học cao.

- U phần mềm giáp biên ác: là các u có diễn tiến sinh học nằm trung gian giữa 2 loại trên. U xâm nhập tại chỗ, dễ tái phát sau phẫu thuật nhưng hiếm khi cho di căn.

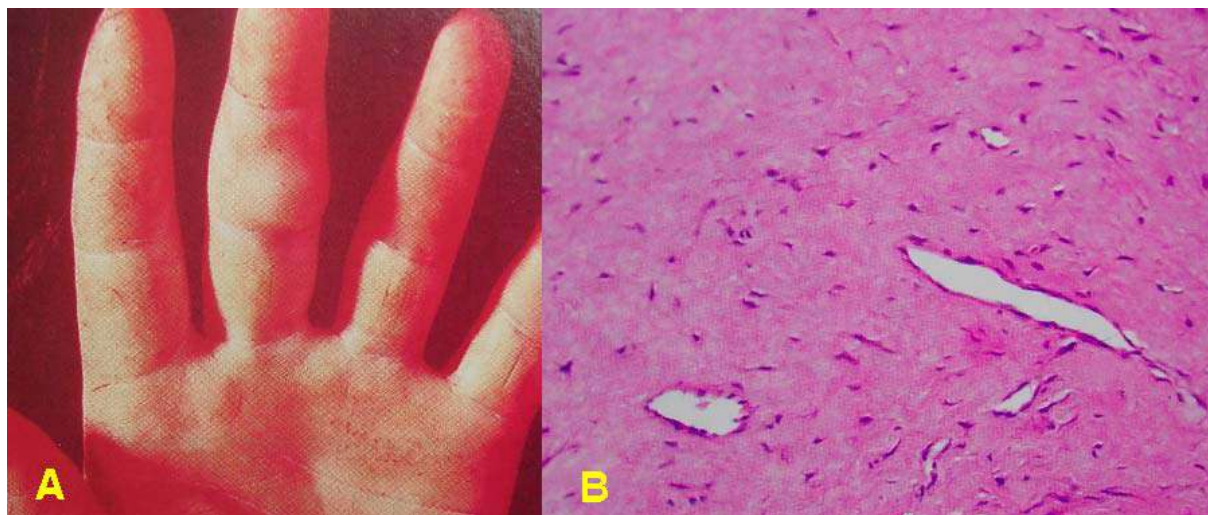
Ước lượng có hơn 100 loại u phần mềm đã được mô tả; bảng sau đây giới thiệu một số loại u phần mềm, sắp xếp theo hướng biệt hoá.

Loại U	Lành tính	Giáp biên ác	Ac tính
U sợi	U sợi lành		Sarcôm sợi
U mô bào sợi	U mô bào sợi lành	Sarcôm sợi bì lồi	U mô bào sợi ác
U mỡ	U mỡ lành	U mỡ không điển hình	Sarcôm mỡ
U cơ trơn	U cơ trơn lành		Sarcôm cơ trơn
U cơ vân	U cơ trơn lành		Sarcôm cơ vân
U mạch máu	U mạch máu lành		Sarcôm mạch máu
U vỏ bao thần kinh	U vỏ bao thần kinh lành		U vỏ bao thần kinh ác

I. U sợi (fibrous tissue tumors) :

1. U sợi lành của màng gân (fibroma of tendon sheath)

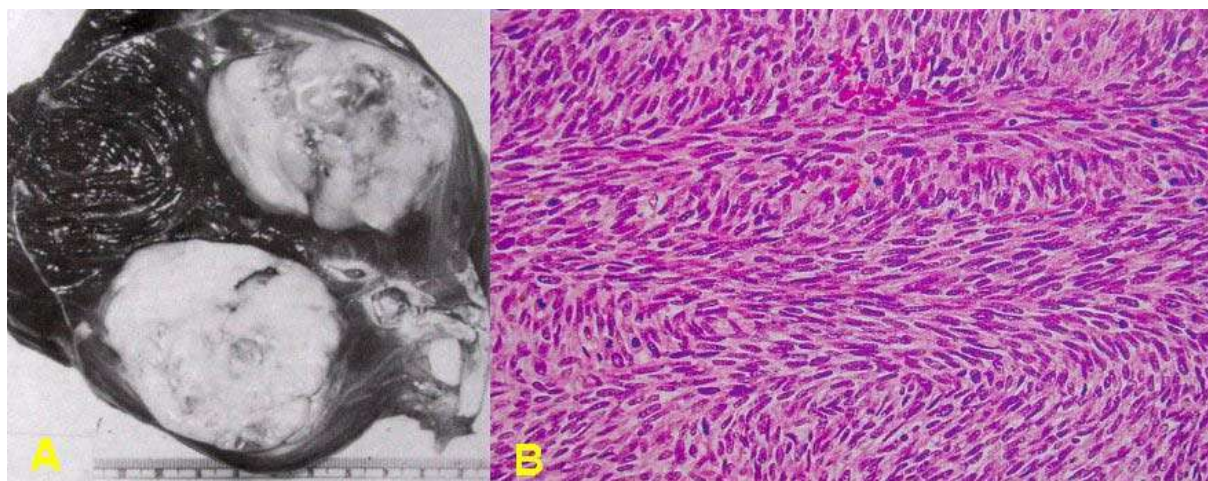
Là u lành tính, thường gặp ở giới nam từ 30-50 tuổi. U có dạng cục, giới hạn rõ, ở ngón tay hoặc bàn chân, dính vào màng gân. Cấu tạo vi thể là một mô sợi collagen đặc, với các nguyên bào sợi nằm rải rác (Hình 32).



Hình 32: U sợi của màng gân ở ngón 3 (A); cấu tạo vi thể (B)

2. Sarcôm sợi (fibrosarcoma):

Xảy ra chủ yếu ở người lớn từ 30-60 tuổi. U nằm sâu, dạng cục, giới hạn rõ nhưng không có vỏ bao, kích thước từ 3-8 cm, mật độ chắc; vị trí thường gặp nhất là ở chi dưới. Trên vi thể, các tế bào u hình thoi giống nguyên bào sợi, xếp thành bó bất chéo nhau như xương cá, tỉ lệ phân bào cao (Hình 33).

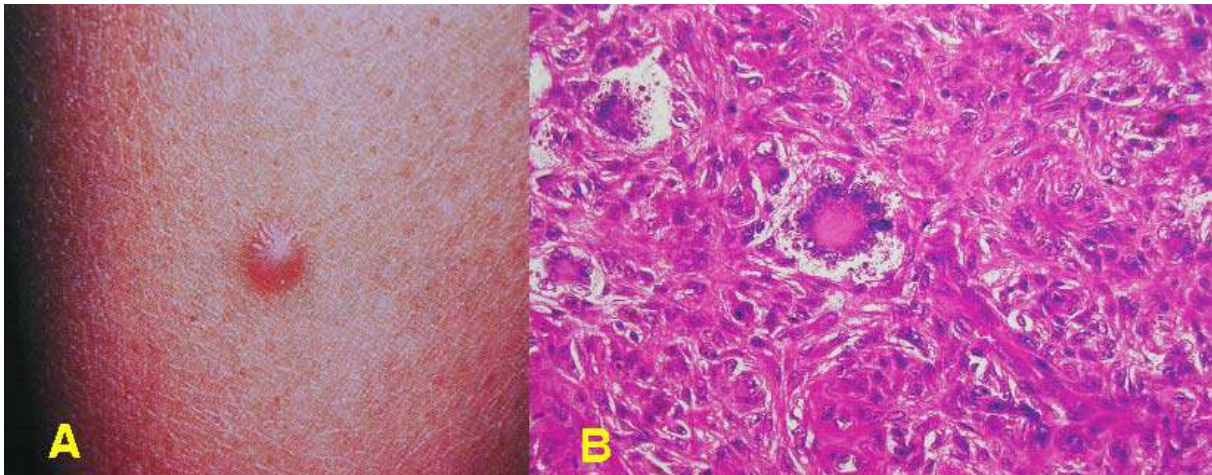


Hình 33: Sarcôm ở phần sau đùi (A); cấu tạo vi thể (B)

II. U MÔ BÀO SỢI (fibrohistiocytic tumors)

1. U mô bào sợi lành (Fibrous histiocytoma):

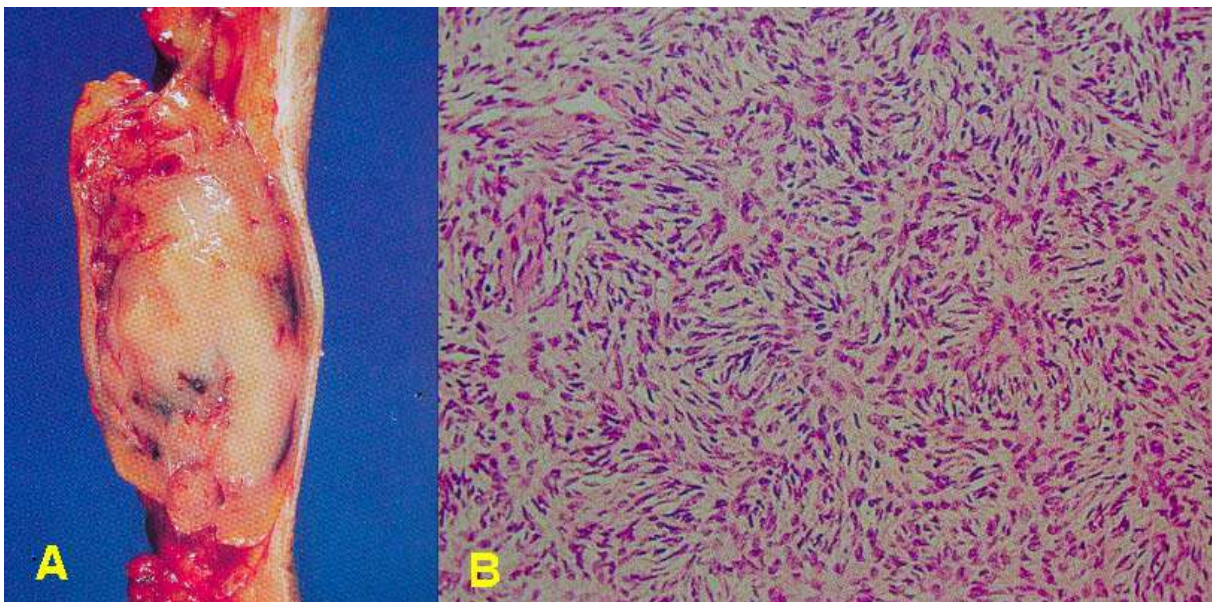
U dạng cục, nằm trong lớp bì và lớp dưới da, kích thước nhỏ hơn 3 cm; thường xảy ra ở người lớn từ 20-40 tuổi. Trên vi thể, các tế bào u có nhân hình thoi giống nguyên bào sợi hoặc hình bầu dục giống mô bào, xếp thành bó phân bố kiểu xoáy lốc (storiform), trộn lẫn với các tế bào bọt và đại bào Touton (Hình 34).



Hình 34: U dạng cục trong lớp bì của da (A); vi thể gồm các tế bào u hình thoi và đại bào Touton.

2. Sarcôm sợi bì lõi (Dermatofibrosarcoma protuberans)

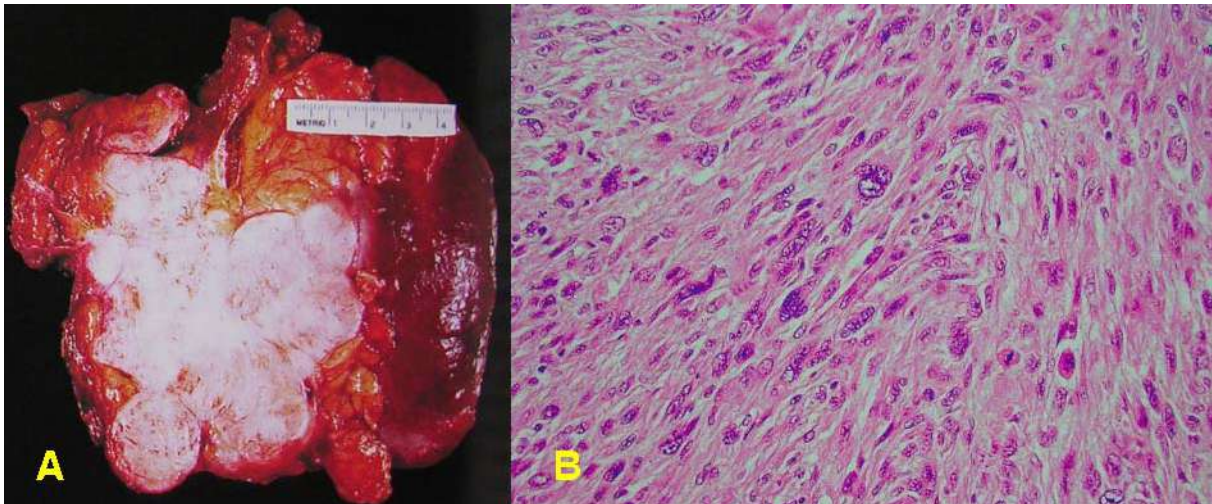
Là u mô bào sợi giáp biên ác, thường xảy ra ở độ tuổi trung niên. U nằm trong lớp bì và lớp dưới da, kích thước trung bình khoảng 5 cm. U xâm nhiễm tại chỗ, có tỉ lệ tái phát cao sau phẫu thuật (30-60%) nhưng rất hiếm cho di căn. Trên vi thể, các tế bào u hình thoi, xếp thành bó và có phân bố xoáy ốc rất rõ, xâm nhập mô xung quanh, ít thấy đại bào (Hình 35).



Hình 35: Sarcôm sợi bì lõi, u nằm trong lớp bì, đẩy lõi da (A); vi thể có hình ảnh xoáy ốc rất rõ (B)

3. U mô bào sợi ác (Malignant fibrous histiocytoma):

Là loại u phần mềm ác tính thường gặp nhất. U xảy ra ở người lớn tuổi từ 50-70. U kích thước 5-10 cm, nằm sâu ở chi dưới hoặc sau phúc mạc, mặt cắt màu trắng xám, có những vùng hoại tử xuất huyết. U xâm nhập tại chỗ, tỉ lệ tái phát sau mổ cao (40-60%), di căn xa đến phổi và gan (25-50%). Trên vi thể, các tế bào u hình thoi hoặc dị dạng, tỉ lệ phân bào cao, xếp bó phân bố kiểu xoáy ốc (Hình 36).

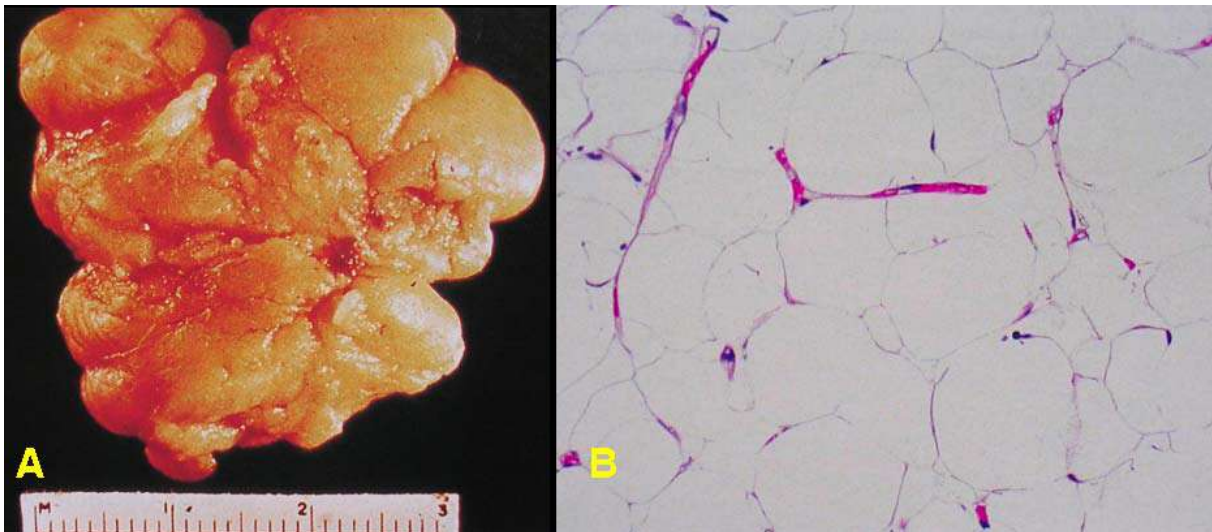


Hình 36: U mô bào sợi ác trong vùng sau phúc mạc (A), hình ảnh vi thể gồm các tế bào dị dạng tạo bọt.

III. U MỠ (lipomatous tumors)

1. U mỡ lành (Lipoma)

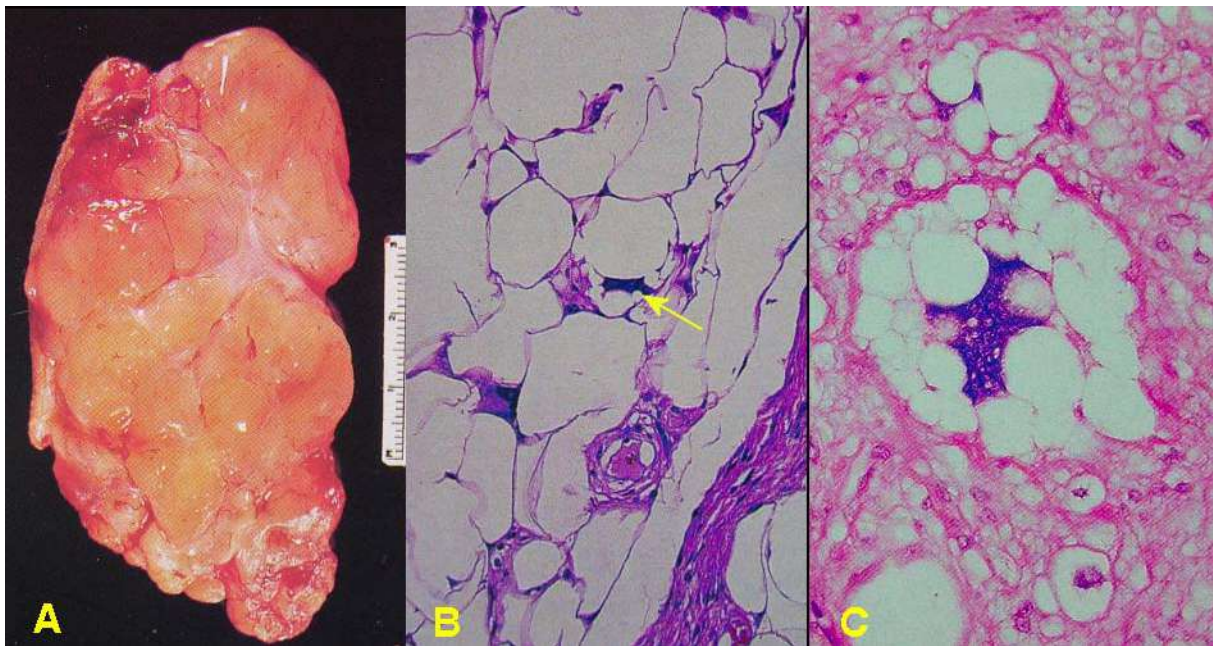
Là loại u phần mềm lành tính thường gặp nhất, xảy ra ở người lớn từ 40-60 tuổi. U màu vàng, giới hạn rõ, có vỏ bao; kích thước trung bình khoảng 3 cm. U hay gặp ở vùng cổ, lưng, vai, bụng. Trên vi thể, u cấu tạo như mô mỡ bình thường (Hình 37).



Hình 37: U mỡ lành có màu vàng, giới hạn rõ, có vỏ bao (A); Vi thể giống mô mỡ bình thường (B)

2. Sarcôm mỡ (Liposarcoma)

Cũng là một loại thường gặp, chỉ sau u mô bào sợi ác tính. U xảy ra ở người lớn từ 40-70 tuổi. U có thể đạt kích thước rất lớn (trên 10 cm), hay thấy ở vùng đùi và sau phúc mạc. U xâm nhập tại chỗ, hay tái phát sau phẫu thuật, di căn theo đường máu đến phổi. Trên vi thể, u cấu tạo bởi các tế bào mỡ ít nhiều giống tế bào mỡ bình thường, tuy nhiên luôn có các nguyên bào mỡ (lipoblast), là điều kiện tiên quyết để chẩn đoán sarcôm mỡ (Hình38).

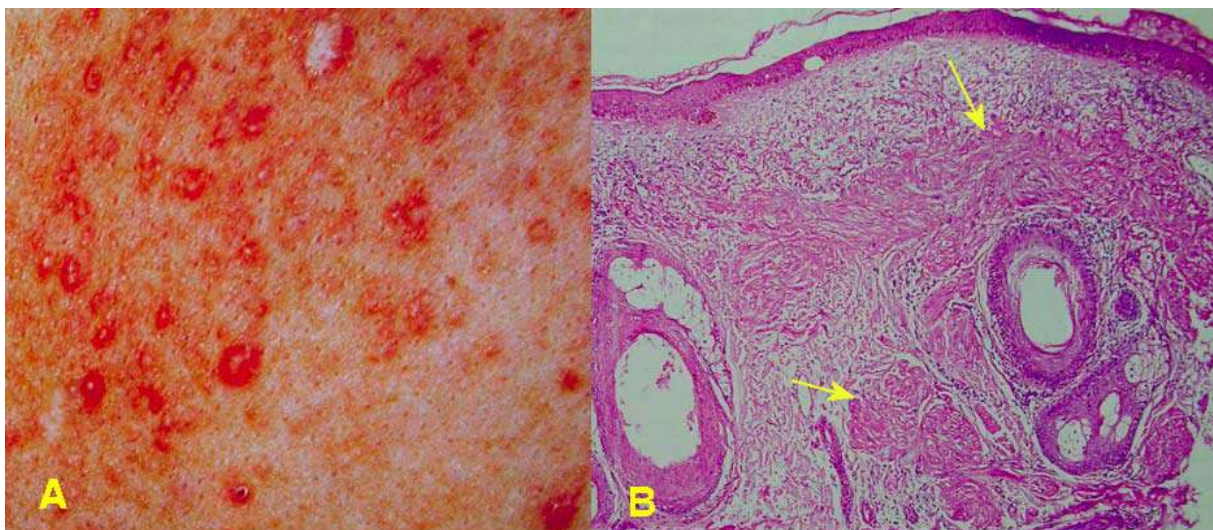


Hình 38: Sarcôm mỡ có kích thước trên 10 cm (A), tế bào u giống tế bào mỡ bình thường nhưng luôn có nguyên bào mỡ (mũi tên, B), nguyên bào mỡ chứa nhiều không bào mỡ trong bào tương, ấn lõm nhân (C)

IV. U CƠ TRƠN (Smooth muscle tumors)

1. U cơ trơn lành (Leiomyoma)

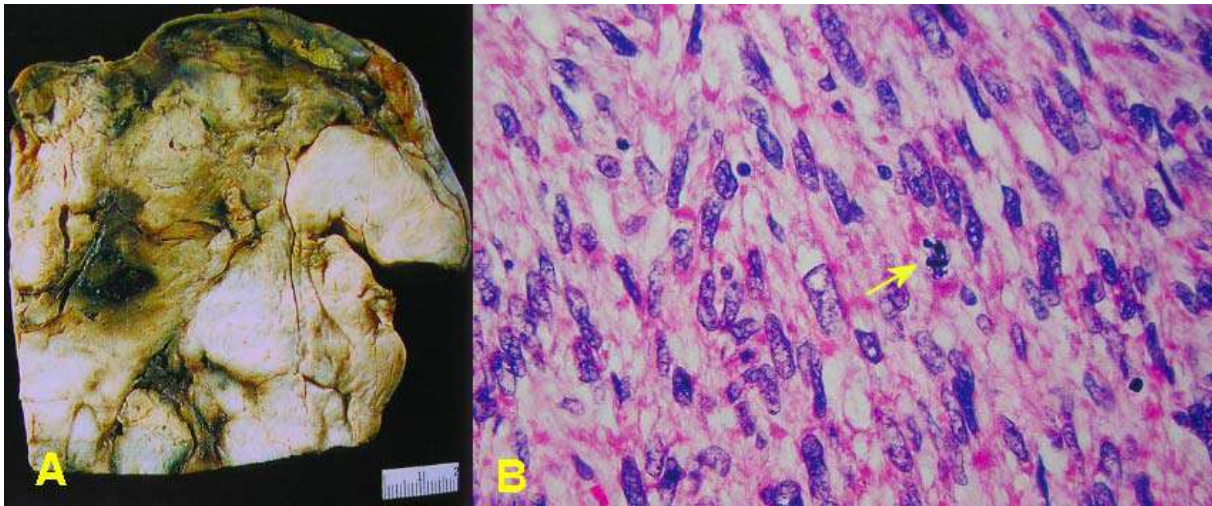
Thường xảy ra ở người trẻ 15-25 tuổi, u nằm trong da, có dạng một cục đơn độc hay nhiều cục, đường kính 1-2cm, giới hạn không rõ. Trên vi thể, u tạo bởi các bó tế bào cơ trơn giống cơ trơn bình thường; không có hình ảnh phân bào (Hình 39).



Hình 39: U có dạng nhiều cục trên da (A); vi thể là các bó cơ trơn (mũi tên, B)

2. Sarcôm cơ trơn (Leiomyosarcoma)

Xảy ra ở giới nữ nhiều hơn giới nam, tuổi trung bình là 60. U thường xuất hiện trong vùng sau phúc mạc và trong ổ bụng. U có kích thước rất lớn (trung bình khoảng 16 cm), mặt cắt màu trắng xám, xen lẫn những vùng hoại tử, xuất huyết và thoái hoá bục. Trên vi thể, u tạo bởi các tế bào có nhân hình thoi giống tế bào cơ trơn bình thường (nhân hình điệu xì gà), xen lẫn với các tế bào dị dạng, xếp thành bó; tỉ lệ phân bào cao (Hình 40).



Hình 40: Sarcôm cơ trơn kích thước lớn, màu trắng xám, có vùng hoại tử xuất huyết (A); vi thể gồm tế bào hình thoi dị dạng, xếp bó, có nhiều phân bào (mũi tên, B)

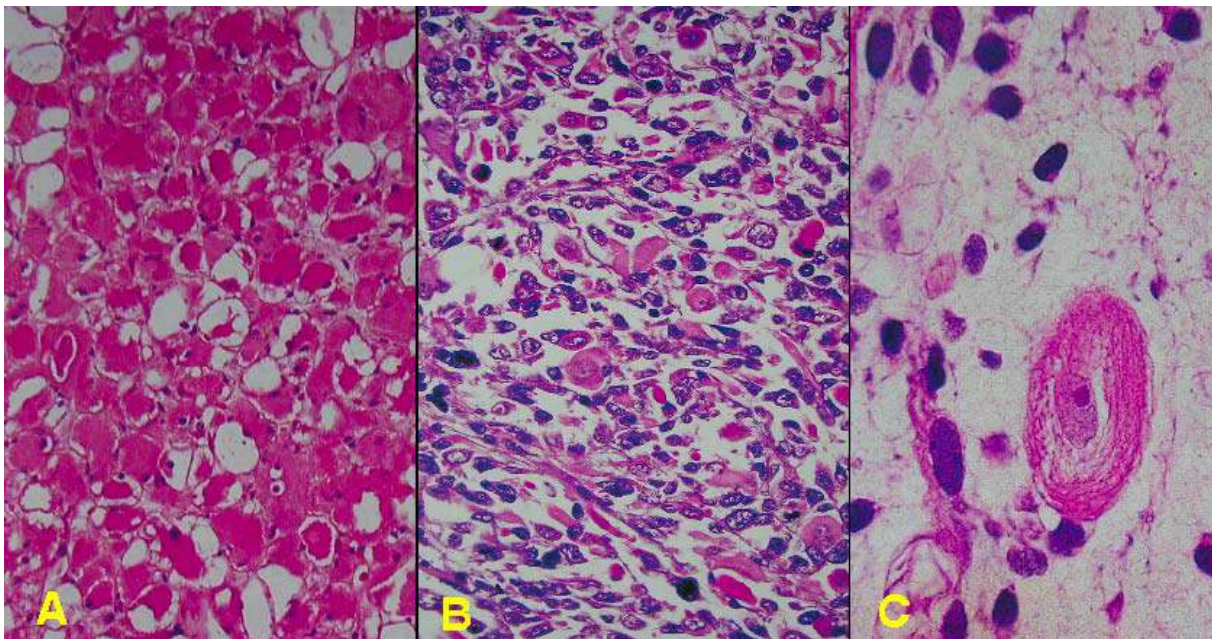
V. U CƠ VÂN (Skeletal muscle tumors)

1. U cơ vân lành (Rhabdomyoma)

Có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, thường gặp ở vùng đầu cổ. U có dạng cục, giới hạn rõ, kích thước trung bình khoảng 3 cm, mặt cắt dạng hạt mịn, màu nâu đỏ. Trên vi thể, u tạo bởi các tế bào đa diện, nhân nhỏ lệch bên và bào tương rá ải toan, có thể có không bào (Hình 41).

2. Sarcôm cơ vân (Rhabdomyosarcoma)

Là loại u phần mềm ác tính hay gặp nhất ở trẻ em, vị trí thường thấy là ở vùng phần mềm cạnh tinh hoàn, âm đạo và vùng đầu cổ. U có kích thước trung bình 3-4 cm, giới hạn không rõ, mật độ chắc, mặt cắt dạng hạt mịn, màu nâu đỏ, có xen lẫn những vùng xuất huyết hoại tử. Cấu tạo vi thể đa dạng, với các tế bào u hình tròn, hình thoi, đa diện và các nguyên bào cơ vân (rhabdomyoblast); tỉ lệ phân bào tăng. Sarcôm cơ vân là loại u có độ ác tính cao, phát triển nhanh, cho di căn theo đường máu đến phổi, tuỷ xương (Hình 41).



Hình 41: Hình ảnh vi thể của u cơ vân lành (A), sarcôm cơ vân (B), nguyên bào cơ vân với bào tương có vân trong sarcôm cơ vân (C)

VI. U MẠCH MÁU (Tumors of blood vessels)

Gồm có u mạch máu lành (Hemangioma) và Sarcôm mạch máu (Angiosarcoma), đã được trình bày trong chương bệnh lý tim và mạch máu.

MỘT SỐ CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

- Đặc điểm của bệnh mềm xương:**
 - A/ Chất dạng xương không được khoáng hoá đầy đủ
 - B/ Bè xương mỏng đi
 - C/ Hay gặp ở trẻ em
 - D/ Đĩa sụn tiếp hợp phình to
 - E/ Chân biến dạng cong vòng
- KHÔNG PHẢI đặc điểm của viêm xương tủy xương sinh mủ**
 - A/ Xảy ra ở trẻ em nhiều hơn người lớn
 - B/ Đa số do vi khuẩn gram âm gây ra
 - C/ Gây hoại tử xương hoá mủ
 - D/ Tạo ra các mảnh xương tù
 - E/ Có thể dò mủ ra da
- Đặc điểm của bệnh còi xương ở trẻ em là:**
 - A/ Gãy xương tự phát
 - B/ Đĩa sụn tiếp hợp phình to
 - C/ Biến dạng bộ xương
 - D/ A & B đúng
 - E/ B & C đúng
- Bệnh thoái hoá khớp:**
 - A/ Là tình trạng viêm khớp xương mãn tính
 - B/ Thường gặp ở trẻ em
 - C/ Hay xảy ra ở các khớp chịu tải nặng
 - D/ Sụn tiếp hợp bị bong tróc, để lộ bản xương dưới sụn
 - E/ Điều trị hiệu quả bằng thuốc kháng viêm
- Tình trạng biến dạng và cứng khớp trong bệnh viêm khớp dạng thấp là do:**
 - A/ Sụn khớp thoái hoá
 - B/ Tràn dịch khớp
 - C/ Tăng sinh màng khớp
 - D/ Màng sợi hoá sợi và hoá vôi
 - E/ Viêm khớp
- Một phụ nữ 63 tuổi bị gãy cổ xương đùi sau một cú ngã nhẹ; nhiều khả năng nhất là do:**
 - A/ Viêm xương tủy xương mãn tính
 - B/ Thiếu vitamin D
 - C/ Loãng xương hậu mãn kinh
 - D/ U tuyến cận giáp lành tính
 - E/ Bệnh đa u tủy
- Vị trí thường gặp của sarcôm xương là:**
 - A/ Vùng hành xương
 - B/ Gần gối xa khuỷu
 - C/ Đầu xương
 - D/ A, B đúng
 - E/ A, C đúng
- Yếu tố quan trọng để chẩn đoán sarcôm xương:**
 - A/ Chất dạng xương được tạo trực tiếp từ tế bào u
 - B/ Tế bào u dị dạng ác tính
 - C/ Phân bào bất thường
 - D/ Các mảnh xương chết
 - E/ Phân bào nhiều
- Bệnh nhân nam 30 tuổi, bị sưng đau gối trái hơn 1 tháng; x-quang cho thấy có 1 vùng huỷ xương giới hạn rõ đường kính 7 cm ở đầu dưới xương đùi; sinh thiết thấy có 2 loại tế bào, tế bào đơn nhân và đại bào nhiều nhân. Chẩn đoán phù hợp nhất cho tình trạng này là:**
 - A/ U xương dạng xương
 - B/ Sarcôm xương
 - C/ U đại bào xương
 - D/ Sarcôm sụn
 - E/ Lao xương
- Sarcôm cơ vân:**
 - A/ U phần mềm ác tính hay gặp nhất ở trẻ em
 - B/ Trên vi thể có nguyên bào cơ vân
 - C/ U có độ ác tính thấp
 - D/ A và B đúng
 - E/ B và C đúng
- U phần mềm:**
 - A/ Là u xuất phát từ các tế bào trung mô đã biệt hoá có sẵn trong phần mềm
 - B/ Loại lành tính chiếm đa số
 - C/ Loại ác tính hiếm khi cho di căn hạch
 - D/ Chỉ A và B đúng
 - E/ Chỉ B và C đúng
- U ác phần mềm thường gặp nhất ở tuổi trung niên :**
 - A/ Sarcôm sợi
 - B/ U mô bào sợi ác
 - C/ Sarcôm mỡ
 - D/ Sarcôm mạch máu
 - E/ Sarcôm cơ trơn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Colby TV, Koss MN, Travis WD. Tumors of the lower respiratory tract. Atlas of tumor pathology, 3rd series, fascicle 13, AFIP 1995
2. Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology, 10th edition 1996, Mosby
3. Damjanov I, Linder J. Upper digestive tract, Gastrointestinal tract. In: Pathology, A color atlas. 1st edition 2000, Mosby.
4. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, principles and practice of Oncology, 6th edition, 2001, Lippincott Williams & Wilkins
5. Fechner RE, Mills SE. Tumors of the bone & joints. Atlas of tumor pathology, 3rd series, fascicle 8, AFIP 1993
6. Gompel C, Silverberg SG. Pathology in Gynecology & Obstetrics, 4th edition, 1994, JB Lippincott Company.
7. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast, 2nd edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins
8. Hossfield DK, Sherman CD. Manual of Clinical Oncology, 5th edition, 1990 UICC, Springer Verlag
9. Ioachim HL. Lymphnode Pathology, 2nd edition, 1994, JB Lippincott Company
10. J.C.E. Underwood. General and systematic Pathology, 4th edition Elsevier 2007
11. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology & Genetics. Tumors of the Haematopoietic & Lymphoid Tissue, 2001, IARC Press
12. Kumar Abbas Fausto. Robbins and Cotran's Pathologic basis of diseases 7th edition Saunders, 2006
13. Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Tumors of the Cervix, Vagina & Vulva. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 4, AFIP 1992
14. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital tract, 4th edition, 1994, Springer Verlag
15. Lewin KJ, Apperman HD. Tumors of the Esophagus & Stomach. Atlas of the Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 18, AFIP 1996
16. McGee Jo'D, Isaacson PG, Wright NA. Oxford Textbook of pathology, 1992, Oxford University Press.
17. Mills, Stacey E.; Carter, Darryl; Greenson, Joel K.; Oberman, Harold A.; Reuter, Victor E.; Stoler, Mark H. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4th Edition, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
18. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the Kidney, Bladder & Related urinary structures. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 11, AFIP 1994.
19. Nguyễn Sào Trung. Bệnh học tạng và hệ thống. Nhà xuất bản y học TPHCM 2003
20. Nguyễn Vương. Giải phẫu bệnh học. Nhà xuất bản y học Hà nội, 1998.
21. Parakrama Chandrasoma and Clive R. Taylor. Concise Pathology 3rd edition 2006 The McGraw-Hill Companies
22. Rosai J, Carcangiu ML, Delelis RA. Tumors of the Thyroid gland. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 5, AFIP 1992
23. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology, 8th edition, 1996, Mosby.
24. Rubin, Raphael; Strayer, David S. Rubin's Pathology : Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th Edition 2008 Lippincott Williams & Wilkins
25. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the Ovary, maldevelopped gonads, fallopian tube & broad ligament. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 23, AFIP 1998.
26. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the Uterine corpus & gestational trophoblastic disease. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 3, AFIP 1992.
27. Tavassoli FA, Devilee. Pathology & Genetics. Tumors of the breast & female genital organs, 2003, IARC Press.
28. Trần Phương Hạnh. Bệnh học đại cương, 1996, Trường Đại học Y dược TPHCM.

29. Trần Phương Hạnh. Từ điển giải nghĩa Bệnh học, ấn bản lần 2, 1999, Trường Đại học Y dược TPHCM.
30. Ulbrigh TM, Amin MB, Young RH. Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic cord & scrotum. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 25, AFIP 1999.
31. W.L Kemp, D.K. Burns, T.G. Brown. The big picture Pathology, Mc Graw-Hill companies 2008
32. Warne RA, Weiss LM, Chan JK, Cleary ML, Dorfman RF.. Tumors of the Lymph node & spleen. Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicle 14, AFIP 1995.

PHỤ LỤC : ĐIỀU KIỆN THI, CÁCH THI, CÁCH TÍNH ĐIỂM

NỘI DUNG:

Học phần Giải phẫu bệnh gồm 2 phần:

- Lý thuyết : 52 tiết

- Thực tập : 14 buổi, mỗi buổi 2 tiết. Quan sát tổng cộng 44 tiêu bản.

Học viên không được dự thi hết môn thực tập nếu vắng **từ 3 buổi trở lên**.

CÁCH THI:

- Thi lý thuyết: 100 câu trắc nghiệm. Điểm tính trên 10.

- Thi thực tập: 40 câu quan sát vi thể (chạy bàn). Điểm tính trên 10.

CÁCH TÍNH ĐIỂM:

Điểm học phần Giải phẫu bệnh được tính như sau:

- Lý thuyết có hệ số 3, thực tập có hệ số 2.

- Nếu học viên đạt điểm từ 5 trở lên cho cả 2 phần thi, điểm báo lên sẽ là điểm trung bình cộng sau khi nhân hệ số: $(LT \times 3) + (TT \times 2) / 5$.

- Nếu học viên có 1 phần thi dưới 5, điểm báo lên sẽ là điểm trên trung bình nhân hệ số tương ứng và chia cho 5: $(LT \times 3) / 5$ hoặc $(TT \times 2) / 5$. **Học viên phải thi lại phần thi dưới 5.**

- Nếu học viên có 2 phần thi đều dưới 5, điểm báo lên sẽ là điểm phần thi cao hơn nhân hệ số tương ứng và chia cho 5: $(LT \times 3) / 5$ hoặc $(TT \times 2) / 5$. **Học viên phải thi lại cả 2 phần thi.**

- Học viên vắng mặt trong kỳ thi không lý do được tính điểm 0 cho điểm lần 1. (Giấy xin phép hoãn thi hợp lệ phải được gửi đến Bộ môn trước ngày thi).