

TĂNG BẠCH CẦU ÁI TOAN TRONG DỊ ỨNG VÀ HỘI CHỨNG TĂNG BẠCH CẦU ÁI TOAN

Nguyễn Minh Tuấn
Bệnh viện Nhi Đồng 1

TÓM TẮT

Tăng bạch cầu ái toan thường là do phản ứng dị ứng, bao gồm hen, viêm mũi dị ứng, viêm da cơ địa, viêm dạ dày ruột tăng bạch cầu ái toan, một số bệnh về mắt; ngoài ra còn do nhiễm ký sinh trùng và một số ung thư.

Tăng bạch cầu ái toan (hypereosinophilia) trong máu khi số lượng trên $1,5 \times 10^9/L$ trong ít nhất ≥ 2 lần xét nghiệm cách nhau tối thiểu 2 tuần. Tăng bạch cầu ái toan trong mô khi chiếm $> 20\%$ số lượng tế bào có nhân của tủy và/hoặc nhuộm protein hạt bạch cầu ái toan đặc hiệu có sự lắng đọng ngoại mạch lan rộng chứng tỏ có sự hoạt hóa của bạch cầu ái toan tại chỗ và vỡ hạt cho dù không có thâm nhiễm bạch cầu ái toan.

Hội chứng tăng bạch cầu ái toan (HES) là tăng bạch cầu ái toan trong máu và mô ngoại biên KÈM tổn thương cơ quan và/hoặc rối loạn chức năng cơ quan được cho là do tăng bạch cầu ái toan VÀ loại trừ các nguyên nhân khác gây ra tổn thương cơ quan.

Điều trị nhắm đích bạch cầu ái toan là phương pháp lựa chọn hiệu quả, giảm bạch cầu ái toan trong máu và mô, giảm tỉ lệ trở nặng, mệt mỏi, và nhu cầu dùng steroids.

EOSINOPHILIA IN ALLERGY AND HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME

Nguyen Minh Tuan
Children's Hospital 1

High levels of eosinophils are usually a result of allergic reactions, including asthma, allergic rhinitis, dermatitis, eosinophilic gastroenteritis, and certain eye diseases; parasitic infections; and certain cancers.

Blood hypereosinophilia is defined as > 1.5 recorded on ≥ 2 determinations with a minimum time interval of 2 weeks. Tissue hypereosinophilia is defined as the percentage of eosinophils $> 20\%$ of all nucleated bone marrow cells and/or a specific eosinophil granule protein stain demonstrates extensive extracellular deposition indicative local eosinophil activation and degranulation even in the absence of local eosinophil infiltration.

Hypereosinophilic syndrome is condition when criteria for blood and tissue hypereosinophilia fulfilled AND organ damage and/or dysfunction attributable to tissue hypereosinophilia AND exclusion of other disorders or conditions as main reason for organ damage.

Targeting eosinophil is an effective treatment option, reducing blood and tissue eosinophilia, exacerbation rates, fatigue, oral corticosteroid requirement.

Nhận bài: 10-3-2024; Phản biện: 15-4-2024; Chấp nhận: 05-6-2024

Người chịu trách nhiệm: Nguyễn Minh Tuấn

Email: tuannm@nhidong.org.vn

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Đồng 1

I. NỘI DUNG

Bạch cầu ái toan là nhóm tế bào bạch cầu trong những thành phần của hệ thống miễn dịch chịu trách nhiệm chống lại ký sinh trùng đa bào và một số bệnh nhiễm trùng ở động vật có xương sống. Bạch cầu ái toan chiếm 1-2% tế bào bạch cầu máu ngoại vi, thời gian tồn tại trong máu là 8-12 giờ và có thể sống trong mô từ 8-12 ngày. Trên 90% bạch cầu ái toan ở trong mô, đặc biệt là các mô có giao diện tiếp xúc với môi trường (tuỷ xương, mô bạch huyết, đường tiêu hóa dưới và tử cung).

Cùng với tế bào mast và bạch cầu ái kiềm, chúng cũng kiểm soát các cơ chế liên quan đến dị ứng và hen suyễn. Chúng là những bạch cầu hạt phát triển trong quá trình tạo máu ở tuỷ xương trước khi di chuyển vào máu, sau đó chúng được biệt hóa về mặt giai đoạn cuối và không nhân lên.

Những tế bào này ưa axit do có các hạt tế bào chất ưa axit lớn, khiến chúng có màu đỏ gạch sau khi nhuộm với eosin, một loại thuốc nhuộm màu đỏ, sử dụng phương pháp Romanowsky. Chất nhuộm tập trung ở các hạt nhỏ trong tế bào chất của tế bào, chứa nhiều chất trung gian hóa học, chẳng hạn như peroxidase eosinophil, ribonuclease (RNase), deoxyribonuclease (DNase), lipase, plasminogen và protein cơ bản chính. Những chất trung gian này được giải phóng bởi một quá trình gọi là sự thoái hóa sau khi kích hoạt bạch cầu ái toan và gây độc cho cả ký sinh trùng và mô của vật chủ.

II. VAI TRÒ CỦA BẠCH CẦU ÁI TOAN

Sau khi hoạt hóa, các chức năng tác động của bạch cầu ái toan bao gồm sản xuất những chất sau:

- Protein dạng hạt cation và sự giải phóng chúng bằng quá trình phóng hạt
- Các loại oxy phản ứng như hypobromite, superoxide và peroxide (axit hypobromous, được sản xuất ưu tiên bởi eosinophil peroxidase)
- Các chất trung gian lipid như eicosanoids từ các họ leukotriene (ví dụ: LTC₄, LTD₄, LTE₄) và prostaglandin (ví dụ: PGE₂)
- Các enzyme như elastase

- Các yếu tố tăng trưởng như beta TGF, VEGF và PDGF

- Các cytokine như IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-13 và TNF alpha

Ngoài ra còn có bạch cầu ái toan đóng vai trò chống nhiễm trùng do virus, điều này thể hiện rõ qua lượng RNase dồi dào mà chúng chứa trong hạt và loại bỏ fibrin trong quá trình viêm. Bạch cầu ái toan, cùng với bạch cầu ái kiềm và tế bào mast, là những chất tác nhân trung gian quan trọng của phản ứng dị ứng và sinh bệnh hen suyễn và có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh. Chúng cũng chống lại sự xâm nhập của giun sán và có thể tăng nhẹ khi có sự hiện diện của một số ký sinh trùng. Bạch cầu ái toan cũng tham gia vào nhiều quá trình sinh học khác, bao gồm sự phát triển của tuyến vú sau tuổi dậy thì, chu kỳ kinh nguyệt, đào thải mảnh ghép và phát triển khối u. Chúng cũng có liên quan đến việc trình diện kháng nguyên cho tế bào T [1].

Bạch cầu ái toan là nguyên nhân gây tổn thương mô và viêm trong nhiều bệnh, bao gồm cả bệnh hen. Người ta đã quan sát thấy nồng độ interleukin-5 cao có tác dụng điều chỉnh sự biểu hiện của các phân tử bám dính, sau đó tạo điều kiện cho sự bám dính của bạch cầu ái toan với các tế bào nội mô, do đó gây viêm và tổn thương mô [1].

Sự tích tụ bạch cầu ái toan trong niêm mạc mũi được coi là tiêu chuẩn chẩn đoán chính cho bệnh viêm mũi dị ứng (dị ứng mũi).

III. CÁC BỆNH LÝ VÀ RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN EOSINOPHIL

- Các bệnh dị ứng (bệnh liên quan đến cơ địa, thuốc)
- Nhiễm trùng (ký sinh trùng, nấm)
- Bệnh lý huyết học và ung thư
- Phản ứng miễn dịch (suy giảm miễn dịch, phản ứng thải ghép)
- Bệnh nội tiết (suy thượng thận)
- Khác (di truyền)

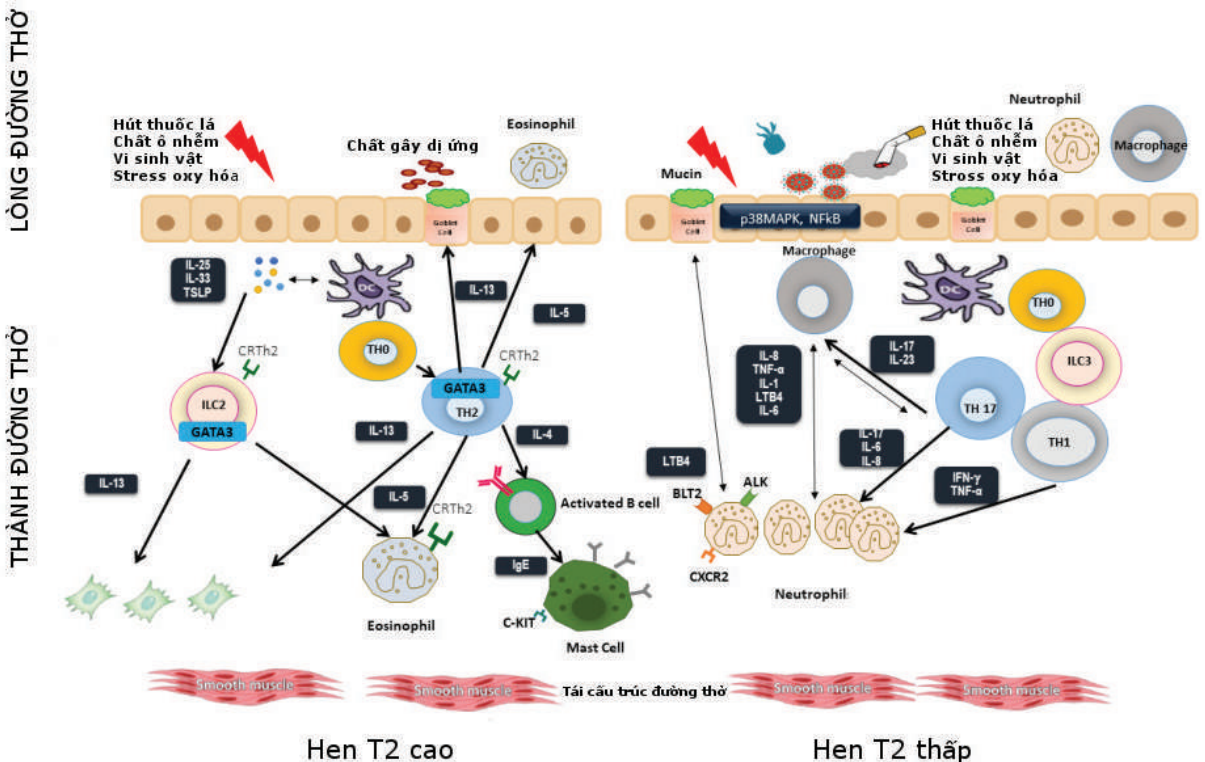
IV. TĂNG BẠCH CẦU ÁI TOAN TRONG DỊ ỨNG

Tiêu biểu tăng bạch cầu ái toan trong dị ứng là trong hen và trong viêm da cơ địa.

4V.1. Tăng bạch cầu ái toan trong hen

Hen T2 cao (TH2-high asthma) và hen T2 thấp (TH2-low asthma) là hai loại hen phế quản được phân loại dựa trên phản ứng miễn dịch và các dấu hiệu viêm trong cơ thể. Hen T2 cao liên quan đến hoạt động của tế bào T-helper type 2 (TH2), một loại tế bào miễn dịch tham gia vào phản ứng viêm dị ứng. Hen T2 thấp không liên quan hoặc ít liên quan đến hoạt động của tế bào TH2 và thường có mức độ viêm bạch cầu ái toan thấp. Trong bệnh hen T2 cao, các phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng được lan truyền bởi các tế bào bạch huyết bẩm sinh loại 2 (ILC2) và tế bào TH2, tương ứng theo thứ tự, dẫn đến việc sản xuất các cytokine tác động IL-5 và IL-13. IL-5 chịu trách nhiệm tuyển dụng, trưởng thành và sống sót của bạch cầu ái toan. Việc giải phóng

chemokine và các chất trung gian khác từ bạch cầu ái toan góp phần tái tạo mô. IL-13 có tác dụng đa hướng và có liên quan đến tăng sản tế bào hình đài, sản xuất chất nhầy và tăng phản ứng của tế bào cơ trơn đường thở. IL-4 là một cytokine quan trọng khác giúp biệt hóa tế bào T thành tế bào TH2 và sau đó làm tăng khả năng viêm của bạch cầu ái toan. Nó cũng thúc đẩy sự chuyển đổi của tế bào B thành kiểu hình tiết IgE, sản xuất IgE và lan truyền phản ứng quá mẫn do chất gây dị ứng thông qua sự thoái hóa tế bào mast (Hình 1). Các cytokine có nguồn gốc từ biểu mô (lymphopoietin của mô đệm tuyến ức (thymic stromal lymphopoietin /TSLP), IL-25 và IL33) làm tăng thêm đáp ứng T2. Một con đường khác liên quan đến tình trạng viêm không phải T2 là con đường TH-1 thông qua việc sản xuất interferon-γ làm tăng phản ứng quá mức của đường thở. Rất ít bệnh nhân mắc bệnh hen suyễn không phải T2 biểu hiện tình trạng viêm ở đường thở ở mức tối thiểu hoặc không có [2].



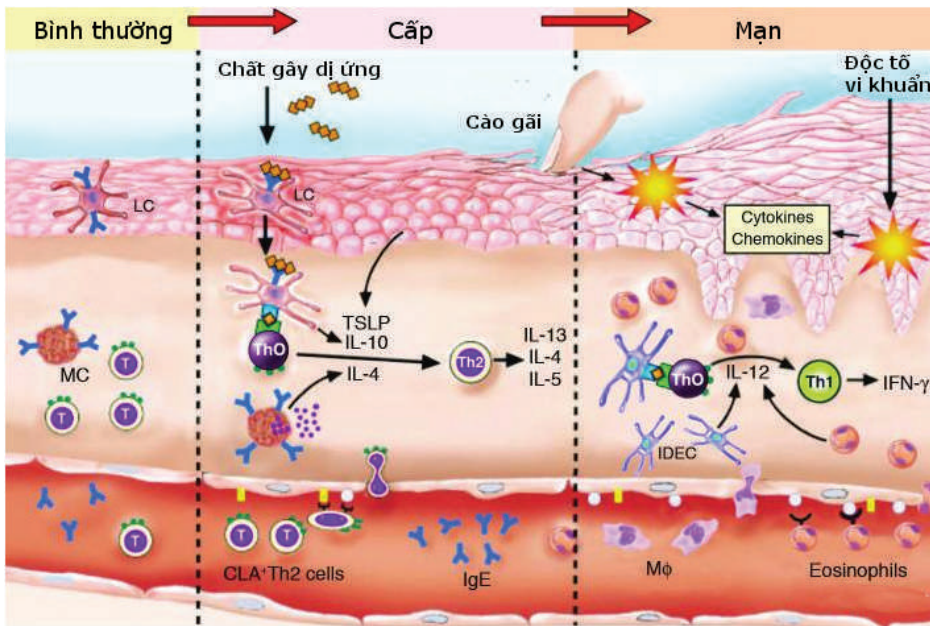
Hình 1. Cơ chế bệnh sinh của hen T2 cao và hen T2 thấp [2]

4.2. Tăng bạch cầu ái toan trong viêm da cơ địa

Trong viêm da cơ địa, các bạch cầu ái toan được huy động và hoạt hóa bởi IL-5 và IL-13, gây ra tình trạng viêm và tổn thương phá hủy mô.

Tế bào TH2 lưu thông trong máu ngoại vi của bệnh nhân viêm da cơ địa dẫn đến tăng IgE huyết thanh và bạch cầu ái toan. Các tế bào T này biểu hiện kháng nguyên liên quan đến tế bào lympho ở da (cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)) và tuần hoàn qua vùng da không bị ảnh hưởng, nơi chúng có thể tương tác với các đại thực bào Langerhans mang IgE và tế bào mast (MC) do chất gây dị ứng kích hoạt góp phần vào sự phát triển của tế bào TH2. Tổn thương da do các chất gây dị ứng, cào gãi hoặc độc tố vi khuẩn sẽ kích hoạt các tế bào sừng để giải phóng các

cytokine và chemokine tiền viêm, tạo ra sự biểu hiện của các phân tử bám dính trên nội mô mạch máu và tạo điều kiện cho các tế bào viêm xâm nhập vào da. Lypopoiectin mô đệm tuyến ức có nguồn gốc từ tế bào sừng (keratinocyte-derived thymic stromal lymphopoiectin - TSLP) và IL-10 có nguồn gốc từ tế bào tua gai cũng tăng cường sự biệt hóa tế bào TH2. Phản ứng viêm trong da cơ địa có liên quan đến việc tăng tế bào TH2 trong các tổn thương da cấp tính, còn viêm da cơ địa mạn tính thì dẫn đến sự xâm nhập của các tế bào biểu bì đuôi gai viêm (inflammatory dendritic epidermal cells - IDEC), đại thực bào (Mφ) và bạch cầu ái toan gây viêm. Việc sản xuất IL-12 bởi các loại tế bào khác nhau này dẫn đến việc chuyển sang con đường cytokine loại TH1 có liên quan đến việc tăng biểu hiện IFN-γ (Hình 2) [3].



Hình 2. Con đường miễn dịch trong viêm da cơ địa [3]

V. HỘI CHỨNG TĂNG BẠCH CẦU ÁI TOAN

Bình thường số lượng bạch cầu ái toan trong máu từ 0,05 - 0,5 x 10⁹/L. Tăng bạch cầu ái toan trong máu (eosinophilia) khi số lượng từ 0,5 - 1,5 x 10⁹/L. Siêu tăng bạch cầu ái toan trong máu (hypereosinophilia) khi số lượng trên 1,5 x 10⁹/L trong ít nhất ≥ 2 lần xét nghiệm cách nhau tối thiểu 2 tuần. Tăng bạch cầu ái toan trong mô khi chiếm > 20% số lượng tế bào có nhân của tủy VÀ/HOẶC nhuộm protein hạt bạch cầu ái toan

đặc hiệu có sự lắng đọng ngoại mạch lan rộng chứng tỏ có sự hoạt hóa của bạch cầu ái toan tại chỗ và vỡ hạt cho dù không có thâm nhiễm bạch cầu ái toan [4].

Hội chứng tăng bạch cầu ái toan (HES) là một bệnh lý rối loạn về huyết học với tăng bạch cầu ái toan trong máu và mô KÈM tổn thương cơ quan và/hoặc rối loạn chức năng cơ quan được cho là do tăng bạch cầu ái toan VÀ loại trừ các nguyên nhân khác gây ra tổn thương cơ quan [4].

Bảng 1. Các thuật ngữ liên quan đến tăng bạch cầu ái toan

<p>Tăng bạch cầu ái toan trong máu: khi số lượng bạch cầu ái toan trong máu tăng trên mức bình thường</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bình thường: 0,05 - 0,5 x 10⁹/L • Tăng bạch cầu ái toan trong máu (eosinophilia) khi số lượng từ 0,5 - 1,5 x 10⁹/L • Siêu tăng bạch cầu ái toan trong máu (hypereosinophilia) khi số lượng trên 1,5 x 10⁹/L trong ít nhất ≥ 2 lần xét nghiệm cách nhau tối thiểu 2 tuần 	<p>Hội chứng tăng bạch cầu ái toan (HES) là một bệnh lý rối loạn về huyết học với tăng bạch cầu ái toan trong máu và mô</p> <p>KÈM</p> <p>Tổn thương cơ quan và/hoặc rối loạn chức năng cơ quan được cho là do tăng bạch cầu ái toan</p> <p>VÀ</p> <p>Loại trừ các nguyên nhân khác gây ra tổn thương cơ quan</p>
<p>Tăng bạch cầu ái toan trong mô khi chiếm > 20% số lượng tế bào có nhân của tủy</p> <p>VÀ/HOẶC</p> <p>Nhuộm protein hạt bạch cầu ái toan đặc hiệu có sự lắng đọng ngoại mạch lan rộng chứng tỏ có sự hoạt hóa của bạch cầu ái toan tại chỗ và vỡ hạt cho dù không có thâm nhiễm bạch cầu ái toan</p>	

Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng và tổn thương cơ quan đích của HES rất đa dạng và có thể đe dọa tính mạng. Các triệu chứng thường gặp của HES là ở da, phổi, tim và thần kinh.

5.1. Toàn thân

Mệt mỏi, đau cơ, sụt cân, sốt

5.2. Da

Ngứa, chàm, viêm da, mề đay, phát ban, bóng nước

5.3. Phổi

Hen, thâm nhiễm bạch cầu ái toan ở phổi, xơ phổi, cao áp phổi, thuyên tắc phổi

5.5. Tim

Viêm cơ tim, huyết khối buồng tim, xơ hóa dưới nội mạc, kẹt valve, viêm màng ngoài tim

5.5. Thần kinh

Đột quy, viêm não, bệnh thần kinh ngoại biên

5.6. Gan

Viêm gan, viêm đường mật

5.7. Thận niệu

Viêm thận kẽ, bệnh cầu thận, bệnh vi mạch huyết khối, viêm bàng quang

5.8. Tiêu hóa

Viêm dạ dày ruột, viêm đại tràng

5.9. Mô mềm, bệnh thấp

Phù mạch, viêm cân cơ, viêm cơ, viêm bao hoạt dịch, viêm khớp

5.10. Các xoang mũi

Viêm mũi xoang mạn, polyp

5.11. Huyết học

Lách to, hạch to

5.12. Mạch máu

Huyết khối động tĩnh mạch, tổn thương vi mạch, hoại tử đầu chi, phình mạch, bóc tách động mạch, viêm mạch máu

Điều trị

Điều trị hội chứng tăng bạch cầu ái toan được chỉ định dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh, liên quan đến tổn thương cơ quan, triệu chứng lâm sàng, và số lượng bạch cầu ái toan trong máu. Mục tiêu của điều trị HES là giảm số lượng bạch cầu ái toan trong máu và mô, từ đó ngăn ngừa tổn thương mô - đặc biệt là ở tim [4],[5].

Các tiêu chí để chỉ định điều trị HES bao gồm:

a. Số lượng bạch cầu ái toan:

Khi chẩn đoán HES được xác định với số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi 1,5 x 10⁹/L kéo dài hơn 6 tháng, hoặc khi có bằng chứng về tổn thương cơ quan do sự xâm nhập của bạch cầu ái toan ngay cả khi thời gian không đủ 6 tháng.

b. Tổn thương cơ quan:

Điều trị được chỉ định nếu có bằng chứng về tổn thương cơ quan đích do bạch cầu ái toan, chẳng hạn như:

- Tổn thương tim (ví dụ: viêm nội tâm mạc bạch cầu ái toan, suy tim).
- Tổn thương phổi (ví dụ: viêm phổi thâm nhiễm bạch cầu ái toan, xơ hóa).
- Tổn thương da (ví dụ: phát ban, viêm da).
- Tổn thương hệ thần kinh (ví dụ: viêm thần kinh ngoại biên).
- Tổn thương đường tiêu hóa (ví dụ: viêm ruột).
- Tổn thương tủy xương (ví dụ: tăng sinh tế bào).

c. Triệu chứng lâm sàng:

Triệu chứng toàn thân hoặc khu trú, như sốt, sụt cân, mệt mỏi, đau cơ, khớp, hoặc các triệu chứng hô hấp.

d. Phân loại HES:

- HES có thể được phân loại thành các loại khác nhau dựa trên nguyên nhân: HES vô căn, HES do gen FIP1L1-PDGFR (một đột biến gây tăng sản xuất bạch cầu ái toan), hoặc HES liên quan đến các bệnh khác như nhiễm ký sinh trùng, bệnh tự miễn, ung thư.
- Điều trị được điều chỉnh theo loại HES và tình trạng cụ thể của bệnh nhân.

e. Điều trị cụ thể:

- Corticosteroids: Thường là lựa chọn đầu tiên, đặc biệt trong trường hợp HES vô căn hoặc không có điều trị cụ thể.
- Thuốc ức chế miễn dịch: Như hydroxyurea, interferon-alpha, hoặc các thuốc nhắm đích như imatinib, dasatinib, nilotinib (đặc biệt đối với HES liên quan đến đột biến FIP1L1-PDGFR).
- Các liệu pháp sinh học: Như mepolizumab (kháng thể đơn dòng chống IL-5) có thể được sử dụng khi có chống chỉ định hoặc không đáp ứng với các phương pháp khác, nhận được sự chấp thuận của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ để điều trị cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên mắc HES trong sáu tháng hoặc lâu hơn mà không

có nguyên nhân gây bệnh không liên quan đến máu.

Việc điều trị HES cần được cá nhân hóa dựa trên đặc điểm bệnh lý, mức độ tổn thương cơ quan, và đáp ứng của bệnh nhân với điều trị. Các bác sĩ chuyên khoa sẽ theo dõi và điều chỉnh điều trị phù hợp cho từng trường hợp cụ thể.

Điều trị nhắm đích bạch cầu ái toan là phương pháp lựa chọn hiệu quả, giảm bạch cầu ái toan trong máu và mô, giảm tỉ lệ trở nặng, mệt mỏi, và nhu cầu dùng steroids [4],[5].

Tiền lượng của HES phụ thuộc vào mức độ tổn thương cơ quan. Trong những trường hợp rất nghiêm trọng, HES có thể gây tử vong, nhưng vẫn có hy vọng. Tỷ lệ sống sót đã được cải thiện rất nhiều. Năm 1975, chỉ có 12% bệnh nhân HES sống sót sau ba năm. Ngày nay, hơn 80% bệnh nhân HES sống sót sau 5 năm hoặc lâu hơn [4],[5].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lombardi C, Berti A, Cottini M.** The emerging roles of eosinophils: Implications for the targeted treatment of eosinophilic-associated inflammatory conditions. *Curr Res Immunol* 2022;3:42-53. <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2022.03.002>
2. **Assaf SM, Hanania NA.** The underlying pathology of asthma. *Global atlas of asthma* 2021.
3. **Leung DY.** New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113(5):651-657. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0564>
4. **Klion A.** Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology* 2018;2018(1):326-331. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.326>
5. **Schwaab J, Lubke J, Reiter A et al.** Idiopathic hypereosinophilic syndrome—diagnosis and treatment. *Allergo Journal International* 2022;31(7):251-256. <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00221-w>