

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI  
BỘ MÔN GIẢI PHẪU BỆNH

# GẢI PHẪU BỆNH HỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI  
BỘ MÔN GIẢI PHẪU BỆNH

# GIẢI PHẪU BỆNH HỌC

(Tái bản lần thứ ba có sửa chữa bổ sung)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC  
HÀ NỘI - 2005

**Chủ biên:**

**GS.TS. NGUYỄN VƯỢNG**

**Tham gia biên soạn:**

1. GS. Vũ Công Hoè
2. GS. Vi Huyền Trác
3. GS.TS. Nguyễn Vượng
4. PGS.Trịnh Quang Huy
5. PGS.TS. Lê Đình Roanh
6. PGS.TS. Lê Đình Hoè
7. PGS.TS. Trần Văn Hợp
8. BS. Nguyễn Văn Phi

**Thư ký biên soạn:**

PGS.TS. Lê Đình Hoè

## LỜI NÓI ĐẦU

Cuốn giải phẫu bệnh học này được xuất bản nhằm phục vụ chương trình giảng dạy hai giai đoạn của môn học từ niên khoá 1996 - 1997 cho sinh viên y năm thứ ba.

Giai phẫu bệnh học là khoa học về các tổn thương và như cõi giáo sư Vũ Công Hòe đã nói: từ hình thái học, phải liên hệ, đối chiếu với lâm sàng để tìm hiểu cơ chế sinh bệnh, góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán, phòng bệnh và điều trị. Với những kỹ thuật kinh điển của giải phẫu bệnh học và tế bào bệnh học, nếu được trang bị đủ những kiến thức cơ bản về môn học, có thể chẩn đoán được trên dưới 90% những bệnh thường gặp ở Việt Nam. Nhưng với sinh viên y năm thứ ba, yêu cầu học tập ở đây không phải để chẩn đoán mà để có tư duy khoa học về những biến đổi của tế bào và mô trong quá trình bệnh lý, nhận rõ được mối quan hệ giữa hình thái và chức năng, giữa con người và môi trường sống, góp phần giải thích được những biểu hiện lâm sàng của bệnh, biết đánh giá kết quả chẩn đoán mô bệnh học và /hoặc tế bào bệnh học để có thể ứng dụng vào phòng bệnh và chữa bệnh sau này.

Lần xuất bản này, đa số bài đã được sửa chữa, bổ sung hoặc viết lại hoàn toàn, ít nhiều mang tính cập nhật và có thể là tài liệu tham khảo không chỉ cho sinh viên y khoa năm thứ ba mà còn cho nhiều đối tượng được đào tạo lại. Một số bài hoặc chương hoàn toàn mới như các bệnh nhiễm khuẩn, bệnh của tuyến nước bọt, phát hiện sớm về tế bào học ung thư cổ tử cung, chẩn đoán tế bào học một số bệnh tuyến giáp qua chọc hút kim nhỏ, bệnh của tuy, u vú...

Đó là những cố gắng lớn của tập thể tác giả. Song việc hoàn thành bản thảo lại phải khăn trương, việc biên tập cũng chưa được như mong muốn, chắc chắn tài liệu này khó tránh khỏi thiếu sót. Rất mong các bạn đọc góp ý để lần tái bản tới, cuốn sách sẽ có ích hơn.

GS. TS NGUYỄN VƯƠNG

Trưởng bộ môn giải phẫu bệnh Đại học y Hà Nội



PHẦN I

# **GIẢI PHẪU BỆNH ĐẠI CƯƠNG**



# GIỚI THIỆU MÔN GIẢI PHẪU BỆNH HỌC

## 1. ĐỊNH NGHĨA

Giải phẫu bệnh học là *khoa học các tổn thương*, hay nói một cách cụ thể hơn, mô xé *phân tích các bệnh tật* về mặt nghĩa đen và nghĩa bóng, nghĩa là về mặt hình thái cũng như cơ chế. Do đó, ở nhiều nước, người ta không gọi là giải phẫu bệnh học mà gọi ngắn gọn là *bệnh học* gồm cả *mô bệnh lâm tế bào bệnh*.

*Tổn thương* là những biến đổi gây nên do bệnh tật, biến đổi không chỉ về *hình thái* mô tả được qua các giác quan, mà cả về hoá học, men học, hiển vi điện tử học, v.v... biểu hiện bằng *rối loạn chức năng*.

Hình thái là những đặc điểm phát hiện và mô tả được qua sự quan sát của các giác quan, căn bản là con mắt, nhưng cũng có thể là các giác quan khác. Khi nhìn bằng con mắt thường thì gọi là *đại thể*. Nhìn với kính hiển vi thì gọi là *vi thể*. Với kính hiển vi điện tử thì gọi là *siêu vi thể*; và có thể đến mức độ phân tử: đó là *bệnh học phân tử*.

Cơ chế gồm hai yếu tố *bệnh căn* nêu lên những nguyên nhân gây bệnh như viêm, u, rối loạn chuyển hoá, nội tiết, miễn dịch, di truyền, *bẩm sinh* ra tổn thương.

## 2. QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN CỦA MÔN GIẢI PHẪU BỆNH HỌC

Giải phẫu bệnh học, như mọi chuyên khoa, không thể tách rời khỏi y học nước nhà cũng như y học thế giới, và đã qua nhiều giai đoạn trước và tiến triển không ngừng. Chúng ta làm tròn những con số để tính các giai đoạn một cách tương đối.

**2.1.** Trước năm 1850 là giai đoạn y học kinh nghiệm. Khoảng những năm 50 của thế kỷ XIX, Pasteur và các bác học đương thời đã phát hiện ra tụ cầu khuẩn và nhiều vi khuẩn gây bệnh, chấm dứt một giai đoạn mò mẫm và nêu lên những nguyên nhân cụ thể gây bệnh mà người ta cần điều trị để tiêu diệt: đó là y học và điều trị học bệnh căn, mà cho đến ngày nay vẫn giữ một giá trị gần tuyệt đối. Đó là kiểu đánh giặc biết quân thù.

**2.2.** Từ 1850 đến 1900 là y học bệnh căn, đã đem lại nhiều kết quả tốt hơn không những trong điều trị mà còn trong phòng bệnh. Tuy Jenner đã có sáng kiến đầu tiên chủng đậu cho người vào thế kỷ XVIII nhưng ý thức và biện pháp

rộng rãi khoa học bắt đầu vào thời kỳ này (1850-1900) với vaccine phòngẠI của Pasteur, không chỉ để phòng các bệnh nhiễm khuẩn đặc hiệu, mà còn để phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật bằng phương pháp diệt khuẩn và vô khuẩn nên đã cho phép ngành phẫu thuật phát triển một cách an toàn. Đó cũng là những thành công của các nhà vi sinh học thời này.

**2.3.** Từ 1900 đến 1950: bệnh căn không phải bao giờ cũng tìm thấy, và dù có tìm thấy người ta có hướng chỉ nghiêng đến nguyên nhân gây bệnh mà quên người bệnh, "chỉ có bệnh, không có bệnh nhân". Đó mới chỉ là một mặt của bệnh học. Nguyên nhân tìm thấy ở môi trường. Cần phải thăm dò nội tại người bệnh. Người ta dùng một khăn vải để nghe tim nghe phổi. Laennec đã sáng chế ra ống nghe. Cái búa tim phản xạ cũng được phát minh. Một số phản ứng sinh học đã cho phép hiểu biết hơn về con người bệnh, lẫn con người khỏe mạnh. Đó là giai đoạn y học kinh điển, y học nghệ thuật.

**2.4.** Từ 1950 đến 1975: yêu cầu phải sâu hơn nữa về con người. Năm 1950 đánh dấu một bước nhảy vọt của khoa học, coi như bắt đầu một giai đoạn cách mạng khoa học kỹ thuật thứ hai, tiếp theo cuộc cách mạng khoa học kỹ thuật thứ nhất của thế kỷ XIX. Phát minh ra DNA, siêu ly tâm, tự chụp **phóng** xạ, hiển vi điện tử, chụp nhấp nháy, chụp siêu âm, chụp nhiệt, chụp từng lớp (scanner), âm hưởng từ trường nhân (résonnance magnétique nucléaire), miễn dịch, lai tế bào, ghép gen, điều khiển vi khuẩn điều khiển thuốc, mang tới tận tế bào bia phân tử thuốc mới, vaccine mới, phương pháp đo lường mới, đến tận nanogram, nanomet, v.v...cho phép thăm dò và "mổ xé" cho người ngay khi còn sống. Người ta đã gần như cướp cả quyền tạo hoá, khi điều khiển chất DNA chế ra những sinh vật mới. Đó là y học khoa học.

**2.5.** Từ 1975, nền y học khoa học hóa cao độ trong một phần tư thế kỷ không phải là vạn năng và một đôi khi trở thành máy móc, theo cả nghĩa đen lẫn nghĩa bóng. Vì quá tin tưởng vào máy móc, nhiều khi người ta làm cho người bệnh phụ thuộc quá nhiều vào thăm dò, tổn kém nhiều nhưng kết quả không phải bao giờ cũng như ý muốn. Còn có những nhóm bệnh mà người ta chưa hiểu rõ căn nguyên cũng như chưa biết điều trị một cách triệt để như bệnh ung thư, bệnh xơ vừa động mạch.

Nhưng y học vẫn tiếp theo hai con đường:

- Theo hướng y học phân tử, tìm hiểu, phân tích bệnh tật tối mức phân tử.
- Theo hướng bệnh học môi trường và dịch tễ học, tìm hiểu bệnh sử tự nhiên của bệnh tật để tìm cách bảo vệ và phòng ngừa hơn điều trị.

Theo hướng phát triển như của y học nói chung, giải phẫu bệnh học cũng có những giai đoạn tương tự:

- a) Giải phẫu bệnh học kinh nghiệm (trước năm 1850), chỉ mô tả mà không hiểu ý nghĩa của các tổn thương.

b) Giải phẫu bệnh học căn bản, bắt đầu tìm hiểu nguyên nhân và cơ chế của các tổn thương (1850-1900).

c) Giải phẫu bệnh học kinh điển, thăm dò thô sơ (1900-1950) bằng những phương tiện kinh điển (cắt nhuộm thông thường, hiển vi quang học...)

d) Giải phẫu bệnh học hiện đại, thăm dò sâu sắc bằng những phương pháp hiện đại, bắt đầu sau chiến tranh thế giới thứ hai, và kết thúc vào năm 1975 (1950-1975).

e) Giải phẫu bệnh hiện tại, ngoài việc kế thừa những kiến thức của giai đoạn trước, cũng phải tìm hiểu cơ chế của các hình ảnh bệnh lý, qua các cấu trúc phân tử và trong hoàn cảnh tác động của môi trường xung quanh.

### **3. NỘI DUNG CỦA MÔN GIẢI PHẪU BỆNH HỌC**

Kinh điển, người ta chia giải phẫu bệnh học thành hai phần:

**3.1.** Giải phẫu bệnh học chung hay đại cương, học những tổn thương chung cho mọi bệnh tật mọi cơ quan, và bao gồm những tương ứng với nhóm bệnh căn :

- Viêm
- U hay bướu
- Chuyển hóa, dinh dưỡng, nội tiết, miễn dịch;
- Bệnh di truyền, bẩm sinh.

**3.2.** Giải phẫu bệnh học bộ phận hay cơ quan, học những tổn thương riêng của từng cơ quan hay bộ máy , như bộ máy hô hấp, bộ máy thần kinh v.v... mà những bệnh cũng chỉ nằm trong bốn nhóm bệnh căn bản của giải phẫu bệnh đại cương.

Để sát với thực tế hơn, chúng ta cũng có thể học giải phẫu bệnh học theo từng nhóm của TCYTTG vừa gồm những nhóm bệnh căn (nhóm I, II, III và XIX) lẫn các nhóm bệnh sắp xếp theo cơ quan. Các nhóm còn lại không liên quan đến hai loại trên, như bệnh liên quan đến chữa đẻ (nhóm XI), triệu chứng không rõ ràng (nhóm XVI), bệnh của trẻ sơ sinh (nhóm XV), các tai nạn đủ mọi loại, từ tai nạn giao thông đến ngộ độc thuốc, tự sát, tai nạn (nhóm XVIII) v.v...

### **4. CHỨC NĂNG CỦA MÔN GIẢI PHẪU BỆNH HỌC**

Như mọi ngành chuyên khoa của y học, giải phẫu bệnh học có những chức năng sau đây:

- Góp phần chăm sóc bệnh nhân, bảo vệ sức khoẻ, phục vụ đời sống và sản xuất, chiến đấu.
- Giảng dạy, đào tạo cán bộ.

- Nghiên cứu khoa học.
- Xây dựng, quản lý ngành chuyên khoa để đóng góp vào việc xây dựng ngành y nói chung.
- Một nhiệm vụ gần đây mới được nêu lên là sức khoẻ công cộng, y học môi trường, một vấn đề đặt ra một cách khá gay gắt ở những nước công nghiệp phát triển, hơn ở những nước đang phát triển, nhưng không phải vì thế mà sao lảng.

## 5. PHƯƠNG PHÁP CỦA MÔN GIẢI PHẪU BỆNH HỌC

Để đảm bảo nội dung và thực hiện được chức năng kể trên, giải phẫu bệnh học có những biện pháp sau đây:

**5.1.** Công tác đại thể, căn bản là khám nghiệm tử thi và mô tả những tổn thương phát hiện bằng con mắt không. Nhưng không phải chỉ có thế, giải phẫu bệnh học cũng có nhiệm vụ phát hiện và mô tả, chẩn đoán những bệnh phẩm đại thể do các phòng phẫu thuật hoặc do các nhà làm khoa học gửi đến. Nhiều khi chính người làm giải phẫu bệnh học phải khám xét bệnh nhân do các khoa lâm sàng giới thiệu, và mô tả những đặc điểm hình thái, giúp ích cho việc chẩn đoán trước khi làm sinh thiết hay tế bào học.

Trên thế giới hiện nay người ta có hướng ít làm tử thi (khám nghiệm tử thi) hơn sinh thiết và tế bào học. Nhưng không phải là một ưu điểm. Có những thiếu sót bất ngờ mà không một phương pháp thăm dò nào, khi bệnh nhân còn sống cho phép phát hiện được, mà chỉ khám nghiệm tử thi mới quan sát được và khai thác được đầy đủ những chi tiết hoàn chỉnh có lợi và cần thiết cho việc rút kinh nghiệm chẩn đoán, điều trị, cũng như nghiên cứu khoa học. Không khám nghiệm tử thi để kiểm tử vong nói chung là một thiếu sót.

**5.2.** Sinh thiết hay công tác vi thể, có thể tiến hành độc lập hay tiếp tục công tác đại thể. Chuẩn bị các tiêu bản để quan sát qua kính hiển vi bao giờ cũng là một quá trình phức tạp và khó khăn đòi hỏi thời gian, sự khéo léo, phẩm nhuộm và hóa chất phần nhiều phải nhập ngoại nên hạn chế khả năng và xét nghiệm tối kém, nhất là khi thực hiện những phương pháp đặc biệt về tế bào học, hóa mô, hóa tế bào... Những kỹ thuật hiện đại chủ yếu là ở khâu này, và cho phép đi sâu vào đời sống của tế bào từ hình thái đến sinh lý, đến mức phân tử.

**5.3.** Công tác tế bào học, gần đây được sát nhập vào công tác giải phẫu bệnh học, gọi là môn giải phẫu và tế bào bệnh học, vì khi mô có bệnh thì tế bào cùng có bệnh và ngược lại. Hai phương pháp giải phẫu bệnh học và tế bào bệnh học bổ sung cho nhau, kiểm tra lẫn nhau, thúc đẩy lẫn nhau, để cùng đạt được những kết quả nhanh chóng và chính xác hơn. Đơn giản và dễ thực hiện, đỡ tốn kém, khi chỉ làm tế bào học để chẩn đoán bệnh. Có thể nói chúng ta có khả

năng chẩn đoán được mọi bệnh ở ngoài da khi đã phát hiện được bằng mắt thường và cả những bệnh của nhiều cơ quan nằm trong sâu bầm phương pháp chọc hút kim nhỏ.

**5.4.** Hóa mô, hóa tế bào, men học, miễn dịch học.... cho phép đi sâu và tìm hiểu đời sống tế bào, và làm được những chẩn đoán phân biệt mà chỉ hình thái thông thường không cho phép, Hiện đại hóa giải phẫu bệnh học căn bản là ở khâu này.

**5.5.** Công tác minh họa (bảo tàng, tranh ảnh, dương bản... ), không những cần thiết cho việc đào tạo, nghiên cứu khoa học trước mắt và về lâu dài mà còn là những tư liệu quý giá góp phần xây dựng truyền thống ngành giải phẫu bệnh học nói riêng, cũng như ngành y nói chung, vì có những bệnh hiện nay còn phổ biến nhưng mai kia không gặp nữa ở nước ta cũng như trên thế giới.

**5.6.** Giải phẫu bệnh học thực nghiệm, nhiều khi cần thiết để xác minh một vị khuẩn gây bệnh, góp phần vào chẩn đoán hoặc phòng bệnh; hoặc để chứng minh tác dụng tốt hay xấu của một vị thuốc cũng như liều lượng; hoặc để nghiên cứu khoa học về mặt lâm sàng cũng như cơ bản.

## 6. ĐẶC ĐIỂM CỦA GIẢI PHẪU BỆNH HỌC

Như giải phẫu thường, giải phẫu bệnh học coi như cơ sở của mọi chuyên khoa y học, giải phẫu bệnh học cũng coi như cơ sở của mọi chuyên khoa lâm sàng. Nói chung, có con người bệnh, phải có giải phẫu bệnh học. Vì có tổn thương giải phẫu bệnh học mới có triệu chứng lâm sàng. Do đó giải phẫu bệnh học có những đặc điểm sau đây:

- Tính cụ thể: cơ sở "vật chất" của bệnh tật là những tổn thương được mô tả rõ ràng, đầy đủ, do giải phẫu bệnh.
- Tính chính xác: khó sai lầm, từ vị trí phát hiện do mắt không, đến những chi tiết trông thấy qua kính hiển vi.
- Tính khách quan: thường ít bị các suy nghĩ chủ quan làm sai lạc.
- Tính tổng hợp: đầy đủ khi khám nghiệm tử thi một cách toàn diện, hoặc khi phân tích những thông tin đại thể, vi thể, và các thông tin khác của lâm sàng, cận lâm sàng, để đi đến một chẩn đoán dứt khoát.

## 7. MỤC TIÊU CỦA GIẢI PHẪU BỆNH HỌC

Như bất cứ một môn học lâm sàng hạy cận lâm sàng nào, giải phẫu bệnh học cũng có những yêu cầu về mặt ứng dụng thực tế là:

**7.1.** Chẩn đoán: giải phẫu bệnh học chẩn đoán bệnh bằng những phương pháp của mình là đại thể, vi thể, tế bào học, và khi cần bằng những phương pháp hóa mô, hóa tế bào, thực nghiệm...

**7.2.** Không tham gia trực tiếp mà gián tiếp vào công tác điều trị, nhiều khi với vai trò quyết định, bằng việc chẩn đoán chính xác mỗi khi có thể làm sinh thiết hoặc tế bào, trước khi điều trị.

Một yêu cầu phổ biến của giải phẫu bệnh học là tham gia kiểm tra những kết quả điều trị hoặc bằng sinh thiết hoặc bằng tử thi hoàn cảnh.

**7.3.** Giải phẫu bệnh học trong một số trường hợp có khả năng đóng góp vào việc phòng bệnh, khi phát hiện ra những bệnh lây mà gia đình và thầy thuốc chưa nghĩ đến.

**7.4.** Giải phẫu bệnh học, cũng như các chuyên khoa lâm sàng, tham gia giảng dạy bằng những chẩn đoán cụ thể trên bàn khám nghiệm tử thi hoặc những tiêu bản đại thể hay vi thể.

**7.5.** Đóng góp phần tích cực vào nghiên cứu khoa học của mọi chuyên khoa bằng cách minh họa để tài với những phương pháp nghe, nhìn khá quen thuộc trong giải phẫu bệnh học.

## **8. LÝ DO CẦN KHÁM NGHIỆM TỬ THI Ở CÁC BỆNH VIỆN**

Để kết thúc phần giới thiệu môn giải phẫu bệnh học này, chúng tôi nêu lên những lý do mà nhiều tác giả trong ngành cho là cần thiết phải khám nghiệm tử thi (giải phẫu bệnh học đại thể) trong các bệnh viện;

- Xác định nguyên nhân tử vong và bệnh tiên phát.
- Phát hiện những bệnh đi kèm làm thay đổi lâm sàng, chẩn đoán, điều trị và những xét nghiệm đã làm khi bệnh nhân còn sống.
- Xác định kết quả tốt hay xấu của điều trị.
- Phát hiện một bệnh lây không biết và không điều trị.
- Cung cấp tư liệu để đánh giá chất lượng của bệnh viện.
- Làm yên lòng cha mẹ hay gia đình bệnh nhân với những bằng chứng khách quan về nguyên nhân gây tử vong.
- Chứng minh tử vong không do sai sót trong chẩn đoán, điều trị.
- Cung cấp những thống kê đáng tin cậy cho nghiên cứu, điều trị.
- Xác định những tư liệu của các xét nghiệm thực thể, sinh học, x quang...
- Cung cấp những tư liệu để phòng nhiễm khuẩn.
- Cung cấp những tư liệu về phòng nghề nghiệp.
- Cung cấp những tư liệu về các bệnh di truyền có khả năng điều trị, dự phòng.

## GIỚI THIỆU VỀ CHẨN ĐOÁN TẾ BÀO BỆNH HỌC

Là một bộ phận của hình thái học vi thể, tế bào bệnh học cũng có đối tượng, mục tiêu và chức năng tương tự của giải phẫu bệnh học, cũng sử dụng hầu hết các phương pháp của giải phẫu bệnh học vi thể, song phạm vi nghiên cứu đi sâu vào lĩnh vực tế bào và các bào quan của chúng.

Chẩn đoán tế bào (thường gọi hơn là chẩn đoán tế bào bệnh học) là một khoa học ứng dụng của tế bào bệnh học vào việc phát hiện và xác định bệnh. Nó đã có lịch sử lâu đời như lịch sử của kính hiển vi được ứng dụng trong y học (hai thế kỷ). Nhưng chỉ đến thế kỷ 19 và đầu thế kỷ 20, chẩn đoán tế bào học mới trở thành một chuyên ngành thực sự cùng việc xuất hiện các phương pháp cắt mảnh về mô học với kỹ thuật nhuộm thông thường và nhiều phương pháp nhuộm đặc biệt. Phạm vi áp dụng của chẩn đoán tế bào học chủ yếu là tế bào học bong trong các bệnh viện: tế bào được lấy từ các hố tự nhiên của cơ thể (đờm, dịch âm đạo, v.v.) hoặc các dịch tự nhiên (nước tiểu, nước não tủy, v.v...) và hiếm hơn, các dịch bệnh lý (nước cổ trường, nước màng phổi, nước màng ngoài tim, v.v...). Thời kỳ này chưa có chẩn đoán sàng lọc và cho hàng loạt người, kỹ thuật lấy bệnh phẩm, cố định và nhuộm phiến đồ nói chung còn đơn giản.

Từ năm 1943, mở đầu một thời kỳ phát triển mạnh chuyên khoa chẩn đoán tế bào học bằng sự ra đời của cuốn sách nhan đề “chẩn đoán ung thư cổ tử cung bằng phiến đồ âm đạo” do Papanicolaou và Traut biên soạn. Giới y học quốc tế đến biết đến phân loại nổi tiếng của Papanicolaou:

Loại 1: phiến đồ bình thường.

Loại 2: phiến đồ bất thường nhưng chỉ là viêm.

Loại 3: phiến đồ nghi ngờ ác tính

Loại 4: phiến đồ ung thư, tế bào ác tính chưa nhiều.

Loại 5: phiến đồ chắc chắn ung thư, dày đặc tế bào ác tính.

Trải qua nửa thế kỷ được kiên trì đổi chiểu, so sánh với chẩn đoán mô bệnh học và diễn biến lâm sàng của bệnh, chẩn đoán tế bào học dần dần có cơ sở khoa học vững chắc, định ra được nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán có giá trị thực tiễn. Nhờ đó, phương pháp tế bào học không chỉ làm nhiệm vụ chẩn đoán cá thể, tới tế bào học phát hiện bệnh, phương pháp tế bào học đã có một chuyển biến sâu sắc, mang ý nghĩa xã hội to lớn: chăm sóc sức khỏe ban đầu qua y tế

cộng đồng. Từ kỹ thuật tế bào học bong tới các kỹ thuật áp, quét, phết các mảnh sinh thiết hay tử thiết, các bệnh phẩm phẫu thuật, ngày nay, người ta đã “với tới” hầu khắp các tổn thương trong cơ thể, kể cả các tang sâu bằng kỹ thuật quét, hút, chải, rửa tế bào qua nội soi ống cứng, ống mềm hoặc bằng kỹ thuật chọc hút tế bào với các kim nhỏ. Do việc thực hiện ngày càng nhiều trên quy mô ngày càng rộng lớn (hàng triệu người bể ngoài bình thường, những người có nguy cơ cao với ung thư và những người đến khám tại bệnh viện có các khối sưng, tổn thương nghỉ u v.v...), trong vòng ba bốn chục năm qua, những kinh nghiệm tích lũy được khá phong phú, đủ để nhiều nhà tế bào học đúc kết thành những tiêu chuẩn chẩn đoán cho phần lớn các bệnh ung thư và hàng trăm bệnh thường gặp khác.

Do đó, phát hiện và chẩn đoán tế bào học đã có bước phát triển nhảy vọt trên phạm vi toàn thế giới, trở thành xét nghiệm thường lệ ở các cơ sở y tế, đồng thời giữ vai trò quan trọng trong các chương trình phát hiện bệnh hàng loạt, đặc biệt trong phát hiện sớm ung thư. Nó đã trở thành một khoa học mũi nhọn trong phát hiện, chẩn đoán, theo dõi tiến triển, kết quả điều trị bệnh ung thư cũng như nhiều loại bệnh khác. Ngày nay, xét nghiệm tế bào học không chỉ đơn thuần là công việc của riêng nhà tế bào học mà nhờ sự đóng góp rất quý báu của các nhà giải phẫu học, nhà lâm sàng học cũng như nhiều tổ chức xã hội và các chuyên khoa cận lâm sàng khác, nó đã tìm thấy hướng đi đúng cả ở môi trường trong và ngoài bệnh viện.

Bên cạnh những nhà tế bào học (hoặc tế bào bệnh học) chung, chẩn đoán bệnh cho nhiều chuyên khoa khác nhau, ở nhiều nước phát triển, đã hình thành một đội ngũ các nhà tế bào học chuyên khoa sâu của từng chuyên khoa (sản phụ, mắt, tai mũi họng, tiêu hóa, cơ xương khớp.v.v...), thậm chí của từng tang hoặc loại bệnh phẩm nhất định (chỉ chuyên xét nghiệm tế bào học các phiến đồ âm đạo, đờm, dịch não tủy... đối với tế bào học bong và trong tế bào học chọc, chỉ chuyên về gan, hạch, phần mềm, tuyến giáp, tuyến vú, xương, tuyến tiền liệt, phổi, thận...)

Nhìn chung, cho đến nay, chẩn đoán của tế bào học bong vẫn đảm nhiệm vai trò hàng đầu trong phát hiện bệnh hàng loạt (sàng lọc) còn chẩn đoán tế bào học qua chọc hút kim nhỏ, chủ yếu được dành cho xác định bệnh trên lâm sàng hoặc kiểm tra lại những trường hợp nghi ngờ của tế bào học bong hoặc khi tế bào học bong không cho phép tiếp cận tổn thương.

Vì vậy, xét nghiệm tế bào học chọc được nhiều tác giả dành cho chuyên khoa “tế bào học lâm sàng”.

Ở Việt Nam, chẩn đoán tế bào học ngay từ đầu đã gắn liền với ngành giải

phẫu bệnh học (từ 1937) và trên thực tế, được coi là một bộ phận của giải phẫu bệnh học vi thể. Xét nghiệm chủ yếu thuộc lĩnh vực tế bào học bong. Sau 1954, nhiều chuyên khoa được hình thành dần như huyết học, tai mũi họng, lao và bệnh phổi... và đã có những người làm công tác chẩn đoán tế bào học thuộc chuyên khoa như của sản phụ, huyết học, tai mũi họng, lao và bệnh phổi, mắt, cơ xương khớp...

Từ 1975, Bộ môn giải phẫu bệnh học Trường đại học Y Hà Nội đã chính thức đưa chẩn đoán tế bào học vào chương trình giảng dạy trong và sau đại học. Nhiều luận văn tốt nghiệp, bác sĩ chuyên khoa cấp I, phó tiến sĩ và tiến sĩ y học về chẩn đoán tế bào học qua chọc hút kim nhỏ đã được bảo vệ thành công. Ở nhiều trung tâm y tế, các viện, bệnh viện lớn của trung ương và tuyến tỉnh, ở một số trường đại học y, với truyền thống cũ, những người làm công tác giải phẫu bệnh học thường kiêm nhiệm việc chẩn đoán tế bào học lâm sàng. Ngoài các xét nghiệm tế bào học thường lệ như ở các nước, một số cơ sở giải phẫu bệnh học ở Việt Nam còn chẩn đoán tế bào học qua khám nghiệm tử thi (đối chiếu tử thiết) và chẩn đoán tế bào học tức thì trong khi phẫu thuật (đối chiếu mô bệnh học ở bệnh phẩm phẫu thuật).

Việc đưa chẩn đoán tế bào học vào điều tra cơ bản, phát hiện bệnh hàng loạt mới được triển khai bước đầu ở ta trong những năm gần đây. Kết quả chẩn đoán tế bào học phụ thuộc hai yếu tố chính: kỹ thuật hoàn thành một phiến đồ (lấy bệnh phẩm, cố định, nhuộm) và kinh nghiệm của người đọc. Tế bào học bong có kinh nghiệm lâu đời, phong phú đặc biệt với những định vị dễ tiếp cận như cổ tử cung, song tế bào bong ít nhiều bị thoái hóa. Tế bào học - chọc thường cho biết kết quả tốt hơn vì tế bào tươi hơn, đôi khi lấy được tập hợp tế bào như một mảnh mô nhỏ. Một số tác giả nước ngoài đã công bố những tỷ lệ chẩn đoán chính xác trong ung thư vú, cổ tử cung, phổi... đạt tới 90% qua đối chiếu mô bệnh học. Nhờ có nội soi, siêu âm, "Scanner" dẫn đường, ở nhiều nước, người ta đã xét nghiệm được tế bào học cho những tổn thương sâu có đường kính dưới 2cm, thậm chí dưới 1cm, mở ra khả năng chữa khỏi hoàn toàn (restitutio ad integrum) cho nhiều loại ung thư. Song tới nay, Hiệp hội quốc tế chống ung thư (UICC) và Tổ chức Y tế thế giới vẫn đánh giá chẩn đoán tế bào học có hiệu quả nhất trong các chương trình phòng chống ung thư cổ tử cung, sau đó là ung thư vú. Ở Việt Nam, chúng ta cũng đạt được kết quả chẩn đoán chính xác về tế bào học từ trên 80% - 90% - 96% tùy loại bệnh, tác giả, sự lặp lại xét nghiệm và sự phối hợp của nhiều kỹ thuật tế bào học trên cùng một bệnh nhân.

Những kinh nghiệm thu thập được chủ yếu tập trung vào tuyến giáp, tuyến nước bọt, hạch, cơ xương - khớp, phần mềm, âm đạo - cổ tử cung và một phần nào ở vú, phổi, vòm mũi họng.

Soost H. J. chủ tịch Hội nghị quốc tế lần thứ 7 về tế bào học đã đánh giá ngành tế bào học lâm sàng là “một khoa học của tương lai và đầy triển vọng”. Riêng với ung thư, chẩn đoán tế bào học sẽ cho phép phát hiện bệnh ở giai đoạn tiền ung thư, hoặc giai đoạn rất mới như các tổn thương di sản và loạn sản (TCYTG coi loại sau là ung thư nội biểu mô) được nhắc đến nhiều trong ung thư cổ tử cung và ung thư phế quản trong vòng 30 năm nay. Một khía cạnh các nhà ung thư học nổi tiếng đều thống nhất nhận định phương pháp tế bào học đáp ứng đầy đủ nhất cả 5 yêu cầu của một nghiệm pháp tốt đối với ung thư: đơn giản, nhạy, tin cậy, có hiệu suất, tiết kiệm, đặc biệt trong phát hiện bệnh chủ động, định kỳ và có hệ thống cho hàng loạt người có nguy cơ cao với ung thư. Nhược điểm chính của chẩn đoán tế bào học là không hoặc khó thấy cấu trúc mô học của tổn thương. Vì vậy chẩn đoán tế bào học dương tính vẫn cần được kiểm tra bằng mô bệnh học mỗi khi có điều kiện.

Dẫu sao, với hàng loạt ưu điểm đã nêu, chẩn đoán tế bào học đáng được TCYTTG khuyến nghị “để cứu lấy những cuộc đời, cần cầu viện các phiến đồ”.

# TỔN THƯƠNG CƠ BẢN CỦA TẾ BÀO VÀ MÔ

## 1. MỞ ĐẦU

Tổn thương cơ bản của tế bào là những hình thức phản ứng khác nhau của tế bào đối với những tác nhân xâm phạm làm biến đổi sự cân bằng sinh học bình thường của tế bào khiến ảnh hưởng đến sự sống của tế bào.

### 1.1. Tế bào là đơn vị sống của cơ thể

Trong cơ thể người cũng như ở mọi sinh vật khác, tế bào có đầy đủ 3 đặc điểm của sự sống là có khả năng:

- Thích nghi với môi trường bên ngoài.
- Thay cũ đổi mới.
- Sinh sản giống mình để duy trì giống..

### 1.2. Chuyển hoá là điều kiện tất yếu của sự sống

Đơn vị sống đó được cấu tạo bởi các chất hoá học, chủ yếu là những chất hữu cơ. Chúng khác những vật chất không có sự sống ở chỗ các thành phần hoá học luôn luôn vận động một cách hài hoà theo một quá trình thay cũ đổi mới mà ta gọi là quá trình chuyển hoá. Sự chuyển hoá đó được diễn biến qua 2 quá trình đối lập nhưng có quan hệ mật thiết với nhau. Đó là:

Quá trình đồng hoá tức là quá trình hấp thụ và tổng hợp những chất tiếp nhận từ bên ngoài vào, biến thành những chất của tế bào đảm bảo sự tồn tại và phát triển.

Quá trình dị hoá là quá trình phân giải từ hợp chất thành đơn chất hay là quá trình oxy hoá để cung cấp năng lượng cho vật chất vận động, đồng thời là quá trình đào thải những chất thừa, chất cặn bã ra khỏi tế bào.

### 1.3. Khả năng thích nghi với môi trường

Chuyển hoá là điều kiện tất yếu của sự sống, đồng thời có liên quan rất mật thiết với môi trường bên ngoài. Khi môi trường bên ngoài thay đổi thì sự chuyển hoá phải thích nghi được thì mới tồn tại. Sự thích nghi đó sẽ dựa vào *chức năng điều hòa của tuần hoàn thể dịch*. Tuần hoàn sẽ cung cấp chất dinh dưỡng và O<sub>2</sub> cho tế bào và mô, đồng thời vận chuyển CO<sub>2</sub> và chất cặn bã ra khỏi tế bào và mô.

Sự thích nghi đó sẽ còn dựa vào chức năng điều hòa của thần kinh và nội tiết. Khi thiếu oxy người ta sẽ thở gấp. Khi có thức ăn, người ta sẽ tiết nhiều dịch tiêu hóa.

*Chuyển hóa và thích nghi với môi trường đã tạo nên sự cân bằng sinh học* của tế bào và mô. Khi sự cân bằng sinh học bị rối loạn do những tác nhân xâm phạm gây nên sẽ dẫn tới những tổn thương của tế bào và mô.

## 2. TÁC NHÂN XÂM PHẠM

Tác nhân xâm phạm có thể là nội sinh hoặc ngoại sinh.

### 2.1. Tác nhân nội sinh

- Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh:

Thiếu men gluco-6-phosphatase trong bệnh Von Gierke gây nôn tích tụ glycogen quá mức trong tế bào gan, thận...

- Rối loạn nội tiết.

Cường tuyến vỏ thượng thận trong hội chứng Cushing gây nôn phè, cao huyết áp, mất vôi ở xương.

- Dị dạng bẩm sinh

Teo ống mật gây ứ mật trong tế bào gan.

### 2.2. Tác nhân ngoại sinh

- Chất hoá học: acid, kiềm...

- Chất vật lý: phóng xạ, nhiệt...

- Sinh vật: virus, vi khuẩn, ký sinh trùng...

## 3. MỨC ĐỘ TỔN THƯƠNG HAY MỨC ĐỘ PHẢN ỨNG CỦA TẾ BÀO

Tổn thương của tế bào tùy thuộc vào tính chất, cường độ và thời gian tác động của từng loại tác nhân.

Các tổn thương tế bào có thể chia làm 3 mức độ khác nhau:

- **Tổn thương khả hồi:**

Tế bào có khả năng tái hợp lại cân bằng sinh vật bình thường khi tác nhân xâm phạm yếu, tác động ở giai đoạn mẫn cảm. Các bào quan chủ yếu cho sự sống của tế bào không bị xâm phạm.

- **Tổn thương có nguy cơ gây chết tế bào:**

Sự cân bằng sinh học bị rối loạn trầm trọng, có khả năng phục hồi chậm

hoặc không phục hồi dẫn tới sự hoại tử tế bào hoặc có thể tạo nên một cân bằng sinh học mới. Nở to, teo đứt hoặc thay hình của tế bào là biểu thị trạng thái cân bằng sinh học mới của tế bào.

#### - Tổn thương bất khả hồi:

Là những tổn thương không có khả năng hồi phục hoặc tạo nên một trạng thái cân bằng sinh học mới, tổn thương tất yếu dẫn tới sự hoại tử tế bào.

### 4. NHỮNG BIỂU HIỆN TỔN THƯƠNG TẾ BÀO

#### 4.1. Nở to

Gọi là tế bào nở to khi thể tích của tế bào lớn hơn bình thường nhưng vẫn lành mạnh. Cần phân biệt nở to với phù thũng. Tế bào phù thũng cũng tăng thể tích nhưng không lành mạnh.

Ở tế bào nở to, các bào quan cũng nở to một cách cân đối. Tuy nhiên, bào tương thường có chiều hướng nở to nhiều hơn nhân. Nhân sẽ giàu nhiễm sắc thể hơn. Các tiểu vật và các ribosom có thể nở to hơn và tăng số lượng.

Tế bào nở to vì tăng chuyển hoá, tăng trao đổi chất với môi trường bên ngoài, trong đó quá trình đồng hoá tăng nhiều hơn tạo nên trạng thái cân bằng sinh học mới.

Có thể gặp tế bào nở to trong nhiều trường hợp sinh lý hoặc bệnh lý và thường do tác nhân cơ giới hoặc nội tiết gây nên.

#### - Trạng thái sinh lý:

Ở các lực sĩ, do năng vận động, tập luyện, các cơ bắp nở to vì các tế bào nở to mà không tăng số lượng.

Ở phụ nữ có mang, do tác dụng của hormon thai nghén, tế bào cơ tử cung từ 20 mm dài ra tới 208 mm.

#### - Trạng thái bệnh lý

Khi lỗ van tim bị hẹp, cơ tim làm việc quá sức, co bóp nhiều, tế bào cơ tim sẽ nở to. Cắt bỏ một phần gan, phần còn lại phải hoạt động bù, tế bào cũng nở to.

#### 4.2. Teo đứt

Gọi là tế bào teo đứt khi thể tích của tế bào giảm sút và các bào quan cũng nhỏ lại. Teo đứt là hiện tượng phức tạp hơn nở to. Tế bào nở to thường là tế bào lành mạnh. Trái lại tế bào teo đứt không mấy khi lành mạnh hẳn. Ngoài việc giảm kích thước của tế bào; các bào quan và các thành phần cấu tạo của tế bào nhiều khi còn bị giảm sút cả về lượng và chất, nhất là những thành phần biệt hoá như tơ cơ, tơ thần kinh, diêm bàn chải...



Như vậy, teo đét không những giảm về thể tích mà còn giảm về chất. Về nguyên lý, teo đét là tổn thương không hồi phục và gắn liền với thoái hóa của tế bào.

#### *Nguyên nhân và cơ chế:*

Teo đét tế bào trước hết là kết quả của sự giảm sút trao đổi chất đặc biệt là sự đồng hóa. Thường gặp ở:

- Người già nua .
- Giống vật bị đói ăn kéo dài về chất và lượng.
- Liệt dây thần kinh vận động.
- Chèn ép.
- Thiếu oxy .

#### **4.3. Thay hình**

Thay hình là sự biến đổi về hình thái và chức năng từ một tế bào này sang một tế bào khác, có hình thái và chức năng không giống tế bào cũ.

Hiện tượng này xuất hiện ở tế bào biểu mô nhiều hơn ở tế bào liên kết.

Ví dụ:

- Sự xuất hiện tế bào biểu mô dạng thượng bì thay thế cho tế bào biểu mô trụ đơn ở niêm mạc phế quản và niêm mạc ống túi mật.
- Sự thay thế tế bào biểu mô trụ ở niêm mạc dạ dày bằng tế bào biểu mô ruột và tế bào chén.

Cơ chế của thay hình tế bào chưa rõ ràng; có người cho rằng đây không phải là sự thay hình mà do những tế bào không biệt hoá ở vùng sinh sản biệt hoá thành những dòng tế bào khác với những tế bào cũ.

#### **4.4. Không biệt hoá và không trưởng thành**

Người ta biết rằng theo qui luật, tế bào "mẹ" ở vùng sinh sản sẽ phân chia thành 2 tế bào "con", 1 tế bào sẽ thay tế bào mẹ, còn một tế bào sẽ được biệt hoá dần thành tế bào bình thường của mô. Trong quá trình biệt hoá, tế bào từ trạng thái non sẽ dần trở thành tế bào trưởng thành.

Thượng bì của da bao gồm nhiều lớp tế bào khác nhau. Từ tế bào đáy là những tế bào không biệt hoá hoặc kém biệt hoá tiến tới tế bào sinh sản rồi trở thành tế bào malpighi. Sau đó bị sừng hoá rồi bong ra, phản ánh quá trình biệt hoá tế bào của thượng bì, trong đó tế bào đáy là tế bào non mà tế bào malpighi là tế bào trưởng thành.

Như vậy, quá trình biệt hoá đã được tiến hành trước khi tế bào trưởng thành.

Các tế bào chưa biệt hoá thường tròn, có tỷ lệ N/NSC lớn, nhân kiềm tính

có hạt nhân lớn; bào tương ít và kiềm tính, các bào quan cũng ít hơn các tế bào đặc biệt hóa. Người ta thường phân chia thành 3 mức độ biệt hóa:

- Tế bào biệt hóa cao
- Tế bào biệt hóa vừa
- Tế bào không biệt hóa hoặc kém biệt hóa.

#### **4.5. Thoái hóa**

Tế bào bị thoái hóa khi có các tổn thương làm cho các thành phần của tế bào bị giảm sút về số lượng hoặc chất lượng hoặc cả lượng và chất khiến không đảm bảo chức năng bình thường.

Nếu thoái hóa nhẹ, tế bào có khả năng hồi phục hoàn toàn cả về hình thái và chức năng. Nhưng nếu thoái hóa nặng, tế bào có khả năng tiến tới hoại tử.

Sự thoái hóa tế bào có quan hệ chặt chẽ với rối loạn chuyển hoá protid vì nó là thành phần cơ bản của sự sống, thành phần cấu tạo nên các bào quan các màng tế bào, các men nội bào.

Thoái hóa tế bào được biểu hiện dưới nhiều hình thái tổn thương khác nhau.

Hiển vi quang học cho thấy những hình ảnh: tế bào sưng đục, thoái hóa hạt, thoái hóa hốc, thoái hóa nước, thoái hóa toan tính, thoái hóa hyalin, thoái hóa mỡ, thoái hóa đường...

Nhưng cho đến nay, ý nghĩa và cơ chế của những tổn thương thoái hóa còn chưa rõ ràng. Hiển vi điện tử cho thấy một tổn thương thoái hóa kể trên có thể có những tổn thương siêu cấu trúc khác nhau tùy từng trường hợp. Hình ảnh hốc hóa của tế bào có thể là tổn thương thoái hóa của các bào quan đặc biệt là lưới nội nguyên sinh và tiểu vật, cũng có thể là kết quả của sự ẩm bào hoặc do xuất hiện những hạt vùi như mỡ, glycogen trong bào tương.

Cần nhớ rằng, tế bào già nua trước khi hoại tử và chết cũng trải qua giai đoạn thoái hóa.

#### **4.6. Quá tải và xâm nhập**

Chúng đều là những kết quả của rối loạn chuyển hoá tế bào.

Quá tải là sự hiện diện quá mức của một chất săn có trong tế bào.

Xâm nhập là sự hiện diện bất thường của một chất không săn có trong tế bào.

Những chất quá tải và xâm nhập sẽ tích đọng trong nhân hoặc bào tương hoặc cả hai nơi.

Những chất này có thể là chất ngoại sinh hoặc nội sinh.

Những chất ngoại sinh chỉ tham gia vào quá trình xâm nhập như bụi, sản phẩm hoá...

Những chất nội sinh như mỡ, đường, sắc tố... có thể tham gia cả 2 quá

trình xâm nhập và quá tải. Sự xuất hiện chất nội sinh trong tế bào thường kèm theo ít nhiều những tổn thương thoái hoá của các bào quan.

Vì vậy, về mặt lý thuyết, người ta thường phân biệt sự khác nhau giữa xâm nhập, quá tải và thoái hoá. Ví dụ:

Bình thường, tế bào gan vẫn chứa một lượng glycogen nhất định, khi xuất hiện nhiều glycogen thì được coi là quá tải. Tế bào ống thận vốn không có glycogen, nay có út đọng nhiều glycogen thì coi là xâm nhập.

Xung quanh một ổ hoại tử, các tế bào chứa nhiều glycogen được coi là những tế bào thoái hoá glycogen.

Trên thực tế, người ta rất khó phân biệt sự khác nhau về hình thái của 3 tổn thương kể trên.

#### 4.7. Hoại tử

Hoại tử tế bào là một tổn thương sâu sắc cả ở nhân và bào tương, một tổn thương bất khả hồi dãn dẫn tới chết tế bào.

Nguyên nhân gây hoại tử tế bào cũng là những nguyên nhân gây bệnh. Tuy nhiên, hoại tử tế bào chưa hẳn gây thành bệnh khi số lượng tế bào hoại tử chưa đủ gây tổn thương mô hoặc cơ quan:

##### 4.7.1. Biểu hiện của hoại tử tế bào

- *Với nhân:*

Được biểu hiện dưới 3 hình thái tổn thương:

+ *Nhân đong:* nhân co rúm thành một khối đặc, rất kiềm tính, không còn thấy hình ảnh lưỡi của chất nhiễm sắc.

+ *Nhân vã:* đến sau nhân đong. Nhân bị vỡ ra thành tường mảnh rơi vãi trong bào tương.

+ *Nhân tiêu:* đến sau nhân vã. Thành phần chủ yếu của nhân là nuclein, một hợp chất bao gồm protein và a.nucleic. Khi nhân vỡ, nuclein bị phân giải. Protein và a.nucleic được giải phóng sẽ tan biến trong bào tương.

- *Với bào tương:*

Các bào quan và chất nguyên sinh cơ bản đều bị tổn thương thoái hoá ở mức độ cao.

##### 4.7.2. Hai hình thức hoại tử chủ yếu

- *Hoại tử nước:*

Đây là quá trình diễn biến dần dần từ thoái hoá nhẹ đến thoái hoá nặng dẫn tới hoại tử làm cho tế bào nở to, ranh giới mờ nhạt, nhân vỡ hoặc tiêu di.

- *Hoại tử đong*

Quá trình hoại tử diễn biến nhanh chóng, bào tương đông đặc và toan tính cùng với nhân đông hoặc nhân vãi.

Viêm ống thận tối cấp do ngộ độc thuỷ ngân là một ví dụ điển hình gây hoại tử đông các tế bào ống lượn.

#### 4.8. Tế bào chết

Lúc này mọi hoạt động chuyển hoá của tế bào đều đình chỉ. Thông thường tế bào chết vẫn giữ nguyên hình thái khi tế bào bị hoại tử.

Trong trường hợp rất nhanh, tế bào chết có thể vẫn giữ nguyên hình thái của tế bào lành mạnh.

Ví dụ điển hình là tế bào và mô được cố định bằng những dung dịch cố định thông thường hoặc trong trường hợp ổ thiếu máu cấp tính đột ngột của cơ tim: sợi cơ tim vẫn giữ nguyên hình thái bình thường mặc dù đã chết.

Tương lai của tế bào chết là tự tiêu.

Trong quá trình hoại tử, các men thuỷ phân vẫn tiếp tục hoạt động, phân giải protid, glucid, lipid của tế bào. Cuối cùng, các lysosom bị vỡ ra, phân huỷ toàn bộ tế bào. Các mảnh bào tương tan vỡ phân tán trong môi trường; các mảnh nhân cũng phân tán trong môi trường tạo nên những thể mầu.

Tự tiêu xảy ra khá nhanh chóng nếu tế bào bị hoại tử lỏng. Ngược lại nếu tế bào bị hoại tử đông sự tiêu lỏng tế bào chết sẽ do các men thuỷ phân của các tế bào khác ở xung quanh như bạch cầu hay mô bào đảm nhiệm.

Tuy nhiên, sự tiêu lỏng có thể không xảy ra, tế bào vẫn tồn tại như một "khuôn tế bào" mà ta gọi là sự tượng hoá hay xác khô hoá do thoát nước và khô tế bào. Dần dần, các tế bào này bị vôi hoá do xâm nhập carbonat và phosphat vôi-U kiểu Malherbe của thương bì là hình ảnh của một xác khô hoá.

### 5. TỔN THƯƠNG CỦA MÔ

Khi tổn thương tế bào không nhiều và phân tán trong mô, mô đó sẽ biến đổi rất ít về vi thể mà thực tế không thay đổi về đại thể, và chức năng.

Ngược lại, mô sẽ biến đổi rõ rệt cả về vi thể, đại thể và chức năng khi tổn thương tế bào lan rộng.

#### 5.1. Nở to và quá sản

##### 5.1.1. Về nguyên nhân

Mô nở to hoặc quá sản đều làm tăng thể tích của mô, phản ánh trạng thái tăng trao đổi chất, tăng vận động của mô đó.

Tăng thể tích của mô xuất hiện trong những hoàn cảnh khác nhau. Các

tác nhân này có thể thống nhất hoặc hoàn toàn khác với những tác nhân gây nở to tế bào.

- *Nở to do sinh lý:*

Ví dụ:

+ Nở to cơ bắp của những lực sĩ

+ Nở to cơ tử cung và tuyến vú của phụ nữ có mang do tác động của hormon.

- *Nở to thích nghi:*

Thường gặp ở những tặng rỗng.

Ví dụ:

+ Nở to tâm thất trái ở người bị hẹp van 2 lá.

+ Nở to lớp cơ dạ dày do hẹp môn vị.

+ Nở to lớp cơ đại tràng do bán tắc mạn tính hoặc do u.

- *Nở to bù:*

Hiện tượng này có thể xảy ra ở những cơ quan kép như thận.

Nếu 1 thận bị thiếu bẩm sinh hoặc bị câm, thận còn lại nở to.

- *Quá sản do nội tiết:*

Tăng sản oestrogen do u chức năng của buồng trứng như u vòi (thécome) sẽ gây quá sản toàn diện nội mạc tử cung. Điều trị ung thư tiền liệt tuyến bằng oestrogen gây nên chứng vú to của đàn ông (gynécomastie).

### 5.1.2. Về hình thái

Tăng thể tích một mô hay cơ quan có thể là kết quả của nở to tế bào hoặc tăng số lượng tế bào mà ta có thể quan sát được dưới kính hiển vi quang học. Ở đây cần phân biệt giữa nở to và quá sản với phù nề, xung huyết và khối u.

## 5.2. Teo dét

### 5.2.1. Về nguyên nhân

Teo mô phản ánh trạng thái giảm sút trao đổi chất, giảm sút vận động của mô đó. Mô bị teo dét do những nguyên nhân dưới đây:

- *Teo sinh lý*

Có 2 hiện tượng teo sinh lý: Sự thoái triển dần. Sự già cỗi

+ *Sự thoái triển dần:*

Một số cơ quan hay mô chỉ tồn tại và hoạt động khi con người mới ra đời, sau đó bị thoái triển dần. Tuyến ức chỉ tồn tại và hoạt động ở thời kỳ mới được

sinh nở cho đến tuổi dậy thì. Sau đó tuyến này bị thoái triển dần và được thay thế bằng tổ chức xơ mỡ. Sự thoái triển còn xảy ra ở mô lympho của ống tiêu hoá, ở hạch lympho, ở các tuyến nước bọt, tụy tạng... nhưng ở mức độ nhẹ hơn.

Mô xơ, mỡ được thay thế có khi còn lớn hơn cả mô bị thoái triển.

+ *Sụ già cỗi hay teo do già nua:*

Hiện tượng này diễn biến từ từ nhưng tới mọi cơ quan của cơ thể.

Nó góp phần chủ yếu tạo nên sự giảm sút về trọng lượng, tầm vóc, khả năng vận động về thể lực của người già.

- *Teo do vận mạch*

Teo do vận mạch xảy ra ở những cơ quan bị thiếu oxy do tưới máu của động mạnh bị suy giảm. Nếu tưới máu bị ngừng đột ngột sẽ dẫn tới hoại tử do thiếu máu.

Hai tổn thương teo và hoại tử kế trên tuy khác nhau nhưng cũng có một nguồn gốc và thường phối hợp với nhau.

Ở những cơ quan tổ chức bị teo do vận mạch thường có những ổ hoại tử nhỏ do thiếu máu vì những tiểu động mạnh bị xơ hoá có chỗ bị lấp cả lòng mạch.

Thận bị teo nhỏ ở người bị xơ tiểu động mạch còn được gọi là thận vận mạch là biểu hiện của những tổn thương phối hợp kể trên.

- *Teo do thiếu dinh dưỡng*

Teo do thiếu dinh dưỡng là một tổn thương toàn thân mà nguyên nhân chủ yếu là cơ thể kém dinh dưỡng do thiếu ăn hoặc do kém hấp thụ.

Cơ thể suy mòn ở người bị ung thư hoặc bị bệnh nhiễm trùng mạn tính là một biểu hiện của teo do thiếu dinh dưỡng.

Tuy nhiên, mức độ tiến triển của teo không đồng đều giữa cơ quan: lớp mỡ dưới da và các mô mỡ dự trữ trong cơ thể bị teo trước tiên và nặng hơn cả. Cơ, xương và não bị teo muộn hơn và nhẹ hơn.

- *Teo do hormon*

Thực nghiệm cho thấy suy chức năng chế tiết một kích tố tuyến yên sẽ gây nên suy kiệt và teo tuyến tương ứng, như vỏ tuyến thượng thận.

Sử dụng corticoid kéo dài sẽ chế sự chế tiết kích tố tuyến yên và sẽ gây nên suy và teo tuyến thượng thận.

Oestrogen có thể làm ngừng sinh sản tinh trùng và dẫn tới teo tuyến sinh tinh do tác dụng đối kháng của hormon này.

- Teo do không vận động

Người ta gặp teo mô trong những trường hợp liệt, bó bột hoặc ít cử động vì sợ đau. Cơ chế bệnh sinh chưa thật sáng tỏ có thể do teo thần kinh và cũng có thể do teo hệ thống mao mạch vì đường kính của các mao động mạch bị thu hẹp.

### 5.2.2. Về hình thái

Teo mô là sự giảm thể tích của mô đó, có thể do teo toàn bộ hoặc một phần những tế bào đã tạo ra mô đó, cũng có thể teo mô do giảm số lượng tế bào hoặc có thể vừa giảm số lượng, vừa teo tế bào.

Để đánh giá đúng mức độ teo cần phải so sánh với chỉ số trọng lượng và kích thước của mô bình thường trong cùng lứa tuổi.

Ở các tạng rõ ràng như ống tiêu hoá, teo được phản ánh bằng mất nếp nhăn niêm mạc và thành ống bị mỏng.

Ở các tạng đặc, nó được thể hiện ở sự xuất hiện những nếp nhăn của nếp áo như ở gan, lách. Khi bị teo, mô có màu nâu mà ta thường gọi là teo nâu do chất lipofuscin xuất hiện nhiều trong mô bị teo.

## 5.3. Dị sản

### 5.3.1. Về nguyên nhân

Gọi là dị sản khi có sự biến đổi về hình thái và chức năng từ một mô này sang một mô khác. Dị sản xảy ra do phản ứng của mô trước những kích thích sinh lý hay bệnh lý.

#### Kích thích sinh lý

Ví dụ: Sự biến đổi từ nang trứng chín thành nang tuyến vàng.

Sự biến đổi từ lớp tế bào đệm của nội mạc tử cung thành lớp tế bào rụng khi đã thụ tinh.

#### Kích thích bệnh lý

Dị sản malpighi của niêm mạc phế quản xuất hiện nhanh sau nhiễm virus, dị sản malpighi hệ thống ống hô hấp xuất hiện muộn dưới tác dụng của khói thuốc lá, dị sản malpighi niêm mạc mũi xuất hiện từ từ trong bệnh thiếu sinh tố A.

Dị sản có thể coi là hiện tượng thích nghi của mô trước những yếu tố kích thích. Vì vậy, có người cho rằng dị sản là phản ứng có lợi cho cơ thể. Dị sản malpighi niêm mạc ống mật khi có sỏi sẽ có sức chịu đựng bền vững hơn niêm mạc trù.

Thực tế lý lẽ đó không có cơ sở khoa học. Dị sản đã làm đảo lộn chức năng sinh lý ở nơi đó. Dị sản malpighi niêm mạc phế quản làm cho tế bào biểu mô không còn lỏng đapy để đẩy bụi ra ngoài. Ngoài ra, trong lĩnh vực ung thư, như người ta đã biết dị sản là yếu tố thuận lợi cho ung thư hoà.

### 5.3.2. Về hình thái

Người ta hay gặp dị sản ở biểu mô hơn cả và thường là dị sản dạng thương bì như ở phế quản, ống và túi mật, đường tiết niệu, nội mạc tử cung, cổ tử cung, ống dẫn của tuyến vú, tuyến nước bọt, tuyến tụy ngoại, tuyến tiền liệt...

Dị sản mô liên kết ít gặp hơn như dị sản xương của mô sụn sườn, sụn phế quản, của vách động mạch.

Nói chung dị sản sinh ra một mô mới nằm không đúng vị trí bình thường của nó. Ta gọi là lạc chỗ (ectopic). Nhưng ở đây cần phân biệt với lạc chỗ bẩm sinh (hétérotopic) như mô tụy lạc trong thành dạ dày.

## 5.4. Loạn sản

Loạn sản là sự sinh sản ra một mô bất thường, quái dị do sự rối loạn quá trình phát triển của bào thai hoặc của tế bào mô đang trưởng thành, đang tái tạo hoặc đang biệt hoá. Sự biến đổi này bao gồm cả hình thái, cấu trúc mô và tế bào.

Theo nghĩa rộng, loạn sản bao hàm cả nội dung loạn dưỡng (đến sau một rối loạn dinh dưỡng). Ngày nay từ này ít được dùng.

## 5.5. Hoại tử

Hoại tử là tổn thương sâu sắc, bất khả hồi toàn bộ hoặc đại bộ phận những tế bào của mô.

Người ta chia làm 2 loại hoại tử mô.

### 5.5.1 Hoại tử lỏng hay nhuyễn hoá

Trước tiên hoại tử có màu xám đục sau đó bị nhuyễn hoá và nhanh chóng hoá lỏng.

Hiển vi quang học cho thấy cấu trúc của mô cũ bị tiêu biến trong đám vô cấu trúc kém bắt màu với phẩm nhuộm.

Nhún não, một hoại tử do thiếu máu của não là hình ảnh điển hình của hoại tử nước.

Mô chết được bảo quản trong điều kiện vô khuẩn cũng sẽ tự tiêu lỏng để trở thành chất lỏng do những men tiêu hóa dung giải dần.

### *5.5.2. Hoại tử đong*

Ở hoại tử có màu xám đục, mật độ chắc, có ranh giới rõ với mô lành. Hiển vi quang học cho thấy những mảnh bào tương toan tính tập trung thành cục hoặc thành mảng. Rải rác bên trong có những mảnh nhân, tạo thành những thể bất màu.

Ở đây người ta còn có thể nhận ra dấu vết cấu trúc của mô cũ, đặc biệt là cấu trúc của mô đệm, cách xếp đặt của tế bào, hình ảnh những sợi chun của huyết quản.

Tương lai của hoại tử đong cũng là nhuyễn hoá và tiêu lỏng dần do tác dụng của các men tiêu hoá.

Trừ não, đại đa số mô bị hoại tử do thiếu máu đều là hoại tử đong như hoại tử do lao, do bạch hầu, b榜 điện hoặc do một số hoá chất như phenol, formaldehyd, bichlorure de mercure,..

# RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ

## 1. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ PROTEIN

### 1.1. Chuyển hoá nói chung

Chuyển hoá nói chung là quá trình biến đổi của các thức ăn (có thể cả thuốc) nghĩa là những chất lạ đối với cơ thể, do tác động của các chất men (chủ yếu là men tiêu hoá, nhưng không chỉ có men tiêu hoá), để trở thành những chất có thể đồng hoá, mà cơ thể sẽ sử dụng để tồn tại, hoạt động và phát triển. Sau đồng hoá là dị hoá.

Căn bản đó là những quá trình hoá học, thường kèm theo những thay đổi hình thái mà người ta có thể phát hiện được, nhất là trong hoàn cảnh bệnh lý (người ta một đôi khi cũng nói tồn thương hoá học).

Nếu chỉ nói đến thức ăn, chúng ta có ba bốn nhóm thức ăn chính: protein, glucid, lipid, chất khoáng...

### 1.2. Chuyển hoá bình thường của protein

1.2.1. Người ta định nghĩa protein, là những chuỗi dài acid amin, tổng hợp theo những mã di truyền rất tinh vi và chính xác do các gen (DNA) của nhân tế bào điều khiển. Về mặt sinh học, đó là những chất cơ bản của sự sống. Đâu có sự sống đó có protein, và ngược lại, kể cả động vật lẫn thực vật.

1.2.2. Cấu trúc của các protein phụ thuộc vào số lượng, kích thước và thứ tự sắp xếp các acid amin sinh ra chúng.

1.2.3. Về mặt hình thái, protein hoặc thuộc loại tơ, hoặc thuộc loại cầu.

1.2.4. Trọng lượng phân tử của protein rất cao: từ 35.000 (albumin) đến 5.000.000(hemoxynamine).

1.2.5. Người ta phân loại nhiều protein:

- Protein đơn giản hay peptid chỉ gồm một số nhỏ acid amin.
- Protein phức tạp có nhiều acid amin
- Holoprotein, qua thủy phân chỉ cho acid amin.
- Heteroprotein, qua thủy phân vừa cho acid amin, vừa cho một nhóm

ngoại khác nhau, nên chia thành: chromoprotein (huyết cầu tố), nucleoprotein (acid nucleic + protein), glycoprotein(đường + protein), phosphoprotein(casein của sữa, có P).

1.2.6. Chu kì của protein trong cơ thể là chu kì của acid amin, có hai nguồn acid amin:

- Nguồn ngoại lai, từ thức ăn.
- Nguồn nội tại, từ các protein phân giải.

Luân chuyển của protein rất nhanh, nhất là ở gan, thận, tuy xương, chậm hơn ở cơ, càng chậm ở mô liên vông.

Cơ thể sử dụng acid amin của tuần hoàn để tự tái tạo thành những protein riêng của mình và riêng cho từng cơ quan, dưới sự điều khiển của các gen, gấp đầy đủ trong mọi tế bào, nhưng chỉ một số biểu lộ còn đa số bị kìm hãm, nên mới sinh ra những tế bào khác nhau về cấu trúc hóa học.

Chất cặn được thải ra ngoài, chủ yếu qua đường tiêu hoá, tiết niệu, một số nhỏ qua các đường khác(mồ hôi, mít...)

Protein của cơ thể luôn luôn vận động. Luôn luôn có phá hủy và tái tạo. Sự cố định của mô chỉ là tương đối.

1.2.7. Gan có vai trò quan trọng trong chuyển hoá protein, giữ cho protein huyết tương ít thay đổi:khoảng 80g/l(4g fibrinogen, 45g serum albumin, 30g serum globulin, không đầy 0,50g acid amin). Hệ liên vông nội mô chỉ chế ra globulin.

1.2.8. Bình thường protein được hấp thụ ở ruột non, một số ít ở dạ dày sau khi đã được các men tiêu hoá phân giải thành acid amin.

- Một số được sử dụng ngay để xây dựng các phân tử protein của cơ thể và một số dịch chế. Vòng chuyển của các protein cấu trúc rất nhanh, nên thường không có kho dự trữ protein như đường và mỡ.
- Một số rất hạn chế sinh ra năng lượng( lăng phí).
- Một số ít để dành dưới dạng carbon hydrat và mỡ, hoặc dưới nguyên thể acid amin.

1.2.9. Protein cơ thể tồn tại dưới hai thể:

- Protein cấu trúc là thành phần cấu tạo hình thái của các tế bào, mô và cơ quan.

- Protein men (enzym), hay protein chức năng có vai trò không thể thiếu trong những phản ứng hoá học liên tục của cơ thể.

1.2.10. Ngoài các protein chính thức, người ta còn gặp trong cơ thể những phức hợp protein như:

- Mucoprotein, mucopolysacarid.

- Glycoprotein
- Lipoprotein.

### 1.3. Biểu hiện của rối loạn chuyển hóa protein

Protein là thành phần cơ bản của mọi tế bào và mọi mô. Các mô tuy có nhiều nhưng có thể chia thành hai nhóm lớn:

- Mô liên bào, thành phần đa số của các chủ mô.
- Mô liên kết, thành phần của mô đệm, có chức năng chủ yếu về mặt dinh dưỡng, bảo vệ các tế bào chủ mô có khi cũng chế tiết.

Tuy không hoàn toàn đúng, nhưng để dễ theo dõi, chúng ta gọi các tổn thương của tế bào chủ mô là trong tế bào, mô liên kết là ngoài tế bào. Có những tổn thương chỉ gặp trong tế bào, hoặc chỉ gặp ngoài tế bào, hoặc gặp cả ở trong lẫn ngoài tế bào.

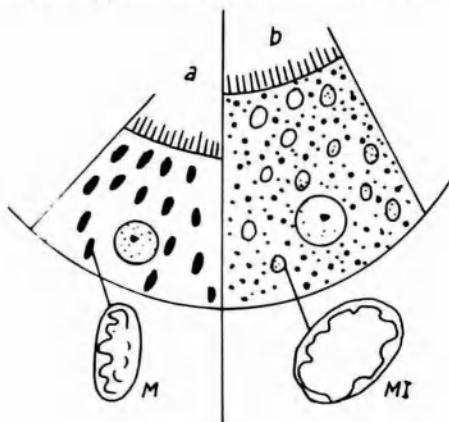
#### 1.3.1. Thũng đục

- Cơ quan thũng đục to hơn bình thường và không còn tươi, mà màu tái xám. Hình thái tương đối dễ nhận ở thận, gan, tim, cơ... về mặt đại thể, tuy cơ quan nào cũng có những tổn thương thũng đục. Khi bổ cơ quan bệnh có thể có ít nhiều nước phù. Chủ mô một đôi khi nổi lên trên mặt cắt, mất màu trong, tươi bình thường.

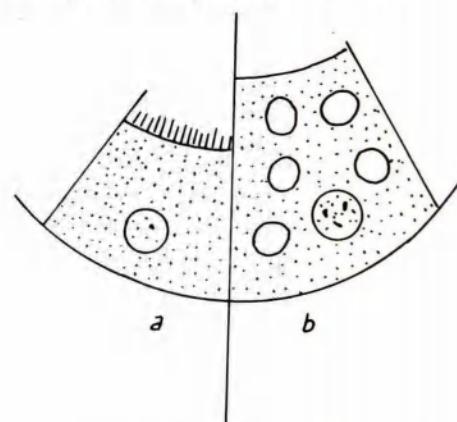
- Kính hiển vi cho phép trông thấy tổn thương rõ hơn, tuy không điển hình: bào tương mờ đục, ứ ít nhiều nước. Với bội số vài ba trăm lần người ta chưa nhận rõ hạt lấm chấm ở bào tương.

- Tế bào phình to, có lẽ do giữ nhiều nước hơn bình thường. Còn tình trạng mao tinh chất trong suốt có thể do các phân tử protein cũng phình to, ranh giới bị xoá mờ.

- Thũng đục gặp trong rất nhiều trường hợp nhiễm khuẩn, nhiễm độc. Có lẽ đây là giai đoạn đầu của tổn thương, còn tương đối nhẹ dễ phản hồi.



Hình 1. Thoái hóa hạt  
a) Bình thường; b) Thoái hóa hạt  
M: phòng ty lạp thể



Hình 2. Thoái hóa hốc (nước)  
a) Bình thường  
b) Thoái hóa hốc (chứa nước)

**1.3.2. Thoái hoá hạt** (hình 1): về đại thể giống như thùng đục, cơ quan to hơn bình thường và mất màu tươi, cũng như mất tính dính của mặt cắt.

Về vi thể, ở đây với kính hiển vi quang học, người ta trông thấy rải rác trong bào tương những hạt lấm chấm mà bình thường không có, cơ chế không rõ lấm. Làm mô hoá học cho thấy giảm DNA ở nhân, và có thể giảm RNA ở bào tương. Các hạt của bào tương là các hạt protein và phần lớn sinh ra từ các mitochondri.

**1.3.3. Thoái hoá nước** (hình 2): trong thùng đục có xâm nhập nước ít nhiều; trong thoái hóa nước, vì cơ quan chứa rất nhiều nước nên to lên rõ rệt. Ví dụ như trong phù não khi bổ não thường có nước trào ra, nhất là khi phù mềm, màu nhạt, có khi hơi xốp.

Vì thể cho thấy những tế bào to, sáng, nhuộm nhạt, bào tương chứa hốc nhỏ, ranh giới không rõ.

Tế bào giữ nước do tổn thương của màng tế bào để lọt nước vào trong tế bào. Đặc biệt đáng chú ý là những tổn thương của mitochondri không sinh được năng lượng để “bơm” nước và những ion natri ra ngoài tế bào.

**1.3.4. Thoái hoá dạng bột**: là sự lắng đọng ngoài tế bào một chất gọi là dạng bột tuy đó là một protein, vì chất này cho phản ứng giống như tinh bột với iod và acid sulfuric pha loãng.

Nhưng chất dạng bột không thuần nhất về mặt hoá học, vì sinh ra từ những tiền chất khác nhau. Thực chất đây là những glycoprotein.

- Chất dạng bột thuần nhất, trong suốt, ưa acid, hơi giống như chất kính khi nhuộm HE. Các cơ quan mắc bệnh dạng bột như lách, gan, thận... thường to, chắc, hơi chun như cao su, trên mặt cắt có những khu màu xám nhạt, trong suốt khá đặc biệt; khi khuếch tán, khi tập trung. Phết lên trên mặt cắt chất iod, rồi acid sulfuric pha loãng thường có phản ứng của chất bột (màu nâu xám, chuyển sang màu xanh).

- Khác với mỡ, đường, ứ đọng trong tế bào, chất dạng bột lắng đọng ngoài tế bào, trong chất mầm vô hình của mô liên kết, giữa các tế bào và sợi liên kết. Chất dạng bột gấp sorm nhất ở mô liên kết dưới nội mô các mao mạch và tiểu động mạch, sau đó có thể khuếch tán ra xung quanh, và khi nhiều tập trung thành những u giả.

- Cơ chế của bệnh dạng bột chưa biết rõ, có lẽ nó không sinh ra từ acid chondroitin sulfuric của chất mầm liên kết. Thực nghiệm: tiêm toxin vi khuẩn bạch hầu cho ngựa để làm antitoxin, có khi ngựa chết do bệnh dạng bột (amylose) toàn diện, tiêm nutrose (canseinate natri) cho chuột, nuôi súc vật bằng phomát... có thể gây được bệnh thực nghiệm.

Từ đó người ta nêu lên giả thuyết cường miễn dịch: có lẽ kháng thể chạy

(anticorps circulant) làm kết tủa mucopolysaccarid của chất mầm liên kết, như sinh ra chất dạng tơ huyết, nguồn gốc của chất dạng bột có lẽ từ tương bào.

- Thoái hoá dạng bột trên lâm sàng gặp trong ba hoàn cảnh:

Bệnh dạng bột toàn diện thứ phát hay gặp nhất. Đến sau một bệnh biết rõ kéo dài (nhiễm khuẩn, lao, ung thư...). Tổn thương dạng bột gặp ở nhiều phủ tạng: lách, thận, thượng thận, gan, hạch, tụy, tim... tổn thương của nhiều cơ quan chủ mâu.

Bệnh dạng bột toàn diện tiên phát: tổn thương chủ yếu ở các cơ quan trung mô như cơ trơn, cơ vân, da, đường tiêu hoá. Nguyên nhân không rõ, thường khu trú hay toàn diện.

Bệnh dạng bột khu trú: tổn thương khu trú ở các cơ quan trung mô như trên. Tính nhuộm ở đây thất thường: chất dạng bột ở những bệnh nhân khác nhau, ngay ở cùng một bệnh nhân, ở các mô, các ổ khác nhau, nhuộm không như nhau. Có lẽ chất này sinh ra từ một chất duy nhất, nhưng thuần thục qua nhiều giai đoạn mà người ta chưa biết rõ.

*1.3.5. Thoái hoá dạng tơ huyết:* chất dạng tơ huyết gần giống như chất kính ngoài tế bào. Thoái hoá dạng tơ huyết hay hoại tử dạng tơ huyết có đặc điểm sinh ra một chất nhuộm đỏ với phẩm eosin, chiết quang, tương đối thuần nhất, có một số đặc tính nhuộm của tơ huyết.

- Chất dạng tơ huyết có thể sinh ra do sự phình nở của chất mầm liên kết hay sự phân tán của các sợi collagen, thoái hoá thành những hạt lâm chấm, rồi hòa tan vào chất mầm liên kết đã phình nở. Sự thoái hoá này bao gồm cả nguyên bào sợi lẫn sợi chun.

Có người nghĩ rằng nó có thể sinh ra từ fibrinogen của máu, vì nó phản ứng, ít ra một phần, với huyết thanh chống fibrin hay chống fibrinogen. Chất dạng tơ huyết (fibrinoide) sinh ra có lẽ do một phản ứng kháng nguyên - kháng thể, một phản ứng dị ứng.

- Chất dạng tơ huyết khá đặc biệt cho nhiều bệnh của chất tạo keo: LED (lupus érythémateux disséminé: luput ban đỏ rái rác), PAN (périartérite noueuse: viêm quanh động mạch có cục), sốt thấp, PAM (polyarthrite rhumatoïde: viêm nhiều khớp thấp), cứng bì (sclérodermie) toàn diện, viêm da cơ (dermatomyosite)... nghĩa là những bệnh khuếch tán của mô liên kết, bệnh hệ thống, bệnh tạo keo.

Trong viêm nhiều động mạch có cục, phản ứng viêm là cơ bản.

Trong LED, chất dạng tơ huyết chiếm ưu thế.

Trong cứng bì toàn diện, xơ hoá chất tạo keo quan trọng nhất.

Trong sốt thấp (fièvre rhumatismale), cả ba hình ảnh nói trên đều có mặt.

*1.3.6. Thoái hoá kính:* Nếu những chất thoái hoá mô tả ở trên chỉ gặp

trong tế bào (thũng đục, thoái hoá hạt, thoái hoá nước), hoặc chỉ gặp ở ngoài tế bào (thoái hoá dạng bột, thoái hoá dạng tơ huyết), thì chất kính có thể gặp cả trong lẫn ngoài tế bào.

Chất kính có đặc điểm là trong như kính, nhuộm hồng nhạt với phẩm eosin nhưng có lẽ có nhiều nguồn gốc và là giai đoạn cuối cùng của nhiều thoái hoá và hoại tử, sinh ra do chất protein đông đặc.

- Chất kính của mô liên kết gặp phổ biến ở thành mạch, trong mô sẹo, ở người nhiều tuổi, người suy dinh dưỡng, ở cầu thận viêm mạn tính, ở tiểu động mạch lách, ở mao mạch dưới da của người đái tháo đường.

- Chất kính trong tế bào có thể gặp trong nhiều hoàn cảnh:

- Trong một số bệnh nhiễm khuẩn, nhiễm độc (thương hàn, bạch hầu...) ở cơ tim, trong tế bào ống thận, ở các đảo Langerhans trong đái tháo đường. Khi sợi cơ phình to mất vân, biến thành một khối mô thuần nhất thoái hoá kính, người ta gọi là thoái hoá Zenker.

- Thể Councilman là những khối đặc ưa toan trong như kính, thường hay gặp trong những tế bào gan nhiễm virus.

- Thể Mallory cũng là những thể kính tròn, ưa toan như thể Councilman, thường hay gặp trong tế bào gan những người nghiện rượu, nhưng cũng gặp ở những bệnh viêm gan virus.

**1.3.7. Thoái hoá nhầy:** chất nhầy trong và sánh, được chế ra do nhiều niêm mạc và tuyến nhầy, là một tổ hợp protein và mucopolysaccharid trọng lượng phân tử cao. Thành phần chính của chất nhầy là muxin. Chất nhầy có chức năng bảo vệ cơ thể về mặt cơ học cũng như hoá học. Khi được chế ra quá mức, tích luỹ trong tế bào hay giải phóng ra bên ngoài tế bào làm cản trở hoạt động và biến dạng tế bào, lúc đó người ta gọi là thoái hoá nhầy.

Thoái hoá nhầy, như thoái hoá kính, cũng gặp trong tế bào (chủ mô) và ngoài tế bào (mô liên kết).

- Thoái hoá nhầy trong tế bào của liên bào phủ hay liên bào tuyến, gặp trong viêm long của các màng nhầy của đường tiêu hoá, đường hô hấp, tuyến sinh dục... Trên mặt niêm mạc hay trong lòng tuyến chứa một chất nhầy, đặc, trong, có thể đục, nếu có bụi nhiễm. Niêm mạc thường hơi sưng, phù, màu đỏ, do giãn mao mạch. Các tế bào to, phình, chứa nhiều hay ít chất nhầy không nhuộm với H.E. hay nhuộm đỏ với P.A.S, đẩy nhân về phía ngọn hay bên cạnh tế bào sinh ra hình ảnh một tế bào hình nhẫn, hình chén.

Một u lành (u nang nhầy buồng trứng) hay u ác tính (ung thư tuyến nhầy đại tràng), cũng hay thoái hoá nhầy, phá vỡ tế bào, xâm nhập vào mô đệm xung quanh.

Ngoài chất muxin, người ta còn phân biệt một số chất á muxin. Muxin kết tủa với acid acetic, kiềm tính và nhuộm với phẩm acid. Nhuộm lạc sắc với xanh

toluidin, màu đỏ tím. Ámixin không kết tủa với acid acetic và nhuộm với phẩm acid. P.A.S nhuộm mucopolysacarid acid nên nhuộm cả muxin lẫn ámixin.

- Thoái hoá nhầy ngoài tế bào của mô liên kết. Bình thường muxin gặp trong dây rốn của bào thai. Thoái hoá dạng nhầy gặp trong một số u như u xơ tử cung, với những tế bào hình sao, nhiều đuôi nối nhau, chế nhiều chất dạng nhầy (ámixin), nhiều khi làm vỡ nát tế bào. Trong phù nhầy, khi có suy tuyến giáp, mô liên kết dưới da và trong sâu cũng biến dạng phình to và giống như thạch, có thể chứa muxin.

1.3.8. Trên đây chúng ta chỉ nêu lên rối loạn protein của tế bào chủ mỏ và của mô liên kết. Ngoài ra còn có những rối loạn của chuyển hóa protein khác.

#### 1.4. Một số rối loạn protein khác

##### - *Ứ đọng trong tế bào:*

- Do cô đọng (athrocytose): những giọt protein có thể được hút do ứ đọng tế bào của ống lượn gần và ứ đọng trong tế bào thận.
- Tế bào gan cũng hút những hạt protein trong hoàn cảnh bệnh lý rồi thoái hoá hốc, sinh ra những thể Councilman, có lê tích luỹ trong thể tiêu (lysosome).
- Trong nhiều tế bào ung thư, Bangle đã mô tả những thực thể Russell, thực ra chỉ nên dùng đối với tương bào. Chúng cũng là những hạt protein ứ đọng.

##### - *Ứ đọng ngoài tế bào:*

- Thể kết (concrétions) ở lòng và tuyến tiền liệt, thường gọi là "thể bột" (corps amylace).
- Sỏi ở phổi, hơi giống như thể bột ở tuyến tiền liệt. Có lê sỏi phổi sinh ra ở người già, do các liên bào hoại tử.
- Bệnh protein phế nang (protéinose alvéolaire) là sự tích trong phế nang người trẻ một dịch giàu protein, P.A.S. (dương tính) và nhuộm với phẩm nhuộm mỏ, trong đó muco và lipoprotein lẫn với gluco và phospholipid. Nguồn gốc có thể ở tế bào hoại tử hơn là ở máu; nhưng có thể cũng do rối loạn áp lực bể mặt, như trong viêm phổi màng kính.

- *Rối loạn chuyển hóa acid amin:* rối loạn chuyển hóa melanin (hắc tố). Melanin là một chất sinh ra do oxy hóa tyrosin, và tổng hợp ở những tế bào đặc biệt, gọi là tạo hắc tố bào, mà nguồn gốc là tế bào của mào thần kinh.

Biểu hiện của rối loạn hắc tố: ở da, sinh ra bạch tạng khi nguyên hắc tố bào không thiếu nhưng không tổng hợp được hắc tố vì thiếu men đặc hiệu.

Bạch tạng là những đám loang lổ thiếu sắc tố ở da. Hoạt động của nguyên hắc tố bào chịu điều khiển của hormon MSH (melano stimulating hormone) giống như ACTH của tuyến yên.

Ở tuy thượng thận, bệnh Addison làm cho da đen sạm, có lê do MSH của tuyến yên dược chế ra quá nhiều, và không bị trung hoà do thượng thận.

Melanin thường gặp ở tạo hắc tố bào, hoặc ở ngoài hắc tố bào khi bị ăn bởi các tế bào liên vồng (đại thực bào). Ít khi gặp trong mô kẽ. Trong u hắc tố ác tính, melanin có thể bị loại ra ngoài qua thận và qua nước tiểu.

Hội chứng Dubin Johnson là một bệnh hiếm, sinh ra do rối loạn chuyển hoá sắc tố di truyền, giống như melanin, ứ đọng chủ yếu ở gan.

Bệnh vàng đất (ochronose) là một bệnh sinh ra ở sụn một màu xám đen bất thường. Cũng do một rối loạn chuyển hoá melanin di truyền.

- *Rối loạn chuyển hoá purin*: bệnh goutte. Bệnh thứ phát, đến sau một tăng acid uric huyết, biểu hiện bằng những tophus (cục gut) sinh ra do lắng đọng trong mô liên kết những tinh thể urat + protein + lipid + polysacarid.

Tổn thương điển hình là cục gút, gặp ở gần những khớp xương; thành phần như trên, vây quanh thường có nhiều tế bào khổng lồ vật lạ. Các tinh thể urat có thể vôi hoá thứ phát. Một đôi khi cũng gặp ở van hai lá, thận, tuyến tiền liệt, tuỷ xương.

Có cơn đau là do sinh ra những tinh thể urat natri nhỏ, chúng gây ra một phản ứng viêm khá mạnh.

## 2. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ MỠ HAY LIPID

Rối loạn chuyển hoá lipid rất phổ biến, nhưng ranh giới giữa bệnh lý và sinh lý một đôi khi khó xác định.

Mỡ trong cơ thể được phân chia thành hai nhóm:

\* Mỡ tam cấp (C.H.O.) hay mỡ trung tính, mỡ đơn giản, mỡ để dành. Nhóm này lại chia thành hai nhóm nhỏ:

- Glycerid là este của glycerol.

- Sterid là este của sterol.

\* Mỡ phức tạp, mỡ tứ cấp (C.H.O.N) hay mỡ ẩn, mỡ mô, mỡ dạng (lipoid)

Nhóm này cũng chia thành hai nhóm nhỏ:

- Lipid có P hay phosphatid, không hòa tan trong axeton, như lecithin, xephalin, sphingomyelin...

- Lipid không có P, như cerebrosid, galactolipid.

Mỡ trung tính là mỡ biểu lộ, sinh ra những mỡ riêng biệt, ở dưới da, mạc treo, trong tuyến vú, dễ nhận về mặt đại thể cũng như vi thể.

Mỡ dạng không có hình thái đặc hiệu, màu trắng hoặc vàng, gặp ở não, tuyến giáp, thượng thận, thường phôi hợp với protein để sinh ra những phức hợp lipoprotein.

Cholesterol thường được mô tả là mỡ dạng, nhưng thực chất không phải là một lipid chính thức, nó là một rượu (alcohol). Nó cũng được hấp thụ nhờ muối mật.

Ở người loại qua phân và tuyến bã nhiều cholesterol hơn số lượng được đưa vào cơ thể bằng thức ăn. Như vậy cơ thể phải tổng hợp lấy một phần cholesterol từ acetat, aceto-acetat, pyruvat, butyrat... Sự tổng hợp này thực hiện ở gan, niêm mạc ruột, thượng thận, tinh hoàn, da... Dị hoá cholesterol thực hiện ở gan là chủ yếu.

Đưa vào cơ thể căn bản là mỡ trung tính (glycerid), mỡ được lipase phân hoà thành:

- Glycerol, được hấp thụ nguyên vẹn.

- Acid béo, xà phòng hoà cùng với muối mật, cũng được hấp thụ ở cực ngoài tế bào ruột. Ở cực trong tế bào, việc tái tổng hợp glycerid lại được thực hiện do glycerol và acid béo hợp hoà lại. Glycerid chui vào ống nhũ cháp của hình lông, rồi vào ống ngực, tĩnh mạch chủ và tuần hoàn chung. Trước khi được sử dụng, glycerid qua gan để phospho hoá, và biến thành lecithin (phosphatid) một nhóm acid béo được thay thế bằng acid phosphoric. Chức năng phospho hoá mỡ ở gan rất quan trọng và cần có cholin hay tiền thân của nó là methionin (gọi là mỡ dưỡng). nó thúc đẩy việc sử dụng lipid. Các chất này (cholin, methionin) được thức ăn protein đưa vào cơ thể. Mỡ sẽ không được chế biến (chuyển hoá) đầy đủ nếu trong chế độ ăn thiếu protein cùng chất mỡ dưỡng, và mỡ sẽ ứ đọng lại trong gan (thoái hoá mỡ), có thể dẫn đến xơ gan dinh dưỡng.

Sự vận chuyển acid béo đến mỡ được thực hiện dưới nhiều thể: glycerid, cholesterol, nhưng chủ yếu dưới thể phospholipid (lecithin). Phospholipid từ gan được phân phối theo tuần hoàn đi khắp cơ thể; một phần được tàng trữ trở lại dưới thể mỡ trung tính ở mô mỡ, tương đối ổn định, nhưng trên thực tế vẫn thay đổi, một phần khác được đưa đến các tế bào và các mô để sử dụng sinh năng lượng hoặc các thành phần cấu tạo đặc biệt.

## 2.1. Biểu hiện của rối loạn chuyển hoá mỡ

Rối loạn chuyển hoá mỡ có thể biểu hiện dưới nhiều hình thái:

### 2.1.1. Thoái hoá mỡ

Khi có tổn thương của các thành phần tế bào, chủ yếu là các ty lạp thể (mitochondri) không đảm bảo được chức năng bình thường nữa (sinh năng lượng). Các hạt mỡ không được sử dụng thường nhỏ, có thể phát hiện được qua kính hiển vi quang học, làm tổn thương đến các bào quan (organite, organelle), nhưng không đẩy nhân ra một bên như trong xâm nhập mỡ (?).

### 2.1.2. Xâm nhập mỡ

Khi xuất hiện, làm tăng khối lượng mỡ trong tế bào hay gấp ở một tế bào trước kia không có mỡ. Xâm nhập mỡ thường biểu hiện bằng những hạt mỡ to, đẩy nhân tế bào nhu mô ra một bên như trong mô mỡ thật sự.

Trên thực tế, hai hiện tượng trên rất khó phân biệt, nên một số tác giả đề nghị gọi chung là "biến dạng mỡ" (métamorphose graisseuse). Chúng ta chia các rối loạn chuyển hóa mỡ thành hai nhóm:

- Rối loạn chuyển hóa mỡ trung tính.
- Rối loạn chuyển hóa mỡ dạng.

## 2.2. Rối loạn chuyển hóa mỡ trung tính

### 2.2.1. Phệ

Phệ là một trạng thái trong đó cơ thể chứa quá nhiều mỡ. Tuy tình trạng bệnh chưa rõ ràng, nhưng người phệ không phải hoàn toàn lành mạnh, vì tỷ lệ tử vong nói chung thường cao và hay mắc những bệnh bất thường hơn người khác. Mỡ gặp nhiều ở mô dưới da quanh các phủ tạng, cũng như ở các mạc nội. Đặc biệt, ở thượng tâm mạc có thể có nhiều mỡ cản trở hoạt động của tim. Trong bệnh cần thường có những yếu tố di truyền và dinh dưỡng (ăn nhiều), và bao giờ cân bằng năng lượng cũng dương tính (calo mang vào cơ thể nhiều hơn số calo cần thiết). Các yếu tố nội tiết có thể gặp, như cường năng của vỏ thượng thận chế ra nhiều glycoprotein, nó gây ra hội chứng Cushing trong đó có: phệ tăng đường huyết, tăng hồng cầu, mất vôi xương, cao huyết áp và ít nhiều ứ muối. Một đôi khi các khối mỡ thừa có thể sinh ra những u mỡ.

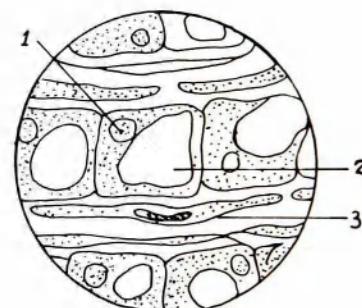
### 2.2.2. Hội chứng mỡ - sinh dục (syndrome adiposo-génital)

Là một hội chứng gồm có phệ (nhiều mỡ mỡ), cộng với suy sinh dục về mặt hình thái cũng như chức năng. Suy hình thái dễ nhận biết ở trẻ em đang lớn, vì các cơ quan sinh dục không phát triển. Suy chức năng chỉ phát hiện được ở người lớn. Cơ chế ở đây không đơn giản như trên. Không chỉ có hấp thụ nhiều tiêu thụ ít, người ta thường gặp những rối loạn nội tiết phức tạp ở các tuyến yên, tuyến giáp, thượng thận, sinh dục v.v...

### 2.2.3. Thoái hóa mỡ

a) Trong tế bào: nhiều phủ tạng, gan, tim, thận... (trong suy tim, viêm gan do virus, suy dinh dưỡng ...), khi thoái hóa mỡ khối lượng to, màu vàng nhạt hay vàng xám, có khi loang lổ, chỗ vàng, chỗ trắng.

Về vi thể, các tế bào bình thường không có mỡ hoặc có ít, sẽ chứa những giọt mỡ phân phôi rải rác thành từng hốc nhỏ hay tập trung thành những hốc lớn. Tế bào thoái hóa mỡ thường to, sáng, và kèm tổn thương nhiều hay ít



Hình 3. Gan thoái hóa mỡ.  
1. Nhân tế bào gan; 2. Hố mỡ;  
3. Tế bào Kupffer

của các tiểu quan tế bào. Các cơ quan thoái hóa mỡ cũng nở to. Trong ống thận thoái hóa mỡ, thường có trụ niệu mỡ.

b) Ngoài tế bào: xung quanh ổ áp xe, ổ nhồi máu não, trong viêm phổi, phù phổi mạn, viêm cơ tim, viêm tụy, v.v... người ta có thể gặp nhiều giọt mỡ nằm rải rác trong mô kẽ, hoặc tự do, hoặc trong các đại thực bào mà nguồn gốc thường do các tế bào nhu mô thoái hóa sinh ra.

### **2.3. Rối loạn chuyển hóa mỡ dạng**

Chất mỡ dạng có nhiều và phức tạp hơn mỡ trung tính, trừ cholesterol.

#### *2.3.1. Cholesterol*

Cholesterol có thể chỉ giống mỡ dạng về đại thể. Thực ra đó là một rượu giống một mỡ tam cấp, không có N, có thể tồn tại dưới thể cholesterol este hay thể tự do (tinh thể). Rối loạn chuyển hóa cholesterol có thể địa phương hay toàn diện.

a) Về mặt sinh lý, ở những người nhiều tuổi, cholesterol huyết thường cao hơn bình thường. Tăng cholesterol huyết thường hay kèm có xơ mỡ động mạch.

b) Xơ mỡ động mạch: là những chấm, vạch, hay những mảng to nhỏ thắt thường nổi lên trên mặt nội mạc động mạch, nhất là động mạch lớn và vừa (động mạch chủ, động mạch vành, động mạch não, động mạch thận...), nằm trong lớp dệm dưới nội mô, và thành phần căn bản là mô xơ và chất cholesterol, tự do hay ở trong các đại thực bào ăn mỡ. Kết quả của xơ mỡ động mạch là làm hẹp lồng động mạch và gây suy tuần hoàn địa phương, nhiều khi tai hại rất lớn, ở não, tim, thận...

c) Cholesteatom: là những mảng mỡ thoái hóa, chứa nhiều cholesterol, màu trắng bóng, nổi trên mặt nước, hay gặp trong viêm tai - xương chũm mạn tính, nhưng cũng có thể gặp ở nơi khác (u sọ - họng).

d) Bệnh Hand - Christian - Schuller: sinh ra do một nguyên nhân chưa rõ, làm cho các tế bào liên vũng ứ mỡ (cholesterol) phình to, tập hợp lại thành u ở các xương dẹt, nhất là xương đáy sọ, gây lồi mắt, đái tháo nhạt, suy tuyến yên, v.v...

#### *2.3.2. Kerasin*

Là một mỡ dạng, gặp trong bệnh Gaucher, làm cho lách, gan, xương nở to, do các tế bào liên vũng ứ mỡ (kerasin), to, sáng, nhân nhỏ, bào tương rộng, đo từ 20 đến 80 micromet. Đây là một bệnh gia đình di truyền.

#### *2.3.3. Sphingomyelin*

Chất sphingomyelin khi ứ đọng gây ra bệnh Niemann Pick. Gan, lách to do quá sản và thoái hóa tế bào liên vũng, chứa chất sphingomyelin trong các

hốc tròn của bào tương, gọi là tế bào Niemann Pick, trong khi các tế bào của bệnh Gaucher có một bào tương có vân và gọi là tế bào Gaucher.

#### **2.3.4. Lecithin**

Là chất mỡ của bệnh Tay - Sachs hay đần - mù gia đình. Nó tích lũy trong các tế bào liên vông và tế bào thần kinh, trong khi mô thần kinh đệm quá sản. Vì nhiều tế bào nhu mô thoái hóa, nên cơ thể suy nhược, tâm thần chậm phát triển. Bệnh hay gặp ở người Do Thái.

Ngoài những biểu hiện của rối loạn chuyển hóa mỡ mô tả ở trên, người ta còn gặp một số hiện tượng rối loạn chuyển hóa mỡ khác như:

#### **2.4. Bệnh loạn dưỡng mỡ tăng tiến**

Đây là một rối loạn chuyển hóa mỡ khá đặc biệt, gây mất mỡ đôi xứng và tuần tự ở lớp dưới da mặt, cẳng tay, và phần trên thân, phối hợp với một tăng mỡ bất thường ở mông, phần dưới cẳng chân. Bệnh hay gặp ở trẻ em, nhất là em gái. Khi bệnh rõ, da rắn rูm, khô dét, giống như một xác chết. Nguyên nhân mất mỡ từng phần chưa được xác định.

#### **2.5. Biểu hiện ở gan của rối loạn chuyển hóa mỡ**

Tổn thương ở gan hay gặp là thoái hóa mỡ, mà người ta biết rõ ở thực nghiệm trên súc vật hơn người. Nếu nuôi súc vật thiếu những yếu tố mỡ dưỡng (lipotrophic factor, hay LF) như cholin, methionin (tiền thân của cholin), cystin (một acid amin có sulfur), người ta thấy mỡ xâm nhập vào nhu mô gan kèm theo hoại tử tế bào và xơ gan. Nuôi bằng một chế độ kém protein kéo dài, nghĩa là thiếu LF, cũng đưa kết quả như trên: ứ mỡ, hoại tử và xơ gan.

Chất LF cùng với vitamin B bảo vệ gan, chống với chất độc và cả với virus. Muốn giữ cho gan lành mạnh, cần phải đảm bảo đủ LF trong chế độ ăn (protein động vật).

Ở người, trong bệnh nghiện rượu, bệnh Kwashiorkor, gây thoái hóa mỡ và xơ gan, có lẽ cũng vì thiếu các LF bảo vệ gan.

#### **2.6. Rối loạn chuyển hóa mỡ trong đái tháo đường**

Trong đái tháo đường có rối loạn chuyển hóa mỡ vì mỡ huyết cao. Mỡ (chylomicron) quá nhiều trong máu làm huyết tương màu sữa. Một đôi khi mỡ có thể ứ trong hệ liên vông nội mô của lách, gan, làm cho các tế bào Küpffer của gan, tế bào lách, trở nên to, sáng hơn bình thường. Ở da, động mạch chủ, cũng gặp nhiều nốt vàng (xanthoma diabeticus) chứa cholesterol.

Cơ chế là thiếu insulin cần thiết để điều chỉnh phản ứng oxy hóa trong vòng Krebs. Thiếu insulin, glucose sẽ không vào được tế bào: có đòi carbon hydrat và thiếu năng lượng. Cũng có đòi cả mỡ vì mỡ được động viên để sử dụng sinh năng lượng nhưng không được oxy hóa đầy đủ do chuyển hóa carbon hydrat xấu, nên mỡ ứ đọng ở gan và ở máu.

### **3. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA GLUCID**

Để cơ thể tồn tại, hoạt động và phát triển, cần nuôi dưỡng bằng những thức ăn, mà ba chất chủ yếu là protid, glucid và lipid. Nhưng không phải chỉ cung cấp ba chất này là đã đảm bảo đầy đủ dinh dưỡng. Ngoài ba chất này, còn phải thêm vitamin, nước, một số chất khoáng... Nhưng các chất sau này thường có mặt trong ba chất thức ăn chính kể trên và nhiều khi được điều chỉnh một cách tự nhiên, tuy đó là những chất rất quan trọng.

Để sống, cơ thể cần protein làm chất trao đổi, và để sự trao đổi thực hiện được cần có năng lượng do lipid và glucid cung cấp, nhanh đổi với đường, chậm đổi với mỡ.

#### **3.1. Chuyển hóa đường bình thường**

##### **3.1.1. Đường trong thiên nhiên và polysacarid**

- Đường tự do, dễ đồng hóa là glucose, fructose, lactose, maltose, sacarose.
- Polysacarid là amidon, dextrin cũng dễ đồng hóa như đường tự do.
- Celulose, rau đậu, ít đồng hóa hay không đồng hóa.
- Mầm (gemme), chất nhầy (mucilage), pectin, dễ đồng hóa hơn, không phân giải bởi dịch tiêu hóa, nhưng bởi một số enzym vi khuẩn.

##### **3.1.2. Đường của cơ thể**

Trong cơ thể có hai loại đường:

- Glucose gấp trong máu. Là một đường đơn giản (monosacarid), một đường dễ đồng hóa, được sử dụng ngay trong mô.
- Glycogen là thể trùng hợp của glucose, thể để dành chủ yếu trong gan và trong cơ vân. Để sử dụng, cần tác dụng của men glucose-6-phosphatase, biến glycogen trở lại glucose.

##### **3.1.3. Insulin và glucagon**

Insulin và glucagon điều chỉnh glucose huyết.

Nói chung, insulin làm giảm đường huyết, kích thích sự bắt giữ và tiêu thụ glucose trong tế bào, chủ yếu ở gan, cơ và tế bào mỡ. Glucagon chế ra do tế bào alpha (insulin chế ra do tế bào beta) của đảo Langerhans, đối lập với insulin, làm tăng đường huyết, kích thích sự tiêu huỷ glycogen để biến thành glucose, và ức chế sự tổng hợp glycogen từ glucose.

#### **3.2. Biểu hiện của rối loạn chuyển hóa đường**

##### **3.2.1. Rối loạn chuyển hóa đường toàn diện**

- a) Tăng đường

\* **Bệnh đái tháo đường:** bệnh thường máu có 1g glucose/lit. Trong bệnh đái tháo đường, lượng tăng rất nhiều, có thể 3 - 4g/l hay hơn, lúc đói, và đường tiết ra nước tiểu cũng nhiều. Tổn thương gặp trên khám nghiệm tử thi có thể thấy:

- Tụy: Có thể bình thường qua mắt không, vì tổn thương của đảo Langerhans, không phải của tụy ngoại. Nhưng trong nhiều trường hợp, khi có viêm tụy phổi hợp thì tụy teo nhỏ hơn bình thường, chứa ít nhiều mô xơ; mặt cắt cho thấy chủ mô giảm, bớt chắc, mô xơ tăng, thường có tổn thương viêm thông thường.

Sau nhuộm vi thể, các đảo Langerhans ít khi bình thường, một đôi khi có thể to. Nhưng thông thường các đảo nhỏ, giảm số lượng, và trong những trường hợp điển hình nhất, các đảo có thể biến thành những sẹo xơ, thoái hóa kính, chứng minh sự không hoạt động; và thiếu insulin trong máu... Các tế bào của đảo Langerhans còn sót lại sau khi nhuộm H.E. thường chứa những hốc nhỏ, sáng, do xâm nhập glycogen đã bị hòa tan trong khi chuẩn bị tiêu bản.

Nhiều bệnh nhân không chết vì hôn mê đái tháo đường, mà vì biến chứng như suy thận, cao huyết áp, xơ mõ động mạch, nhất là do nhiễm khuẩn (lao, vi khuẩn sinh mủ)...

- Thận: Tổn thương rất quan trọng, ít khi thiểu. Bệnh nhân càng trẻ, tổn thương xuất hiện càng sớm, nhất là khi điều trị bằng insulin, bệnh kéo dài và bệnh nhân ít chết vì hôn mê đái tháo đường. Những tổn thương chủ yếu là: lỏng động glycogen ở các ống thận, tế bào to sáng, chứa hốc, sau nhuộm thông thường, nhiều nhất ở quai Henlé. Có thể nhuộm glycogen bằng phương pháp đặc hiệu.

• Xơ động mạch, chủ yếu là xơ tiểu động mạch, ít khi thiểu, đặc biệt là các động mạch đến và động mạch đi của cầu thận, kể cả các mao mạch dưới da.

• Xơ gian mạch cầu thận, hay tổn thương Klimmenstiel - Wilson, khá điển hình trong bệnh đái tháo đường, nhưng không gặp thường xuyên (20%). Các ống xơ hóa gian mạch thường thoái hóa kính và có thể tập trung hoặc khuếch tán, có lẽ đó là mucopolysacarid biến chất, nhuộm P.A.S. dương tính.

• Viêm mủ thận - bê thận, hoại tử nhú, là những tổn thương có thể gặp nhất là ở phụ nữ.

- Tổn thương võng mạc: hay gặp ở những bệnh nhân trẻ, có bệnh lâu năm. Trước kia soi đáy mắt người ta tưởng đó là những ổ chảy máu. Nhưng ngày nay người ta biết nó là những phồng mạch do thoái hóa của mucopolysacarid, làm yếu thành mạch. Hay phối hợp với tổn thương Klimmenstiel - Wilson của cầu thận.

- Tổn thương động mạch: hay gây nên biến chứng ở những người già do xơ mõ động mạch nặng, cao huyết áp, viêm động mạch vành, chảy máu não...

- Rối loạn chuyển hóa mỡ: mỡ huyết có thể tăng, đến mức làm cho huyết tương trắng đục như sữa (do các vi thể đường chấp chylomicron). Mỡ lỏng động

trong các tế bào liên võng nội mô của lách, gan, làm cho tế bào phình to, sáng kiêu tế bào bợt. Mỡ cũng có khi lắng đọng dưới da, dưới thể những u vàng (xanthoma diabeticum).

\* *Bệnh Von Gierke*: bệnh rối loạn chuyển hóa đường di truyền gia đình, thường gặp ở trẻ em, gây ra gan, lách to, có thể thận, tim cũng to, do ứ đọng glycogen trong các phủ tạng. Đường không tăng trong máu, có thể giảm, nhưng không có triệu chứng lâm sàng. Aceton và acid diacetic có thể gặp trong nước tiểu, nhưng không có đường niệu.

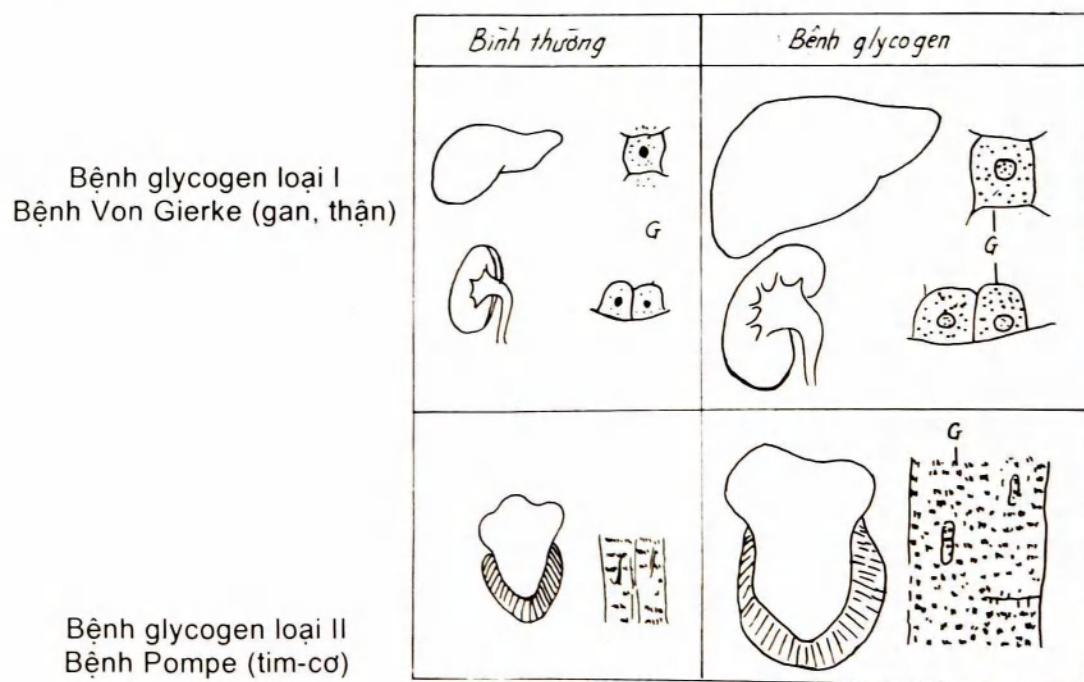
Tế bào gan, tế bào thận, ứ glycogen, to, sáng, hình bợt, có khi màng tế bào rách, trong tế bào chứa nhiều hạt glycogen, ít tan trong nước như glycogen của gan bình thường, nên nhuộm P.A.S. (dương tính), ngay sau khi cố định trong dung dịch cố định thông thường chứa nhiều nước...

Đây là một bệnh bẩm sinh, do thiếu một men biến glycogen thành glucose hay men tiêu glycogen, hexose - 6 - phosphatase. Bệnh Von Gierke là bệnh quá tải glycogen typ I, chủ yếu là một bệnh gan - thận.

\* *Bệnh Pompe*, bệnh quá tải glycogen typ II cũng là một bệnh ứ đường toàn diện, nhưng ở đây tổn thương chủ yếu ở tim, tim rất to, hình tròn như quả táo. Đường không chỉ lắng đọng ở cơ tim, mà cả trên cơ - xương, trên gan, nhưng biểu hiện lâm sàng căn bản ở cơ tim (Hình 4).

Bệnh sinh ra do thiếu men alpha - 1 - 4 glucosidase; lysosom của tế bào không hoạt động. Trẻ em ít khi sống tới 1 năm.

\* *Cao đường huyết*: Có thể gặp trong cường tuyến yên, cường tuyến giáp, cường thượng thận túy... nhưng không có tổn thương đặc hiệu. Có thể có tác động thứ phát trên tế bào beta của đảo Langerhans, gây thoái hóa nước.



Hình 4. Bệnh glycogen toàn thân.

### b) Giảm đường

\* *Giảm đường huyết bất thường*: có thể gặp khi tiêm insulin quá nhiều, không tương ứng với số lượng đường đưa vào cơ thể ở người có bệnh đái tháo đường

\* *U đảo Langerhans*: do tế bào beta chế ra nhiều insulin, là một u hiếm, khi lành tính khi ác tính, kích thước khoảng 1 cm đường kính. U lành tính ranh giới rõ, dễ bóc tách. U ác tính có tính chất xâm lấn.

Về mặt vi thể, tế bào u ác tính hay không cũng khó phân biệt với tế bào đảo bình thường. Nhưng trong ung thư thường có di căn. Người ta có thể gặp một u lớn 1-2 cm, nhưng cũng có thể gặp những đảo Langerhans khổng lồ, chứng minh một tình trạng cường đảo (hyperinsulisme) nhiều khi khó chẩn đoán về mặt lâm sàng. Bệnh nhân có thể có những cơn nhẹ giảm đường huyết, gây mệt mỏi, li bì, một đôi khi co giật, và khi dùng đường sẽ làm tiêu tan ngay. Bệnh nhân, ngoài những cơn hạ đường huyết, gần như bình thường. Nhưng nếu cơn nặng có thể gây những triệu chứng thần kinh trung ương: mệt mỏi, lú lẫn, co giật, hôn mê, tử vong...

Cho đến năm 1955, người ta chỉ biết có u đảo kiểu tế bào beta. Nhưng một số u không có triệu chứng lâm sàng của một hạ đường huyết (20 - 30%). Năm đó, hội chứng Zollinger - Ellison được mô tả với ba đặc điểm:

- U đảo Langerhans, không do tế bào beta mà do tế bào alpha.
- Loét tiêu ở đường tiêu hóa, thường gặp ở tá tràng, có nhiều và hay tái phát.
- Tăng chế và tăng acid dạ dày.

Bệnh gây ỉa chảy kéo dài nhiều năm, mất nước, mất kali và mất natri.

\* *Giảm đường huyết có thể gặp thất thường trong một bệnh nhiễm khuẩn, nhiễm độc, thiếu ăn, suy tuyến yên, tuyến giáp, thượng thận túy và vỏ, v.v...*

#### 3.2.2. Rối loạn chuyển hóa đường địa phương

Ít quan trọng hơn rối loạn chuyển hóa đường toàn diện rất nhiều. Người ta có thể gặp một số phối hợp với chuyển hóa đường địa phương như:

- Tăng: mô bào thai hay mô non giống như mô bào thai, các mô phát triển nhanh, thường chứa nhiều glycogen hơn mô trưởng thành.

Nhiều ổ viêm, mô hoại tử, áp xe não... thường có xâm nhập nhiều bạch cầu đa nhân chứa đường có lẽ do tế bào hoại tử giải phóng.

- Giảm: những mô thiếu oxy thường có một tỷ lệ glycogen thấp, có lẽ không được cung cấp đầy đủ. Nhưng một đôi khi có thể tăng (cơ tim) có thể vì mất khả năng phân giải glycogen để sử dụng.

Các bướu nói chung chứa nhiều glycogen vì sinh sản mạnh. Nhưng trái lại, ở một số bướu như ung thư cổ tử cung, số lượng đường giảm, có lẽ vì sử dụng

quá nhiều. Đặc điểm này được sử dụng để phát hiện ung thư sớm định vị trí sinh thiết, gọi là phản ứng Schiller: phết dung dịch iod (lugol) vào chỗ nghi ngờ. Bình thường niêm mạc cổ tử cung chứa glycogen sinh màu nâu gụ, nếu là một mô ung thư sẽ không có phản ứng. Làm sinh thiết vào chỗ đó có khả năng phát hiện được bệnh.

### 3.3. Mucopolysacarid (MPS)

#### 3.3.1. MPS của mô liên kết

Mucopolysacarid không phải là đường mà là những phức hợp protein và đường. Cùng với glycoprotein, đó là thành phần cơ bản của chất mầm liên kết. Nhưng mucopolysacarid không gắn chặt với protein như glycoprotein.

Mucopolysacarid có hai nhóm:

a) Nhóm chứa hyaluronic acid:

- Chondroitin sulfat A, B, C.
- Chondroitin
- Keratosulfat
- Heparin sulfat.

b) Nhóm trung tính là glycoprotein :

- Hòa tan.
- Không hòa tan.

*Chức năng của mucopolysacarid:* là chất mầm vô hình, ngoài tế bào, của mô liên kết, có chức năng bảo vệ cơ học cho các chủ mô (nhu mô).

MPS là một dịch keo gồm nhiều trùng hợp carbon hydrat và protein pha loãng trong nước, cho phép thực hiện những thay đổi cấu trúc liên tục, về mặt nước, muối, thực thể và tế bào di động.

MPS là thành phần chủ yếu của môi trường bên trong, chất đệm sinh động giữa máu và tế bào chủ mô; có sự trao đổi liên tục qua một màng đáy; nó là một cấu trúc sinh ra do sự đóng đặc của chất mầm liên kết ở chỗ ranh giới tế bào chủ mô.

Glycoprotein của chất mầm liên kết có liên hệ mật thiết với protein của máu, mà người ta biết, ngoài albumin không có đường, còn tất cả các globulin đều là những phức hợp glycoprotein.

#### 3.3.2. Mucopolysacarid của liên bào

Chất nhầy chế ra do nhiều tế bào tuyến là một phức hợp mucopolysacarid và protein, trọng lượng phân tử cao. Thành phần chủ yếu của chất nhầy là mucin, một glycoprotein. Chất nhầy chế ra dưới thể các hạt nhầy ở một số bào quan, rồi di chuyển đến các thể Golgi, để thuần thực rồi tiết ra ngoài.

Mucin không nhuộm với H.E. nên tế bào chứa nhầy không ăn màu, bào tương sáng. Nhưng nhuộm với P.A.S. màu do tươi, như á muxin.

Mucin vừa chế ra do các liên bào của các tuyến và niêm mạc nhầy, vừa do mô liên kết và cấu trúc hoá học tương đối giống nhau.

### 3.3.3. Rối loạn chuyển hóa của MPS

(Xem rối loạn chuyển hóa của protein, thoái hóa nhầy).

Rối loạn chuyển hóa MPS của mô liên bào và mô liên kết:

*Bệnh nhầy nhót (mucoviscidose):* chủ yếu chất nhầy chế ra do liên bào tuyến nhầy nhưng tiết ra ngoài tế bào rồi vào trong mô liên kết. Có lẽ mọi tuyến đều có thể bị tổn thương kể cả tuyến mồ hôi.

Bệnh gây tăng tính sánh của chất nhầy làm cho ống tiết bị lắp và giãn các ống tiết cũng như túi chế thành các nang to nhỏ thất thường; tổn thương gặp chủ yếu ở tụy, phổi, gan, nhiều tuyến ngoại tiết...

Ở tụy, tổn thương được phát hiện trước tiên, nên trước kia gọi là bệnh viêm tụy xơ túi. Tuyến biến dạng ít hay nhiều, mặt ngoài gồ ghề do những ống tiết giãn từng chỗ thành nang, lòng chứa một chất nhầy sánh, đặc như thạch. Túi tụy cũng giãn và chứa chất nhầy đặc. Mô xơ xung quanh các nang phản ứng, quá sản sinh ra những dải xơ vây quanh từng nang hay nhóm nang nhỏ, trong khi từng chỗ, các túi tụy cũng như ống tiết teo đét thoái hoá, thay thế bằng mô xơ.

Ở phổi, các phế quản cũng giãn thành nang, chứa đầy chất nhầy đặc. Nhiễm khuẩn do tụ cầu rất phổ biến và là một nguyên nhân chủ yếu gây tử vong do viêm phế quản, hoặc viêm phổi, viêm phế quản-phổi.

Gan cũng có những tổn thương giãn và quá sản ống mật, chứa một dịch xanh màu mật. Ở những bệnh nhân nhỏ tuổi có thể phản ứng xơ từng chỗ. Sau này, nếu bệnh kéo dài nhiều năm, có thể sinh một bệnh xơ gan mật thật sự, toàn diện.

Ruột, nhất là ruột non, trong một số trường hợp bị lắp, gây một tắc ruột phân xu, có khi làm thủng ruột ngay trong bụng mẹ, gây một viêm phúc mạc phân xu vô khuẩn. Khám nghiệm tử thi: ruột giãn, chứa chất nhầy đặc cũng như các tuyến thường giãn thành nang. Tắc ruột do chất nhầy chế ra ở ruột đặc, sánh, vì thiếu men làm lỏng, nhưng một phần cũng do thiếu dịch tụy, không tiêu hóa được các mucoprotein.

Một đôi khi tuyến nước bọt, tuyến nhầy cổ tử cung, tuyến tiền liệt cũng có những tổn thương tương tự: ống tiết lắp, giãn thành túi và phản ứng xơ.

Cơ chế của bệnh nhầy nhót: Các triệu chứng của bệnh tuy gấp ở nhiều cơ quan, nhưng đều có một nguyên nhân duy nhất là thiếu một men làm lỏng chất nhầy của các ống tiết của tuyến ngoại, gây tắc và nhiễm khuẩn, với những triệu

chứng: thiếu men tụy, tắc ruột, nhiễm khuẩn phổi, tăng nồng độ điện giải trong mồ hôi. Đây là một bệnh gia đình di truyền, tự nhiễm sắc thể lặn, khởi thuỷ gọi không đúng là viêm tụy xơ túi. Một bệnh coi như phổ biến nhất ở người da trắng (1/1700 lần đẻ).

*Một bệnh mucopolysacarid khác*, gọi là bệnh Hurler, hay hội chứng Hurler, đa loạn dưỡng Hurler (gargoylisme). Gặp ở trẻ mới đẻ với những triệu chứng dị dạng xương, chậm phát triển tinh thần, gan lách to, đục giác mạc, mặt xấu xí. Tử vong thường đến trong mười năm đầu, ít khi chậm hơn. Lý do là vì chất mầm gian bào là mucopolysacarid, giống như chondroitin sulfat acid chuyển hóa không bình thường, lắng đọng trong trung mô, làm rối loạn mô liên kết, mô liên vông, sụn, xương, cả van tim. Chất MPS vừa gặp trong tế bào và trong mô gian bào.

#### 4. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CALCI

Calci là một chất vô cơ, tưởng như ít hoạt động, nhưng thực chất có một chuyển hóa rất mạnh, tuy có ít trong máu nhưng có một vai trò rất lớn.

99% calci của cơ thể gặp ở xương và răng.

Rối loạn chuyển hóa calci có thể toàn diện (tác động hormon) hoặc địa phương (hoại tử mô).

##### 4.1. Chuyển hóa calci

Bình thường trong máu chỉ còn có một tỷ lệ nhỏ calci 0,10%; tỷ này được giữ cân bằng do nhiều yếu tố: calci của thức ăn, vitamin D, hấp thu calci ở ruột, tiết chất P và calci ở thận, nội tiết của tuyến giáp và cận giáp.

Vai trò nội tiết có hai mặt:

4.1.1. Parathormon hay hormon tuyến cận giáp lấy calci ở xương ra do trung gian của hủy cốt bảo, có lẽ bằng cách kích thích sự hình thành và hoạt động của những tế bào này ở tủy xương và làm tăng calci huyết.

Nếu suy tuyến cận giáp sẽ có giảm calci huyết, gây rối loạn thần kinh cơ (tetani). Hoạt động của tuyến cận giáp phụ thuộc vào tỷ lệ calci huyết (tự điều chỉnh).

Tiêu xương do tác động của hủy cốt bảo giải phóng calci vào trong máu.

4.1.2. Làm giảm calci máu chủ yếu là calcitonin, một hormon chế ra do các tế bào cận nang (parafolliculaire), sinh ra từ "thể cận mang" (corps ultimobranchia) còn gọi là thyrocalcitonin. Tuy nguồn gốc ở tuyến giáp, nhưng những tế bào chế ra calcitonin khác hẳn tế bào của tuyến giáp chính thức.

Tác động của calcitonin rất nhanh, chỉ trong vài phút nó làm cho tỷ lệ calci huyết giảm bằng cách ức chế việc thả calci từ xương ra (chống

parathormon và hủy cốt bào). Khi calci huyết hơi tăng đã làm cho calcitonin được chế ra. Thiếu nó, xương sẽ mất vôi mà sinh ra rõ xương.

Vitamin D làm tăng hấp thụ calci ở tá tràng và làm cho calci dễ lảng đọng ở xương (?) hay cản trở sự tiêu xương.

Ở xương, calci lảng đọng dưới thể hydroxyapatit. Hình như calci gấp dưới một thể giống như fluorapatit:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Fe}_2$ . Ngoài hydroxyapatit, phosphat tricalcic đã hydrat hóa và carbonat apatit đều tinh thể hóa như nhau. Trong ba chất tương đương có hydroxyapatit  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  là thành phần chính của xương.

Ở ngoài xương, trong trường hợp bệnh lý, các muối calci tăng ở máu, xâm nhập vào chất mầm liên kết, có khả năng calci hóa.

Trong các calci hóa bệnh lý, người ta thường gặp những hiện tượng sau đây:

- Mô ít sinh lực hay mô hoại tử dễ calci hóa hơn mô bình thường.
- Trao đổi ion calci giữa mô và môi trường: có thể nhanh (vài ngày) hay chậm (hàng năm).
  - Ngoài ion calei và phospho, còn có vai trò của các ion khác như Pb, Mg, Si... lảng đọng dưới thể phosphat, carbonat, oxalat...
  - Khi calci lảng đọng, có thể trở thành một dị vật và gây một phản ứng viêm hạt với tế bào khổng lồ
  - Calci hóa có thể là một hiện tượng xương hóa, nếu sinh một mô có trật tự giống như xương, với các bê xương, là xương, tờ xương và tuy xương.

## 4.2. Biểu hiện của rối loạn chuyển hóa calci toàn thân

### Cường tuyến cận giáp

#### 4.2.1. Nguyên nhân

- Tiên phát: bướu tuyến lành cận giáp, quá sản lan tỏa cận giáp, ung thư chế tiết của cận giáp.
- Thứ phát: quá sản cận giáp sau các rối loạn chuyển hóa, nhất là sau suy thận, để mất calci qua nước tiểu.

#### 4.2.2. Giải phẫu bệnh

Tiêu xương kiểu nang, do cường năng của hủy cốt bào.

Calci hóa phủ tạng, đặc biệt phổi, thận, cơ tim, niêm mạc dạ dày.

#### 4.2.3. Cơ chế

Cường cận giáp thứ phát sau viêm thận: suy thận gây rối loạn tiết phosphat, làm tăng phosphat huyết và tình trạng kiềm. Người ta biết  $\text{Ca} \times \text{P} =$  hằng định trong máu, nên có giảm calci huyết, tăng calci niệu và kích thích

tuyến cận giáp. nó không nhất thiết quá sản và to ra khi có cường nǎng, kích thích hoạt động của hủy cốt bào. Mặt khác, bản thân tình trạng kiềm cũng làm cho xương mất vôi.

#### **4.3. Tăng vitamin D**

Cho trẻ em vitamin D sẽ phòng được còi xương.

Nhưng nếu cho nhiều sẽ có tác hại lớn, và lại cảm ứng cá thể là một điều cần được chú ý.

Cho con vật thí nghiệm (chuột) vitamin D (hay ergosterol sấy tia) liều cao sẽ làm tăng calci huyết và calci hóa mạch, nhất là ở tim. Cơ có thể hoại tử do rối loạn phân phôi calci ở môi trường trong và ngoài tế bào; giống như trong cường cận giáp.

Thận tổn thương (thực nghiệm) do vôi hóa, xơ hóa động mạch và cầu thận, đưa đến suy thận.

Cường vitamin D ở người không chỉ gặp ở trẻ em. Dùng vitamin D lâu ở người lớn có thể gây calci hoá cơ tim, thành phế nang, niêm mạc dạ dày, thận huyết quản (lớp chun)... và cường nǎng của huỷ cốt bào.

Nơi có vôi hóa thường là nơi sinh ra acid: thận, niêm mạc dạ dày, thành hốc phổi, v.v...

Ở mô chết thường có lắng đọng phôi hợp calci và sắt (ở bã đậu ở phổi, ố nhồi máu cơ tim...) và có thể gây phản ứng tế bào khổng lồ. Đó là những nốt sắt-calci.

#### **4.4. Tăng calci huyết và tình trạng kiềm**

Cho bicarbonat gây tình trạng kiềm, kèm nhiễm calci thận, ở chỗ ống lượn hút nước (quai Henlé, ống lượn xa, ống góp, v.v...).

Ở người loét dạ dày, dùng nhiều thuốc kiềm có thể dẫn đến một bệnh cảnh tương tự, nhất là khi ăn nhiều sữa. Suy thận là một biến chứng nguy hiểm.

#### **4.5. Rối loạn chuyển hóa calci địa phương**

Calci có thể lắng đọng trong mô kẽ hay trong tế bào thoái hóa ở khắp mọi nơi, hay do một nguyên nhân địa phương gây hoại tử mô, hoặc do một calci huyết cao, tạo điều kiện cho calci lắng đọng.

Một số phủ tạng dễ có calci lắng đọng là thận, khi calci huyết cao kèm theo calci niệu cũng cao, vì độ lọc và cô đặc của nước tiểu chứa calci ở những ống lượn tăng.

Ở huyết quản người già, xơ mỡ, tổn thương mô chun... thường có calci huyết cao, nên dễ làm cho calci lắng đọng.

#### *4.5.1. Thực nghiệm*

Ở chuột dùng dihydrotachysterol, một chất giống như vitamin D, vitamin D2, D3, hormon cận giáp, muối natri của acetylsulfathiazol (chất sau này gây tổn thương ở thận rồi thứ phát ở cận giáp) có thể gây những calci hóa địa phương khi kèm có tổn thương tại chỗ, nó sinh ra một mô "mầm" dễ calci hóa. nói một cách khác, mô hoại tử đã "làm gắn" hay "cảm ứng" những ổ dễ calci hóa. Seleye gọi hiện tượng này là vôi ứng giống như dị ứng, nhưng thật ra đó là những hiện tượng khác nhau.

Seleye có thể tiêm dihydrotachysterol cho chuột để gây calci hóa các phủ tạng theo ý muốn ở những mô đã cảm ứng, calci hóa lách và gan sau khi tiêm lòng đỏ trứng vào mạch máu, da sau chấn thương tại chỗ hay tiêm tĩnh mạch lòng trắng trứng, v.v...

Cơ chế không rõ, nhưng bao giờ calci cũng cao ở huyết và ở mô tại chỗ

Trong bệnh học người, ngoài calci huyết cao, các phủ tạng dễ vôi hóa là phủ tạng chẽ và mao acid (dạ dày, phổi, thận), hoặc thoái hóa hoại tử nhiều hay ít. Calci thường lắng đọng quanh các sợi keo.

#### *4.5.2. Calci hóa trong tế bào*

Calci có thể gặp trong tế bào sống hoặc chết. Các mitochondri có khả năng tích lũy nhiều calci (gan, tim, thận, v.v...).

Trong thận, calci có thể chui vào những hốc giống như lysosom.

#### *4.5.3. Calci hóa thận*

Khi calci huyết cao và có tổn thương địa phương, calci có thể lắng đọng ở cầu thận hay ống thận và đưa đến suy thận.

Calci hóa di căn, sinh ra do vôi được động viên từ xương (cường cận giáp, hủy xương, cường vitamin D, viêm thận gây cường giáp thứ phát, v.v...) và lắng đọng ở các mô khác (thận, phổi...).

Calci hóa do tổn thương địa phương, "cảm ứng" mô đối với calci như viêm, thiếu oxy thận...

Sublimé gây tổn thương ở ống thận và lắng đọng calci ở đây. Cường cận giáp thường gây lắng calci ở khu túy.

Ung thư di căn đến xương (ung thư tiền liệt) làm tăng calci huyết do phá huỷ trực tiếp và cũng do kích thích các hủy cốt bào. Sẽ có tăng calci niệu, gây tổn thương cầu thận lẫn ống thận, calci lắng đọng ở tế bào và ở màng đáy.

Kính hiển vi điện tử cho phép theo dõi những lắng calci ở thận chuột bằng cách cho nhiều vitamin D, nó làm tăng hấp thụ calci ở ruột, tăng hoạt động của hủy cốt bào, tăng tái hấp thu phosphat ở thận, và gây lắng calci trong tế bào và trong mô kẽ ngoài tế bào.

Calci gấp dưới thể những hạt đặc ( $3\text{ \AA}$ ) trước hết ở ống lượn gần có một màng đơn, có lẽ do ẩm tượng. Ngày thứ 8 có thể gấp các tinh thể dài  $1.000\text{ \AA}$ , ngang  $50\text{ \AA}$ .

Calci cũng lắng đọng ngoài tế bào, theo chiều dọc của màng đáy. Bên cạnh các hạt calci, thường có ít nhiều mucopolysacarid, P.A. S (dương tính). Có thể không có tổn thương tế bào. Calci được vận chuyển qua các tế bào của ống lượn.

#### *4.5.4. Calci huyết quản*

Các mảng xơ mỡ thông thường calci hóa, đó cũng là calci hóa của mô hoại tử, không liên quan gì đến chuyển hóa calci.

Ở người già, calci hay lắng đọng ở thành mạch như động mạch tử cung và động mạch buồng trứng sau tắt kinh. Những calci hóa này chủ yếu gặp ở lớp áo giữa và ở những động mạch ngoại vị, gọi là calci hóa kiêu Monckeberg.

Những yếu tố gây calci hóa kiêu này, ngoài tuổi già, còn có tác động của mô chun và có thể của sắt.

Calci hóa Monckeberg tuy hay gặp ở người già, nhưng một đôi khi hiếm có thể gặp ở người trẻ, trong một số trường hợp bệnh suy giáp bẩm sinh (ở trẻ sơ sinh) có kèm theo suy thận và cường cận giáp thứ phát.

Có người cho rằng tổn thương của mô chun là nguyên nhân khởi phát, làm cho calci lắng đọng, có khi kèm theo phản ứng viêm hạt, với tế bào khổng lồ, bên cạnh calci có thể kèm Fe. Như vậy calci hóa Monckeberg không bắt buộc chỉ gặp ở người già.

Kính hiển vi điện tử cho thấy các tinh thể apatit (Ca) lắng đọng ở động mạch người, trên hay cạnh những sợi chun, nhất là khi có tổn thương thoái hóa và gãy đứt, giống như trong xương hóa, lắng đọng trên chất căn bản (chất mầm) hay mô keo. Cùng với apatit thường kèm có protein và mucopolysacarid (MPS) lắng đọng.

Vai trò của Fe có lẽ làm cho ăn màu.

#### *4.5.5. Calci hóa cơ tim*

Còi xương thận ở trẻ em, kèm có cường cận giáp thứ phát, hay gây vôi hóa lạc chỗ, nhất là ở cơ tim.

Calci lắng đọng ở các nơi có thoái hoá hoặc hoại tử: hiện tượng nào tiên phát, calci hóa hay hoại tử, người ta chưa rõ.

Qua kính hiển vi điện tử, người ta thấy calci lắng đọng trong những mitochondri của dây cơ tim cũng như của tế bào thận, và lan rộng theo hình bia bǎn. Có lẽ tổn thương thoái hóa đến sau (?).

#### *4.5.6. Calci hóa phổi*

Calci lắng đọng ở phổi do hai yếu tố:

- Về mặt chuyển hóa, đó là cơ quan loại thải  $\text{CO}_2$  giảm acid mô nên dễ để calci lắng đọng.

- Có những chất bất thường lắng đọng ở thành phế nang và calci hóa thứ phát, như các mô chết (hạt protein, sỏi phổi, bã đậu lao, phổi tim).

Ở phổi người, hai thể calci hóa nói trên có thể gặp.

#### *4.5.7. Các calci hóa khác*

Mọi mô đều có thể calci hóa, khi gặp hai hoàn cảnh:

- Mô hoại tử.

- Nhiễm sắt ở lưới dây hổ, dây chun.

Ví dụ có nhiều hạt Gandy gamma ở lách sinh ra do hoại tử mô ở thành mạch, ở bạch mạch (theo một số tác giả); nhiễm calci và có thể nhiễm sắt.

Calci hóa các hạt Hassal của tuyến ức.

Calci hóa cầu sừng trong ung thư liên bào vôi hóa kiểu Malherbe.

Gut calci.

Thai đá: calci hóa hay tượng hóa các bào thai chết trong tử cung.

#### *4.5.8. Xương hóa*

Khi calci hóa theo một trật tự nhất định, sinh ra những bè xương, cả tuy xương, lúc đó người ta gọi là xương hoá. Xương hoá chỉ thực hiện, như người ta dễ hiểu, ở mô liên kết khi có một mô keo xếp thành lớp, vây quanh có một môi trường nhiều calci, như trong ổ lao, mảnh xơ vữa, một khối u, ổ gãy xương, v.v...

#### *4.5.9. Bệnh oxalat*

Bệnh oxalat là bệnh sinh ra khi calci lắng đọng dưới thể oxalat calci lưỡng chiết quang, ít hòa tan, không nhuộm màu, khuếch tán X quang, v.v...

Oxalat gặp khá nhiều trong một số thức ăn, và có thể gây nên sỏi oxalat khi đưa nhiều vào cơ thể.

Oxalat hay acid oxalic là những chất chuyển hóa bình thường sinh ra do phân giải của glycin.

a) Bệnh oxalat tiên phát: bệnh toàn diện do rối loạn chuyển hóa và di truyền (gia đình) gây tích lũy các tinh thể oxalat calci trong nhiều mô, nhưng nguy hiểm nhất là ở thận, vì sớm muộn sẽ gây xơ hóa và suy thận.

Đây là một bệnh sỏi thận bẩm sinh, do oxalat, kèm có calci hóa thận.

Ở những bệnh nhân này có biến chuyển không đầy đủ của gly-oxalat thành glycin, do thiếu một transaminase cần thiết; gly-oxalat thừa sẽ biến thành oxalat. Bệnh di truyền kiểu tự nhiễm sắc thể (autosome) lặn.

Một dấu hiệu đầu tiên của bệnh là sỏi thận. Có lắng đọng oxalat calci ở màng dầy các cầu thận và trong tế bào ống thận.

b) Bệnh oxalat thứ phát: thực nghiệm có thể gây sỏi oxalat bằng một chế độ ăn nhiều oxalat.

Tinh thể oxalat calci gặp trong tế bào ống thận, có thể gặp trong cơ xương và cơ tim, trong nhân tế bào gan, trong chất keo giáp. Trong keo giáp, trên 100 trường hợp, Dustin gặp tinh thể oxalat trong 53, thường ở người nhiều tuổi. Quanh các tinh thể, có thể gặp phản ứng viêm.

Cơ chế không rõ: hay gặp oxalat trong tăng urê huyết.

## 5. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA SẮC TỐ

Sắc tố làm cho đời sống có "màu sắc" kể cả nghĩa đen và nghĩa bóng, kể cả động vật và thực vật.

Chất diệp lục (chlorophylle) ở thực vật và huyết cầu tố (hemoglobin:Hb) ở động vật có vai trò vô cùng quan trọng trong vận chuyển năng lượng của ánh sáng cũng như của oxy.

Ở người, các sắc tố phân chia thành:

- Nội tại: Hb và các thuộc chất, có sắt và không có sắt. Sắc tố không liên quan đến Hb: lipocrom và melanin.
- Ngoại lai: vào cơ thể do đường hô hấp, tiêu hóa, da.

### 5.1. Huyết cầu tố và các thuộc chất

#### 5.1.1. Huyết cầu tố

Hb thuộc nhóm các chromoprotein, nó gồm:

- Một protein là globin, không màu.
- Và một hem có màu là hematin (protoporphyrin), thuộc nhóm porphyrin (không phải protein và có Fe lẫn với porphyrin).

Nếu chất kim khí không phải là Fe, mà là Mg, sẽ sinh ra clorophin.

Khi phá vỡ phân tử hemoglobin, trong hoàn cảnh thông thường sẽ sinh ra hai thành phần:

- Hematoidin, không có sắt (tương ứng với hemato-porphyrin, khi giả tạo, người ta tác dụng bằng một acid mạnh).
- Hemosiderin chứa sắt và cho phản ứng của sắt trong khi Hb không cho phản ứng sắt vì Fe gắn với globin.

Hematoidin, không có sắt, sinh ra bilirubin, và tiết ra theo mật. Hemosiderin chứa sắt, được giữ lại trong cơ thể và sử dụng lại để chế ra Hb và hồng cầu mới.

### **5.1.2. Hematoidin**

Là những hạt vô hình hay tinh thể hình trám, màu xám vàng, gặp ở mọi ổ chảy máu, ở ngoài tế bào hay trong đại thực bào (như tế bào tim trong hốc phổi).

Hematoidin về mặt hóa học giống như bilirubin. Có thể tích lũy trong máu và gây vàng da tan huyết, thể hòa tan gặp ở những tổn thương nhỏ, thể đặc gặp ở những chảy máu lớn, không hấp thu hết bởi các mô.

### **5.1.3. Hemosiderin**

Sắt được hút ở tá tràng, qua niêm mạc dưới thể ferre nhưng được tích lũy dưới thể feric và feritin. Khi feritin tích lũy ở niêm mạc ruột đã đầy đủ, sắt sẽ không thể qua tế bào niêm mạc được nữa cho đến khi sắt thừa được vận chuyển đến nơi dự trữ.

Bệnh nhiễm hemosiderin: hemosiderin chủ yếu ở trong tế bào trong khi hematoidin chủ yếu ở ngoài tế bào.

Nó sinh ra khi chảy máu (khu trú) hoặc tan huyết (tổn thương).

Hệ liên vông nội mô có liên quan mật thiết với nhiễm hemosiderin.

Tế bào ăn sắc tố ở các ổ chảy máu là các tế bào liên vông.

Tan huyết sinh ra thường do hoạt động quá mức của các tế bào liên vông. Có thể do nọc độc (venin).

Tan huyết đủ mọi nguyên nhân đều có thể dẫn đến nhiễm hemosiderin và bao giờ cũng làm tăng bilirubin huyết.

Bệnh nhiễm hemochrom:

a) Nguyên phát: còn gọi là đái tháo đường da đồng, là một sai lạc chuyển hóa bẩm sinh chất sắt.

Sắt được hút ở ruột quá mức và tích lũy, phân giải và làm thoái hóa các phủ tạng. Bệnh biểu hiện bằng đái tháo đường, xám da, teo tinh hoàn, v.v...

b) Thứ phát: đến sau truyền máu, tan huyết, dùng nhiều sắt...

c) Giải phẫu bệnh: bình thường sắt gặp trong cơ thể 2,5g, khi có bệnh nhiễm sắc tố, sắt có thể tăng đến 30-40g chỉ ở gan.

- Tế bào gan thoái hóa, hoại tử, rồi gan xơ, hạt nhả kiểu Laennec.

- Sắt cũng lắng đọng ở tụy và phá hủy tuyến nội cũng như tuyến ngoại, ở thận, thượng thận, lách, cơ, hạch...

- Sắc tố của gan vừa là hemosiderin vừa là hemofuscin thường hay gặp cùng với melanin, nhất là ở da (màu xám).

### **5.1.4. Bilirubin**

Sinh ra từ hemoglobin khi bị phá hủy, ở các tế bào liên vông nội mô, nhất là ở tụy xương và lách, dưới da. Là biliverdin trước khi trở thành bilirubin.

Hematoidin với bilirubin có lẽ chỉ là một, vì cùng màu xám, gặp ở các ống chày máu, và chủ yếu ngoài tế bào.

Vàng da: sinh ra do có quá nhiều bilirubin, hoặc bilirubin không sinh ra nhiều nhưng không được loại bỏ đầy đủ.

Bilirubin cộng với muối mật sinh ra mật.

- Muối mật chỉ tổng hợp ở gan.

- Ở đại tràng, bilirubin do tác động của vi khuẩn biến thành stercobilinogen không màu của phân, mà một phần lớn được tiết ra ngoài nhưng một phần được tái hấp thu vào tuần hoàn cửa, trở lại gan, lại được tiết ra theo mật, nhưng có một phần rất nhỏ tiết theo nước tiểu. Nếu gan suy, urobilinogen không được chuyển hóa hết, mà tiết nhiều ra nước tiểu.

Bilirubin ở xoang gan, khác với bilirubin ở ống mật.

Bilirubin qua gan cộng với acid glucuronic (ở ống mật) cho phản ứng Van den Bergh trực tiếp. Bilirubin của huyết tương cần phải thêm alcol mới cho phản ứng gián tiếp. Khi phôi hợp với acid glucuronic, bilirubin dễ hòa tan nên lọc qua thận, còn khi chưa phôi hợp ít hòa tan, nên không lọc qua thận mà ở lại trong máu, gây vàng da (vàng da trước gan không dài mật).

## 5.2. Hắc tố (Melanin)

Sắc tố nâu, xám hay đen, gặp ở da, lông, tóc, mạch mạc tế bào thần kinh trung ương.

Biểu hiện bằng những hạt màu xám hay đen.

Sinh ra từ acid amin tyrosin, do tác động của men tyrosinase, là một phức hợp protein đồng.

DOPA (dihydroxylalanin) là một acid amin phản ứng với tyrosinase để sinh ra melanin.

Tế bào sinh ra sắc tố nằm ở lớp tế bào mầm của da, hình sao, nhiều đuôi. Có thể chứa hay không chứa những hạt sắc tố, và gọi là tạo hắc tố bào (DOPA+).

Một đại thực bào ăn hắc tố gọi là tàng hắc tố bào (DOPA-).

Loại bỏ ion Cu và tác động bằng acid ascorbic sẽ ức chế tyrosinase.

Thiouraxin lấy Cu đi, nên làm mất màu đen của melanin. Nhóm sulphydryl cũng có tác dụng tương tự.

Tia cực tím kích thích tyrosinase có lẽ làm giảm nồng độ nhóm sulphydryl, nên làm cho melanin được tạo ra nhiều trong các tạo hắc tố bào.

Nhiệt độ, có lẽ cũng có một tác dụng kích thích.

Hắc tố bào là một đơn vị của lớp đáy biểu bì sinh ra hắc tố.

Tổng hợp hắc tố do các tạo hắc tố thực hiện, và bắt đầu bằng sự hình

thành một “tiền thể hắc tố”, một bào quan protid cuộn tròn như một chiếc thảm. Trên chất protid này, hắc tố lắng đọng dần để sinh ra một thể hắc tố (mélanosome), một hạt bầu dục (200-400μm) nó từ từ tiến về phía ngoại vi của hắc tố bào.

Sau khi được tổng hợp, các thể hắc tố được chuyển sang các tế bào biểu bì hay tế bào sừng lân cận, do một quá trình trao đổi chủ động qua những đuôi gai, giữa hắc tố và tế bào sừng, hai loại tế bào này sinh ra một đơn vị sinh lý chức năng gọi là đơn vị hắc tố hóa của biểu bì.

Khi hắc tố bào sinh ra u (nốt ruồi hay nevus), người ta gọi đó là tế bào nốt ruồi, phân biệt với hắc tố bào bằng những đặc điểm sau đây:

- Không có đuôi gai (dendrite)
- Có hướng tập hợp thành tổ (thèque), tương đối độc lập với tế bào sừng.

Tế bào nốt ruồi khi tổng hợp thì chưa thể hắc tố. Một số khác không tổng hợp, không có thể hắc tố.

- Liên quan giữa hắc tố bào và tế bào nốt ruồi; có lẽ cả hai đều phát sinh từ lá thai ngoài (ngoại bì thần kinh). Nhưng liên quan với nhau thế nào chưa rõ.

#### 5.2.1. Melanin

Ở người, melanin có rất ít ở da. Ngay ở người da đen toàn bộ da không chứa quá 1g hắc tố.

Trong u hắc tố ác tính, riêng ở gan có 300g, nghĩa là khả năng tổng hợp sắc tố tăng lên rất nhiều.

Ở ếch, tuyến yên chế ra một MSH (melanocyte stimulating hormone).

Ở người, có lẽ cũng như vậy. Trong bệnh Addison có tăng melanin do tuyến thượng thận bị phá hủy (do lao, viêm, v.v...) không trung hòa được tác động của MSH.

Hormon steroid (oestrogène) cũng làm tăng tổng hợp sắc tố.

Biểu hiện của rối loạn chuyển hóa melanin có thể:

Tăng ; u hắc tố, bệnh Addison, có lẽ cả bệnh vàng đất.

Giảm: bạch tạng, bệnh bạch bì (leucodermie).

#### 5.2.2. Bệnh vàng đất

Bệnh rất hiếm, gây một màu đen bóng (đổ gạch) của mũi và tai. Nguyên nhân là một sai lạc chuyển hóa bẩm sinh gây một rối loạn tạo sinh men, trong chuyển hóa trung gian của tyrosin.

Sắc tố là melanin hay một chất gần giống như melanin.

Gần như bao giờ cũng có ancapton niệu, nhưng đây chỉ là một biểu hiện của bệnh vàng đất di truyền.

Sụn màu đen, có khi cả mô liên kết, cung mạc, cơ và liên bào cũng màu đen.

Khi sụn nằm ngay dưới da (mũi, tai), màu đen bóng có thể biểu lộ qua da. Mô tử thi có thể gặp màu đen ở tuy thận và lưỡi mạch.

### 5.2.3. *U hắc tố của da*

Người ta thường phân biệt:

a) Lentigo (hạt đep): đó là một nốt ruồi thông thường, màu vàng xám hay đen mới để không có, xuất hiện dần ở trẻ em hay người lớn. Thường là những vết có màu ít lồi trên mặt da.

Về mô học, các mào gian nhú dày, to, hình dùi đục. Các hắc tố bào tăng số và trong tế bào chứa nhiều hắc tố, cắt nghĩa màu sẫm của u.

Một số tác giả coi lentigo như là các hắc tố bào của biểu bì ở vị trí nồng, không có tế bào nốt ruồi, nhưng trên thực tế vẫn thường có các tổ tế bào nốt ruồi.

b) Nơvi sắc tố (nevus pigmentaire): thành phần chủ yếu là các tế bào nốt ruồi nên một số tác giả gọi là u tế bào nốt ruồi (nevocytome), khả năng trở thành neovacuon có nhiều, bao giờ cũng lồi lên trên mặt da.

Đặc điểm giải phẫu bệnh cho phép chia các nơvi thành ba nhóm:

- Tổ hắc tố bào, ở chỗ nối biểu bì - trung bì. Hoạt tính ở khu giáp ranh này phải coi là một dấu hiệu tiến triển. Sau tuổi dậy thì rất dễ ung thư hóa.

- Tổ hắc tố bào ở giữa trung bì ít ác tính hóa hơn loại trên, thường chứa lẫn các sợi thần kinh.

- Tổ pha vừa ở chỗ nối, vừa ở trung bì: ác tính phụ thuộc vào hoạt tính khu nối.

c) Nơvi xanh: đây là những u phát triển từ các hắc tố bào của trung bì, nằm trong sâu, màu tím xanh. Vết chàm thuộc vào nhóm này, hay gặp ở khu cùng.

Quá sản của hắc tố bào nằm sâu trong trung bì, thường hình thoi, chứa nhiều hắc tố, có nhiều đuôi gai giống như melanocyt.

Một đôi khi tế bào ít hắc tố, ít đuôi, nhân tròn, gần giống như tế bào nốt ruồi.

Tiên lượng thường tốt. Vết chàm thường biến đi vào tuổi 4-7.

d) Bệnh hắc tố Dubreuilh: Thể trung gian giữa u lành và u ác tính. Thường coi như giai đoạn I, nồng của một u hắc tố ác tính.

Về giải phẫu bệnh:

- Có nhiều melanin trong tế bào hắc tố, tế vào sừng của biểu bì, và cả trong trung bì.

- Quá sản tế bào đa dạng gồm:

Hắc tố bào bất thường tập trung thành tố (thèque).

Các tế bào nằm chủ yếu trong các mào gian nhú, gồm khu ranh giới biểu bì - trung bì, ít khi phát triển về mặt biểu bì.

- Biểu bì có xâm nhập một số tế bào viêm loại lympho bào, tương bào quanh các ổ sắc tố.

### 5.3. Porphyrin

Porphyrin là một sắc tố tự nhiên, quan trọng, thường màu đỏ tía. Tuy biết đã lâu nhưng gần đây mới được chú ý vì liên quan đến một bệnh tạo sinh hiếm do chuyển hóa porphyrin bị rối loạn, sản xuất ra quá nhiều, tràn ngập cơ thể.

Porphyrin có thể tự do, hay sinh những phức hợp với các kim khí.

Khi kim khí là sắt thì sinh ra hem hay hematin của Hb (protoporphyrin).

Porphyrin sắt hợp hóa với protein để sinh ra cytocrom nghĩa là những súc tác hô hấp của các tế bào.

Clorophyl là một phức hợp porphyrin với Mg.

Porphobilinogen là tiền thân không màu của ba loại porphyrin gặp trong cơ thể: uroporphyrin, coproporphyrin và protoporphyrin (hematin, hem).

Bệnh ú porphyrin là bệnh sinh ra nhiều porphyrin được tiết qua nước tiểu, dưới thể uroporphyrin do một sai lạc chuyển hóa bẩm sinh và gồm ba thể: bẩm sinh, cấp, mạn; di truyền kiểu lặn trong bệnh bẩm sinh, kiểu trội trong bệnh cấp, kiểu trung gian trong bệnh da muộn.

Theo bệnh sinh học, người ta phân chia thành:

- Loại tạo huyết hay loại bẩm sinh.

- Loại gan vừa cấp vừa mạn.

*5.3.1. Bệnh porphyrin loại bẩm sinh :* loại hiếm hơn cả. Có rối loạn chuyển hóa porphobilinogen thành porphyrin I và III, ở tuy xương; bình thường loại III nhiều, loại I ít; khi có bệnh bẩm sinh, loại I chiếm ưu thế đối với loại III. Đó là điều vô ích, vì loại III mới được sử dụng để tạo ra hem - protein. Loại I thừa không phân giải thành sắc tố mật, và loại ra ngoài quá nhiều, hoặc lắng đọng trong mô gây tình trạng cảm ứng ánh sáng đặc thù của bệnh, do thải ra nhiều histamin.

Uroporphyrin I có trong hồng cầu cũng đưa đến cảm ứng ánh sáng và tan huyết từng đợt; cũng như sinh huỳnh quang với tia cực tím của các hồng cầu có nhân ở tuy xương.

Triệu chứng:

- Cảm ứng mạnh với ánh sáng do nhiều porphyrin lắng đọng trong môi mạc và tay, phồng, bóng, loét, cọt, tuy mức độ.

- Màu nước tiểu đỏ.
- Răng màu hồng với ánh sáng tự nhiên hay màu huỳnh quang với tia cực tím.

Tiền lượng: chết do nhiễm khuẩn, thiếu máu tan huyết.

#### *5.3.2. Bệnh porphyrin cấp từng đợt:* phổ biến, nặng, điển hình nhất.

Đến từng đợt.

Bệnh di truyền, trội.

Còn có thể có một bệnh porphyrin tiềm tàng, chỉ phát hiện được bằng porphobilinogen trong nước tiểu.

Cơn cấp xuất hiện lúc trẻ hay tuổi trung niên.

Không có cảm ứng ánh sáng, như trong thể bẩm sinh vì không có protoporphyrin tự do.

Triệu chứng : cơn đau bụng, rối loạn thần kinh, porphobilinogen trong nước tiểu (không màu, không huỳnh quang với tia cực tím khi mới đái, dương tính sau khi oxy hóa), trong đó còn có thể gặp: nhiều uroporphyrin và một lượng ít coproporphyrin I và III.

Tổn thương chủ yếu ở gan, chứa nhiều porphobilinogen, ít hơn ở thận và máu, có lẽ do không chuyển porphobilinogen thành porphyrin nên tích luỹ quá nhiều porphobilinogen ở gan.

Trường hợp này bệnh gặp ở gan trong khi bệnh loại tạo huyết bẩm sinh ở tủy xương.

*5.3.3. Bệnh porphyrin da muộn:* bệnh mạn, cũng là một thể gan, Kark gọi là thể da gan, vì thường kèm có xơ gan thực sự.

Đặc điểm là : phản ứng ánh sáng đến muộn, trong giai đoạn 30 - 50 tuổi.

Tổn thương da giống như trong thể bẩm sinh: mũi teo cụt, không có đau bụng, không có tổn thương thần kinh. Nhiều porphyrin ở gan, không có ở tủy xương.

Porphyrin có nhiều nhưng loại thải qua phân, không qua nước tiểu, trừ những giai đoạn cấp. Như vậy nước tiểu đỏ hoặc không.

#### **5.4. Lipocrom (chỉ tố)**

Hạt màu vàng nhạt, gặp trong cơ tim, tế bào thần kinh, túi tinh, vỏ thượng thận, hoàng thể, tế bào kẽ tinh hoàn...

Có lê sinh ra trong bào tương tế bào, do thoái hóa, trong suy nhược.

Nhuộm với Soudan.

Một số giống như sắc tố thực vật: caroten, xanthophyn.

### **5.5. Sắc tố ngoại lai**

Sắc tố ở môi trường bên ngoài có thể đưa vào cơ thể theo nhiều đường: tiêu hóa, hô hấp, da,... dưới thể hạt bay bụi.

Bụi vào đường hô hấp sinh ra những kích thích và viêm mạn tính gọi là bệnh bụi phổi. Bệnh bụi phổi biến nhất là bệnh bụi đá, bệnh bụi than, v.v...

Đường tiêu hóa đưa nhiều bụi vào cơ thể, nhưng thường được loại qua đường phân, nên ít quan trọng. Hai bụi sắc tố khác thường hay gặp là chì và bạc.

Muối bạc dùng trong điều trị (nitrat Ag...) nếu kéo dài sẽ gây ra bệnh bụi bạc. Muối bạc sẽ lắng đọng dưới thể những hạt albuminat Ag không hòa tan. Da, niêm mạc mắt và nhiều phủ tạng nhiễm bạc có màu xám. Tác hại không nhiều nhưng màu xám bạc suốt đời không biến đi. Sắc tố bạc nằm trong chất gian bào, không nằm trong tế bào, thường gặp ở lớp đệm dưới da, quanh các tuyến bã, tuyến mồ hôi, trong cầu thận, quanh ống thận.

Bệnh bụi chì là một bệnh gây nhiễm độc, làm cho môi lợi xám xanh. Chì qua da hay niêm mạc tiêu hóa. Muối chì chạy trong máu dưới thể hòa tan, nhưng khi gặp hydrogen sulfid như ở quanh răng, sẽ lắng đọng dưới thể Pb sulfid, gây ra một đường xanh đặc hiệu ở lợi.

Sắc tố qua da, thường do trạm trổ. Các hạt màu được đại thực bào ăn và ở lại vĩnh viễn trong mô dưới da, không nằm trong liên bào; có thể sắc tố theo bạch mạch đến các hạch lympho phụ thuộc.

## RỐI LOẠN TUẦN HOÀN

Bình thường tuần hoàn bao đảm nuôi dưỡng tế bào và mô của toàn cơ thể. Khi có rối loạn, thường là rối loạn về huyết động học liên quan đến chức năng cung cấp máu và trao đổi chất cho tế bào và mô sẽ dẫn đến những biến đổi cơ bản của tế bào và mô đó; bởi lẽ một điểm chung cho các rối loạn tuần hoàn là hoặc mất hẳn việc cung cấp oxy cho các tế bào và mô gọi là vô oxy, hoặc giảm sút gọi là thiếu oxy. Tuy nhiên, khả năng và thời gian chịu đựng thiếu oxy của các tế bào và mô rất khác nhau (thí dụ hệ thần kinh trung ương người lớn: 3 phút, trẻ em: 5 phút; cơ tim: 20 phút; niêm mạc dạ dày ruột: 6 giờ v.v...). Rối loạn tuần hoàn đóng vai trò quan trọng trong các quá trình sinh học cơ bản như viêm, miễn dịch, ung thư.

### 1. PHÙ

Ở người trưởng thành, các chất dịch chiếm 60 - 70% trọng lượng cơ thể, trong đó 1/3 ở ngoài tế bào (trong lòng mạch và trong mô đệm kẽ), số còn lại nằm trong tế bào. Khoảng 2/3 lượng dịch ngoài tế bào nằm trong mô đệm kẽ, 1/3 trong lòng mạch.

Lượng dịch ở các khu vực luôn trao đổi với nhau và được duy trì nhờ:

- Hoạt động thẩm thấu của các thành phần hòa tan trong mỗi khu vực: protein (chủ yếu là albumin) trong lòng mạch, sodium trong mô kẽ và potassium trong tế bào,

- Áp lực thủy tĩnh của huyết tương và mô kẽ.

- Sự toàn vẹn của nội mô vi mạch và dòng tuần hoàn lympho.

Phù là sự tích tụ bất thường các chất dịch trong mô đệm kẽ. Sự ứ đọng dịch trong tế bào gọi là thũng đục đồng thẩm thấu, do áp lực thẩm thấu thay đổi bất thường làm cho nước tham nhập qua màng tế bào vào trong bào tương.

Hình thái đại thể và vi thể của phù thường khác nhau, phụ thuộc vào vị trí và cấu trúc của cơ quan bị bệnh; hơn nữa phù có thể đơn độc hoặc xen kẽ với những tổn thương phức tạp, trong đó phù chỉ thoáng qua ít được chú ý tới.

### **1.1. Đại thể**

Cơ quan bị phù thường sưng to hơn bình thường, tăng trọng lượng, màu nhạt, mềm. Cắt ngang có chảy dịch vàng nhạt.

Phù ở mô dưới da thường không rõ ranh giới, ấn tay vào thường để lại vết lõm lâu dài. Phổi phù (do suy thất trái) làm mất tính xốp nhẹ, chắc hơn bình thường, cắt ngang có chảy dịch màu hồng lᾶn với bọt. Não phù thường tăng trọng lượng, các rãnh não hẹp, các cuộn não dẹt do bị chén ép, trên diện cắt chất trắng nhũn và dính, lớp chất xám thường rộng, não thất thường hẹp. Phù tim, dịch phù thường tích tụ ở những nơi thấp của cơ thể như mu bàn chân, mắt cá chân, nếu nằm lâu thường thấy phù ở vùng xương cụt. Phù thận thường biểu hiện rõ nhất ở mặt, đặc biệt là mí mắt.

Dịch phù có thể xuất hiện ở khoang màng phổi gọi là tràn dịch màng phổi; bao tim gọi là tràn dịch màng tim; khoang màng bụng gọi là cổ chướng; trong bao tinh hoàn gọi là tràn dịch màng tinh hoàn; trong bao khớp gọi là tràn dịch khớp.

### **1.2. Vi thể**

Dịch phù tương đối thuần nhất, đôi khi dạng hạt, ít ưa toan nếu ít protein. Trong các mô, dịch phù làm phân tán các tế bào và các sợi. Trong phổi, dịch phù chứa nhiều protein tràn vào lòng phế nang, nhưng trên các tiêu bản mô học chỉ thấy được những lỗ cẩn màu hồng dạng hạt nằm trong lòng phế nang. Nếu kéo dài dịch phù trong lòng phế nang có thể nhiễm khuẩn thứ phát gây nên viêm phổi do ú đọng. Trong phù não, dịch phù gây phân tán các thành phần sợi làm cho chất trắng và chất xám như bị lỏng ra, khoảng Virchow - Robin rộng tạo thành một vòng sáng bao quanh các vi mạch. Các neuron và tế bào thần kinh dệm nở to.

### **1.3. Đặc điểm hóa sinh**

Có hai loại dịch phù :

- Dịch tiết, giàu protein và những chất dạng keo, có tỉ trọng lớn hơn 1018 - 1020, hình thành trong quá trình viêm do tăng tính thấm vi mạch.
- Dịch thấm, nghèo protein và những chất dạng keo, có tỉ trọng nhỏ hơn 1015 - 1018, hình thành không do viêm mà do tăng áp lực tuẫn hoàn hoặc giảm áp lực thẩm thấu của huyết tương.

### **1.4. Bệnh sinh**

Phù sinh ra do rối loạn những cơ chế điều hoà sự trao đổi dịch khoảng kẽ

và dịch trong lòng mạch. Lực có xu hướng đuổi dịch ra ngoài mạch máu gồm áp lực thuỷ tĩnh của huyết tương và áp lực thẩm thấu của mô kẽ; lực có xu hướng thu hút dịch vào trong lòng mạch gồm áp lực thẩm thấu của huyết tương và áp lực thuỷ tĩnh của mô kẽ. Thêm vào các yếu tố đó còn có tình trạng của màng nội mõ vi mạch và hệ tuần hoàn lympho, vì tăng tính thẩm vi mạch và cản trở lưu thông của dòng lympho sẽ tạo thuận lợi gây phù.

### 1.5. Các dạng phù

- *Phù tim*: là hậu quả của suy tim do tăng áp lực thuỷ tĩnh của huyết tương phối hợp với tổn thương nội mạc mạch máu do thiếu oxy. Phù tim thường kèm theo những tổn thương của sung huyết tĩnh.

- *Phù thận*: hoặc do giảm áp lực thẩm thấu của huyết tương vì thiếu protein, các protein đã lọt mất nhiều qua màng đáy vi mạch cầu thận, hoặc do tăng áp lực thẩm thấu của mô kẽ vì ú đọng sodium; hoặc do cả hai nguyên nhân đó phối hợp.

- *Phù gan*: do giảm áp lực thẩm thấu của huyết tương vì gan tổng hợp protein kém và do tăng áp lực thuỷ tĩnh của huyết tương tại một số nơi, rõ rệt nhất là tại tĩnh mạch chủ dưới. Cổ trướng ở những bệnh nhân suy gan nặng là một thí dụ của phù gan.

- *Phù khu trú*: phù tinh mạch thường biểu hiện rõ ở chi dưới do tắc dòng tuần hoàn trở về tim (thí dụ viêm tĩnh mạch) hoặc do khối u chèn ép. Hai yếu tố chủ yếu gây phù là tăng áp lực thuỷ tĩnh của huyết tương và thiếu oxy (gây tổn thương nội mô). Phù mạch lympho do tắc tuần hoàn lympho vì nhiều nguyên nhân như : thiếu sản, chèn ép, dị dạng bẩm sinh v.v... Một thí dụ phù mạch lympho chi trên sau cắt bỏ tuyến vú và nạo vét hạch nách trong điều trị ung thư vú. Phù viêm gây nên chủ yếu do thay đổi tính thẩm thấu vi mạch dưới tác động của các chất trung gian hoá học.

### 1.6. Tiến triển

Một số loại phù hình thành và thoái triển nhanh như phù mạch - thần kinh hoặc phù Qincke, một số loại phù khác tồn tại lâu dài. Thông thường phù mất đi cùng với nguyên nhân và không để lại di chứng; phù kéo dài gây xơ hoá, dày cứng mõ bị phù, thường gặp ở trung bì và hạ bì.

Phù có thể gây rối loạn chức năng nghiêm trọng như thiếu oxy và rối loạn trao đổi chất giữa tế bào và máu trong các mô; phù thanh môn gây ngạt thở; phù não gây tăng áp lực nội sọ; phù tạo điều kiện cho nhiễm khuẩn.

## 2. SUNG HUYẾT

Là tình trạng ứ máu quá mức trong các mạch máu đã bị giãn của một mô hoặc một cơ quan. Đây là một tổn thương khả hồi.

## **2.1. Sung huyết động**

Là hiện tượng đưa tới quá nhiều máu động mạch trong các động mạch, tiểu động mạch và vi mạch; cũng có thể xảy ra ở hệ tĩnh mạch nếu có nối thông động - tĩnh mạch.

Vùng tổn thương có màu đỏ, sưng to do phù, nhiệt độ tăng cao. Về mô học thường chỉ thấy tế bào nội mô sưng to lồi vào trong lòng mạch đã bị giãn, đôi khi kèm theo phù và chảy máu do thoát quản.

Sung huyết động ít ảnh hưởng vĩnh viễn đến cấu trúc bình thường, nhưng việc tưới máu quá mức có thể làm tăng chuyển hoá tế bào, gây tăng sản.

Sung huyết động thấy ở tử cung, tuyến vú trước kỳ kinh nguyệt hoặc ở da trong những ban của bệnh nhiễm khuẩn.

Sung huyết động xảy ra do những cơ chế thần kinh giao cảm có tác động điều hoà lưu lượng máu và trương lực động mạch. Những cơ chế đó bị ức chế hoặc kích thích bởi các yếu tố khác nhau: tác nhân vật lý như nóng hoặc lạnh; tác nhân hoá học; nội tiết tố; chất độc; vi khuẩn; dược phẩm; chất trung gian hoá học trong viêm; tác nhân tâm lý (sung huyết động gây đỏ mặt ở thiếu nữ); tác động ngoại khoa như cắt dây thần kinh giao cảm thắt lưng để gây giãn mạch ở vùng dưới nơi cắt, làm cho vết thương dễ hoà sẹo.

## **2.2. Sung huyết tĩnh**

Là sự tích tụ máu trong các vi mạch, tiểu tĩnh mạch và tĩnh mạch; người ta còn gọi là sự tù hầm hay ứ trệ máu.

Vùng mõ sung huyết tĩnh sưng phù, màu tím xám, giảm nhiệt độ. Khi cắt chảy dịch sánh, đen xám. Trên các tiêu bản mô học, khác với sung huyết động, dễ thấy hiện tượng giãn mạch do không bị thay đổi vì sinh thiết. Thường kèm theo phù và chảy máu ở mô kẽ.

Nguyên nhân gây sung huyết tĩnh: chèn ép tĩnh mạch kéo dài do khối u hoặc các yếu tố khác ngoài tĩnh mạch; huyết khối lấp trong lòng tĩnh mạch; dị dạng thành mạch bẩm sinh hoặc mắc phải; suy trương lực vách và các van tĩnh mạch; suy tim.

Hậu quả của sung huyết tĩnh là làm tăng áp lực thuỷ tĩnh trong lòng tiểu tĩnh mạch và vi mạch, kèm theo vô oxy ảnh hưởng đến nuôi dưỡng tế bào. Thí dụ trong xơ gan, áp lực tĩnh mạch cửa tăng, gây giãn tĩnh mạch thực quản và hệ tĩnh mạch bên của thành bụng. Tăng áp lực do ứ trệ máu kết hợp với vô oxy sẽ dẫn đến teo đét, thoái hoá, hoại tử tế bào, có thể gây xơ hoá. Sung huyết tĩnh dễ gây nén huyết khối tĩnh mạch.

\* *Gan tim*: là thí dụ điển hình của sung huyết tĩnh. Nguyên nhân thường do suy tim phải hoặc suy tim toàn bộ, viêm ngoại tâm mạc co thắt, nhiễm gấp

hơn là tắc tĩnh mạch chủ dưới, tắc tĩnh mạch trên gan gây ứ máu trong các tĩnh mạch trung tâm tiêu thụy và xoang tĩnh mạch.

Gan to, màu đỏ tím, cắt ngang chảy nhiều máu, trên mặt cắt có những vết đỏ xâm do sung huyết xen kẽ với những vết màu vàng óng ánh do mờ hoá tế bào gan; hình ảnh đó giống như hạt cau nên gọi là "gan hạt cau".

Nếu suy tim giảm, máu trong các tĩnh mạch lưu thông làm cho gan nhỏ lại. Vì vậy nên lâm sàng gọi là "gan đòn xếp".

Nếu suy tim kéo dài, gan trở nên xơ cứng, màu đỏ xám hoặc đỏ gạch thường gọi là "xơ gan tim" (cardiac cirrhosis) thực chất là một "xơ hoá gan do tim" (cardiac sclerosis).

Trên mô bệnh học cũng có nhiều giai đoạn:

- Mới đầu có ứ máu và giãn các tĩnh mạch trung tâm tiêu thụy gan, các tế bào gan quanh tĩnh mạch teo đét do thiếu oxy, trong khi đó các tế bào gan ở vùng ngoài chỉ mờ hoá. Tiêu thụy gan lúc này giống như hình bia bǎn.

- Tổn thương thoái hoá và hoại tử tế bào gan lan rộng theo hướng từ vùng trung tâm ra ngoại vi của tiêu thụy gan, xơ phát triển cũng bắt đầu từ vách của tĩnh mạch trung tâm. Lúc này chỉ còn vùng mô gan quanh khoảng cửa lành mạnh, nên khoảng cửa có dáng vẻ của vùng trung tâm tiêu thụy, tạo nên hình ảnh "gan đảo ngược".

- Giai đoạn cuối, gan xơ hoá, thường ở cả khu trung tâm và ngoại vi của tiêu thụy gan nên gọi là xơ gan lưỡng cực.

\* *Phổi tim*: thường do suy tim trái hoặc suy tim toàn bộ.

Phổi màu đỏ xám, mật độ chắc gần giống như mô gan. Trong đợt cấp (phù phổi cấp) lòng phế nang chứa đầy thanh huyết lắn máu, tiết ra từ các vi mạch giãn quá mức. Trong giai đoạn mạn tính: lòng phế nang chứa đầy dịch thanh tơ huyết và hồng cầu lắn với các mô bào. Các đại thực bào ăn hemosiderin (do hồng cầu thoái hoá) gọi là "tế bào tim". Vách phế nang xơ hoá, teo đét, gây nên giãn phế nang. Cơ của lớp áo giữa các động mạch nhỏ và vi mạch có thể phì đại gây tăng áp lực động mạch phổi.

### 3. CHÁY MÁU

Là sự thoát máu ra ngoài hệ tuần hoàn, có thể khu trú tại một điểm trong cơ thể hoặc nhiều ổ rải rác (thường là biểu hiện của một bệnh toàn thân).

#### 3.1. Nguồn gốc chảy máu

Chảy máu có thể từ động mạch: máu đỏ, thành tia theo nhịp mạch; từ tĩnh mạch, máu màu xám, chảy đều đặn; từ vi mạch, thành chấm hoặc đám lan rộng cả một vùng; từ tim, hiếm gặp nhưng nguy kịch.

### **3.2. Cầm máu**

Nhiều hiện tượng nối tiếp nhau làm ngừng chảy máu:

- Vách mạch phản ứng: co sợi chun và thắt hẹp mạch do tác động trước hết của serotonin và thromboxan A2 và do chế tiết adrenalin tại chỗ. Cơ chế này có thể làm ngừng chảy máu đối với các mạch nhỏ. Với các động mạch có vách chun và cơ phát triển, phản ứng co thắt có hiệu quả hơn ở các tinh mạch.

- Đồng thời, nhiều tiểu cầu dính vào nơi nội mạc bị tổn thương, chúng kết tụ và tự huỷ trong mạng lưới tơ huyết để tạo nên cục tiểu cầu gọi là đinh cầm máu hay nút cầm máu tạm thời, thực chất là một cục huyết khối trắng.

Hai hiện tượng trên gọi là cầm máu đầu tiên, mở đầu cho quá trình đông máu huyết tương.

Thông thường, cầm máu sẽ làm ngừng chảy máu vĩnh viễn do cơ chế tự nhiên hoặc do thầy thuốc can thiệp (ấn, thắt buộc, dùng thuốc). Đôi khi có chảy máu thứ phát vì máu rò rỉ âm ỉ qua khe ranh mạch do nhiễm khuẩn làm tiêu tan cục cầm máu, sẽ dẫn đến hậu quả xấu.

### **3.3. Vị trí chảy máu**

Máu có thể chảy ra ngoài cơ thể gọi là chảy máu ngoại, hoặc tích tụ trong cơ thể gọi là chảy máu nội: máu nằm trong mô kẽ hoặc trong các khoang thanh mạc hoặc các ống tự nhiên (như đường thở, đường niệu, đường tiêu hoá).

#### *3.3.1. Chảy máu ngoại*

Tùy theo vị trí chảy máu có những tên gọi khác nhau: chảy máu mũi, ho ra máu, nôn ra máu, đái ra máu, ỉa ra máu và rong kinh.

#### *3.3.2. Chảy máu nội*

- *Bầm máu*: máu xâm nhập nồng, lan toả ở da, niêm mạc và thanh mạc, thường do chấn thương, thí dụ bầm máu ở mí mắt do bị đấm vào mắt.

- *Tụ máu*: máu ú đọng khu trú ở một mô hay một vùng giải phẫu. Thí dụ tụ máu trong não ngoài màng cứng sau chấn thương, thường khu trú giữa màng cứng và xương sọ ở vùng thái dương bên (vùng Gerard - Marchant).

- *Tràn máu*: trong các khoang màng tim, màng phổi, màng bụng, bao khớp, bao tinh hoàn v.v...

- *Ban máu*: dưới dạng các chấm nhỏ rải rác, màu đỏ nâu, không biến mất khi ấn tay vì hồng cầu đã thoát mạch (khác với các vết dát do sung huyết động hoặc tinh sẽ biến mất khi ấn tay). Các ban máu nhỏ li ti như vết đốt của côn trùng gọi là chấm máu, khi lan rộng tạo thành bầm máu. Chấm máu có thể ở da, có thể ở màng tim, màng phổi.

### **3.4. Tổn thương vách mạch**

- Chảy máu có thể do vỡ mạch thường gặp trong chấn thương. Rất hiếm vỡ mạch tự nhiên mà thường do một cơn cao huyết áp đột ngột. Dù vỡ mạch tự phát hay do chấn thương, thường xuất hiện ở những mạch săn có tổn thương như xơ vữa, phồng mạch, dãn tĩnh mạch, xâm nhập ung thư, viêm hoại tử, loét dạ dày, lao, nhồi máu cơ tim. Trong phồng mạch tách do bẩm sinh, do xơ vữa hoặc viêm, vỡ mạch xảy ra ở một phần vách mạch làm cho máu thấm vào giữa các lớp áo và gây bóc tách vách mạch.

- Chảy máu thoát quản do hồng cầu thoát qua vách mạch thường là vi mạch; nguyên nhân do thay đổi tính thấm nội mạc, gặp trong sung huyết tĩnh, thiếu oxy, thiếu vitamin C, PP; do chất độc, độc tố vi khuẩn và các rối loạn miễn dịch v.v... Chảy máu thoát quản có thể đột ngột ở một vùng rộng, có thể rải rác ở nhiều điểm khác nhau của cơ thể gây nên các ban huyết.

### **3.5. Ố chảy máu**

Thường thay đổi màu sắc từng ngày theo sự biến đổi của hemoglobin, từ màu đỏ nâu đến tím, màu lục nhạt, vàng xám và biến mất.

Hồng cầu tan huỷ sớm, chúng phồng to, mất màu và bị các thực bào ăn trong vòng 3 - 5 ngày, các hemoglobin được giải phóng và thoái biến để tạo nên các hạt hemosiderin. Sau 15 - 20 ngày các hạt sắt sắt thấm vào kẽ mô liên kết và tồn tại lâu ở đó, một số lại được các đại thực bào ăn và tạo nên các thực bào sắt. Ố chảy máu thường tan biến không để lại dấu vết, nhưng cũng có thể tạo thành u hạt viêm kèm theo xơ hoá.

Chảy máu có thể có những tiến triển đặc biệt:

- Tụ máu dạng nang (nang giả do chảy máu) thường lớn, có giới hạn, kèm theo huỷ hoại mô. Máu chưa tiêu biến nhưng u hạt viêm đã xơ hoá, tạo thành một vỏ xơ trắng nhạt bao quanh, dịch trong lòng nang lỏng, màu nâu đen hoặc vàng nhạt và dẫn đến không màu.

- Khi nhiễm khuẩn ổ tụ máu có thể trở thành một áp xe, tự vỡ hoặc phải dẫn lưu.

Những ố chảy máu nhỏ có thể trở thành hạt nhiễm sắt và calci do thâm nhập chất sắt tảo lẩn calci vào các sợi vông và sợi tạo keo.

### **3.6. Hậu quả của chảy máu**

**3.6.1. Thiếu máu:** hậu quả của chảy máu phụ thuộc vào lượng máu bị mất, tốc độ chảy máu và số lần chảy máu. Chảy máu cấp tính nặng có thể gây tử vong đột ngột hoặc gây sốc. Nếu qua được giai đoạn này sẽ được điều hòa bằng nhiều cơ chế: hạ huyết áp để giảm tốc độ mất máu, tim đập nhanh hơn để đảm bảo đủ lưu lượng máu, điều chỉnh trương lực thành mạch và cân bằng nước, tăng độ quánh của máu v.v... Thiếu máu cấp gây thiếu oxy toàn cơ thể, rõ nhất ở những vùng được nuôi dưỡng bằng động mạch; thiếu máu do chảy máu là

thiếu máu đắng sắc do mất nhiều hồng cầu và sẽ được hồi phục bằng cách tăng sinh tuy xương tạo máu. Chảy máu mạn tính, lượng ít nhưng kéo dài, ít nguy hiểm ngay từ ban đầu nhưng có nhiều hậu quả về sau. Tăng sinh tuy xương chỉ thay thế một phần tế bào máu đã mất, trao đổi dịch cũng chỉ bình ổn tương đối khôi lượng máu lưu thông. Ngược lại, lượng sắt dự trữ giảm nhanh, khả năng bù trừ do ăn uống không đủ, đặc biệt ở phụ nữ có thai. Vì vậy, chảy máu mạn tính dẫn đến thiếu máu giảm sắc do thiếu sắt không tổng hợp được hemoglobin.

**3.6.2. Chèn ép:** dù chảy máu lớn hay nhỏ đều gây chèn ép, thí dụ chảy máu trong não hoặc tụ máu màng não thường gây hậu quả nghiêm trọng tùy theo vị trí và mức độ chèn ép. Chảy máu bao mạch ở các chi gây cản trở dòng máu lưu thông.

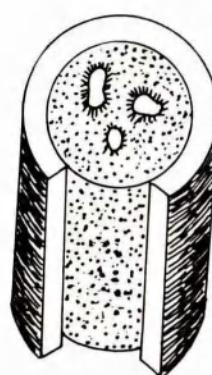
**3.6.3. Các bệnh gây chảy máu:** nhiều bệnh toàn thân gây chảy máu tự phát hoặc sau một va chạm nhỏ :

- Bệnh do dị dạng tiểu cầu
- Bệnh do tổn thương thành mạch, đặc biệt là hệ vi mạch gây chảy máu thoát quản
- Các bệnh rối loạn đông máu như bệnh ưa chảy máu (hemophilie), giảm prothrombin máu, giảm fibrinogen máu do suy gan, hội chứng tiêu fibrin cấp tính nguyên phát.

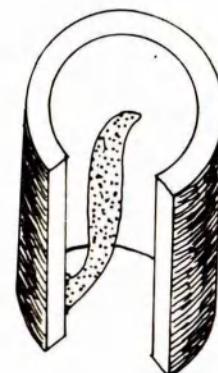
#### 4. HUYẾT KHỐI

Là sự hình thành cục máu đông trong lòng bộ máy tuần hoàn của một cơ thể sống.

Huyết khối có thể sinh ra ở động mạch, tĩnh mạch, vi mạch hoặc buồng tim. Khi lắp hoàn toàn lòng mạch hoặc một buồng tim (tâm nhĩ) gọi là cục huyết khối lắp; khi chỉ là một mảng dày hoặc mỏng bám vào mặt trong lòng mạch hoặc nội tâm mạc gọi là cục huyết khối thành.



*Huyết khối lắp*



*Huyết khối thành*

Hình 5.a: Hai loại huyết khối

#### 4.1. Hình thái

Dựa vào thành phần cấu tạo cục huyết khối có thể phân biệt các loại sau:

4.1.1. *Cục huyết khối đỏ*: ít gấp, là một cục máu đông lớn, gồm mạng lưới tơ huyết chứa hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu, màu đỏ sẫm giống cục máu đông trong ống nghiệm. Thường gặp huyết khối đỏ trong bệnh trĩ sau khi tiêm thuốc gây xơ hoá để điều trị giãn tĩnh mạch.

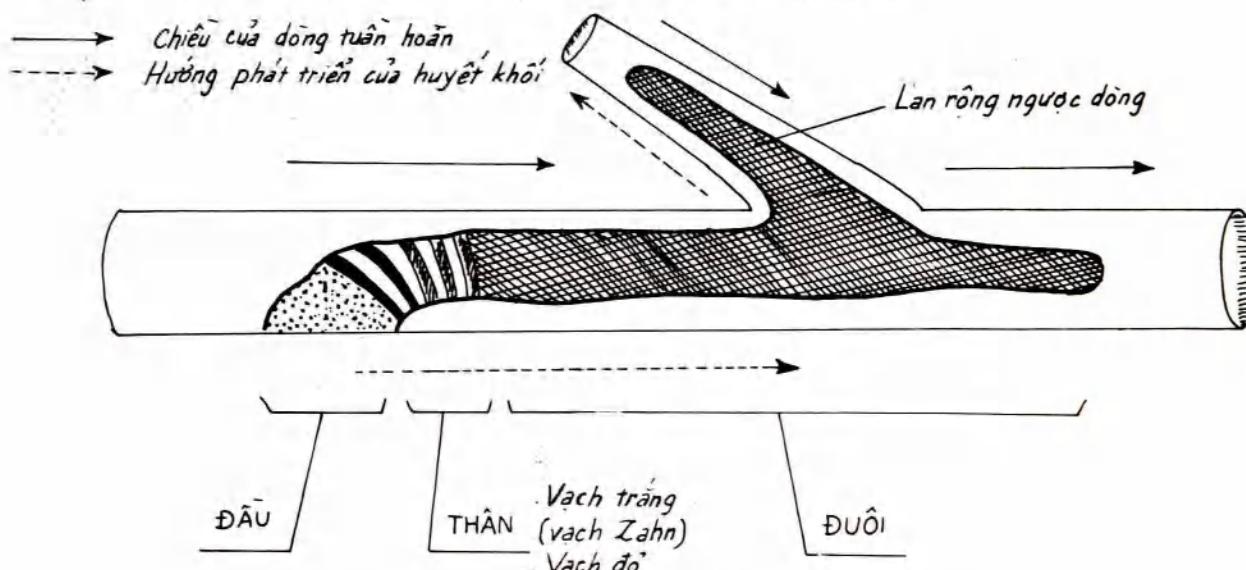
4.1.2. *Cục huyết khối trắng*: thường gấp hơn, kích thước nhỏ, trong mờ, nhầy và rất dính; bao gồm những đám tiểu cầu lẫn với sợi tơ huyết và ít bạch cầu. Các tiểu cầu tự huỷ nhanh, tạo thành một khối dạng hạt, ưa toan giống như một nút tiểu cầu cầm máu.

4.1.3. *Cục huyết khối hỗn hợp*: rất hay gấp, mật độ chắc nhưng mủn, gồm 3 phần :

- Đầu: gồm những đám tiểu cầu dính chặt vào vách mạch.

- Thân: thẳng góc với vách mạch nếu là huyết khối lấp, song song với vách mạch nếu là huyết khối thành. Cấu tạo gồm những vách trắng và vách đỏ xen kẽ nhau. Vách trắng (gọi là vách Zahn) gồm những đám tiểu cầu; vách đỏ do tơ huyết đông đặc.

- Đuôi : là cục máu đông, màu đỏ thuần nhất, mảnh dẻ, ít dính, bơi lơ lửng trong lòng mạch, dễ bong dưới áp lực của dòng máu.



Hình 5.b : Cấu trúc của một huyết khối tĩnh mạch.

Cần phân biệt với máu đông khi hấp hối và sau tử vong: trước khi tử vong do vách động mạch chun giãn đầy máu vào các khoang tim và tĩnh mạch; các tế bào và tiểu cầu tự tiêu huỷ giải phóng các yếu tố đông máu tạo thành cục máu đông màu đỏ có ít vách trắng, nhưng không có vách Zahn điển hình. Cục máu

dòng sau tử vong gồm một lớp màu đỏ (hồng cầu) ở dưới và một lớp trắng vàng màu mỡ gà ở phía trên do huyết tương đông đặc. Hình ảnh hai màu này thấy rõ ở buồng tim và các mạch lớn vì hồng cầu lắng đọng khi ngừng tuần hoàn trước khi huyết tương đông đặc.

Cục máu đông sau tử vong thường không dính vào vách buồng tim và mạch, dai, kích thước nhỏ hơn lòng mạch.

#### **4.2. Tiến triển:** theo nhiều hướng

**4.2.1. Mô hoá:** thông thường, cục huyết khối được chuyển thành mô liên kết giống như quá trình viêm. Đầu tiên các mô bào, tế bào sợi non của lớp áo trong, nơi nội mạc đã bị tổn thương, xâm nhập vào cục huyết khối. Một số mô bào chuyển thành đại thực bào ăn hemosiderin; các sợi vông xuất hiện nằm song song với trực mạch. Các tế bào liên kết của vách mạch tăng sinh tạo thành các vi mạch mới. Cục huyết khối lúc này dính chặt vào thành mạch và chuyển thành một mô liên kết - huyết quản. Nếu là huyết khối thành, đám mô liên kết huyết quản được tái tạo nội mô và dòng máu tiếp tục lưu thông. Nếu là huyết khối lấp, đám mô này bịt kín lồng mạch. Do tác động của thrombosthenin (một protein tiểu cầu), cục huyết khối lấp có thể co nhỏ thành huyết khối thành trước khi mô hoá. Các vi mạch tân tạo của cục huyết khối lấp đã mô hoá có thể nối thông với nhau và máu vẫn có thể chảy qua, nhờ đó một phần chức năng của dòng huyết lưu được hồi phục. Cục huyết khối mô hoá có thể ngấm calci và hoá xương, hiện tượng này xảy ra ở tĩnh mạch gây nên sỏi tĩnh mạch (phlebolithe), xảy ra trong giãn tĩnh mạch và trĩ.

**4.2.2. Nhuynh hoá dạng mủ vô khuẩn:** thường xảy ra ở các huyết khối lớn chứa nhiều bạch cầu (huyết khối buồng tim), hiện tượng mô hoá chậm. Bạch cầu tự huỷ, giải phóng ra các men làm tiêu lỏng tơ huyết. Quá trình này lan rộng từ vùng trung tâm ra ngoại vi làm cho cục huyết khối giống như một túi chứa dịch vàng nâu hoặc xám. Cục huyết khối tự tách rời hoặc thành các mảnh nhỏ chảy theo dòng tuần hoàn.

**4.2.3. Nhuynh hoá mủ nhiễm khuẩn:** cục huyết khối bị nhiễm khuẩn thứ phát do một bệnh nhiễm khuẩn toàn thân hoặc từ một ổ nhiễm khuẩn khác. Mầm bệnh làm hoá mủ cục huyết khối và có thể tách rời, reo rắc vi khuẩn, gây nên nhiễm khuẩn máu.

**4.2.4. Di chuyển:** cục huyết khối ở buồng tim, động mạch, tĩnh mạch có thể tách rời toàn bộ hoặc một phần và di chuyển theo dòng tuần hoàn; dừng lại ở một nơi khác gây nên tắc mạch do huyết khối. Nguyên nhân gây di chuyển thường do cơ học: lực đẩy của dòng máu, tăng áp lực tĩnh mạch đột ngột do con ho mạnh v.v...

**4.2.5. Phân ly:** tơ huyết của cục huyết khối có thể bị phân ly bởi plasmin và giải phóng ra nhiều sản phẩm thoái hoá. Quá trình phân ly có thể rất sớm ở cục huyết khối mới hình thành trong 4-5 ngày, trước khi có hiện tượng mờ hoà. Nếu dùng các chất hoạt hoá plasminogen như urokinase hoặc streptokinase quá trình phân ly huyết khối càng dễ dàng.

#### **4.3. Bệnh sinh: 3 yếu tố gây nên huyết khối:**

**4.3.1. Tổn thương nội mô:** là yếu tố quyết định. Bình thường các tế bào nội mô chứa nhiều chất tiêu tơ huyết và được che phủ bảo vệ nhờ một chất có đặc tính lý hoá không thấm ướt và diện tích bề mặt ngăn cản không cho các tế bào tự do dính vào. Màng dây nội mạc và mô liên kết áo trong chứa nhiều sợi sinh keo típ I và III có tác động tạo huyết khối khi nội mô bị tổn thương. Đặc tính này có lợi trong cầm máu nhưng nguy hiểm trong các trường hợp khác.

Nội mạc có cấu trúc mỏng manh dễ bị bong rời hoặc sinh ra các khe nứt khi tế bào nội mô co thắt. Có nhiều nguyên nhân gây tổn thương: chấn thương, phẫu thuật, bức xạ ion, vô oxy, độc tố vi khuẩn, histamin trong viêm, các chất từ bạch cầu tiểu cầu, phức hợp kháng nguyên - kháng thể, xơ vữa động mạch, xâm nhập của tế bào ung thư v.v... Hậu quả là các tiểu cầu dính vào nơi nội mô đã bị tổn thương, nơi đó đã thấm ướt và phân tán diện tích bề mặt.

**4.3.2. Tăng tính đông máu:** các yếu tố đông máu huyêt tương có vai trò quan trọng cùng với tổn thương nội mô và kết tụ tiểu cầu.

Bình thường có sự cân bằng giữa những yếu tố tạo đông máu và chống đông (antithrombin, plasmin, heparin). Tình trạng tăng đông máu có thể do hoạt động quá mức của các yếu tố tạo đông máu, hoặc thiếu hụt các yếu tố chống đông, hoặc các yếu tố tiền đông máu đã hoạt hoá không bị huỷ hoại bởi các tế bào đơn nhân thực bào như thường lệ. Như vậy, các ổ hoại tử, mô ung thư đều sinh ra các yếu tố tạo đông máu; ngược lại, thiếu antithrombin III do di truyền bẩm sinh ở một số gia đình, có nguy cơ tạo huyêt khối. Chính cục huyết khối cũng có xu hướng tồn tại lâu dài vì khi co cục máu giải phóng ra thrombin.

Các yếu tố khác gây tăng đông máu: trạng thái vật lý của máu như tập trung nhiều máu, độ quánh máu tăng sau chảy máu nặng hoặc mất nước, da hồng cầu nguyên phát và thứ phát, hồng cầu dễ kết dính, da tiểu cầu gấp trong mất nước, chấn thương, sau mổ, tắc mạch phổi, rối loạn protein huyêt tương.

Các bệnh miễn dịch, nhiễm khuẩn nặng thường kèm theo tăng fibrin, fibrinogen, polysaccharid, globulin v.v... làm thay đổi áp lực bề mặt mạch máu và tăng khả năng kết dính các tế bào máu. Các chất khác có khả năng gây huyêt khối như thuốc tránh thai, lượng catecholamin quá nhiều.

**4.3.3. Rối loạn huyêt động học:** bình thường máu chảy nhanh, nhất là ở

động mạch. Lưu trực ở giữa lòng mạch gồm các tế bào máu vẫn chảy nhưng vẫn tách rời nhau; ở ngoại vi nơi tiếp giáp với thành mạch, chỉ có huyết tương hoặc rất ít tế bào máu. Khi máu ứ đọng, huyết lưu chậm dễ gây huyết khối do: các tế bào máu gần nhau nên dễ kết dính; tiểu cầu và bạch cầu sát vào thành mạch; tình trạng vô oxy làm tổn thương tế bào nội mô gây dính tiểu cầu vào vách mạch và giải phóng các chất tạo huyết khối.

Nguyên nhân gây ứ máu: chén ép tĩnh mạch, suy thành tĩnh mạch, suy tim, bất động quá lâu, cản trở dòng máu về tim v.v..

Có 3 biến đổi làm rối loạn huyết lưu:

- Tại nơi chia nhánh huyết quản và nơi 2 mạch máu thằng góc với nhau thường có dòng xoáy ngược làm phân tán các tế bào máu, do đó tiểu cầu và bạch cầu dễ dính vào nội mạc tạo nên cục huyết khối thành, màu trắng.

- Vật cản nhỏ nhô lên trong vách tim, vách mạch như mảng xơ vữa, mảng sùi van tim.

- Những nơi mạch máu giãn bất thường như giãn tĩnh mạch, trĩ, phồng mạch túi, các lớp tơ huyết và máu đông lắng đọng dần làm dày vách mạch và hẹp lumen mạch.

#### 4.4. Quá trình phát triển của huyết khối

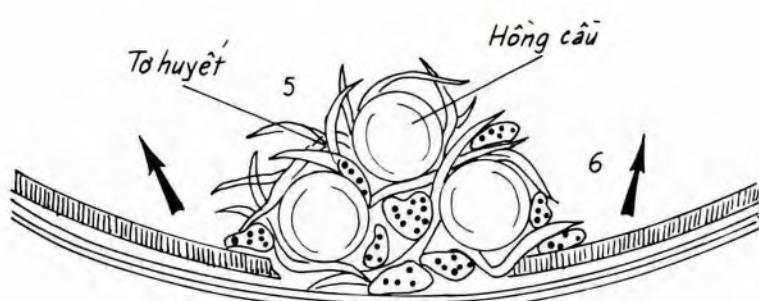
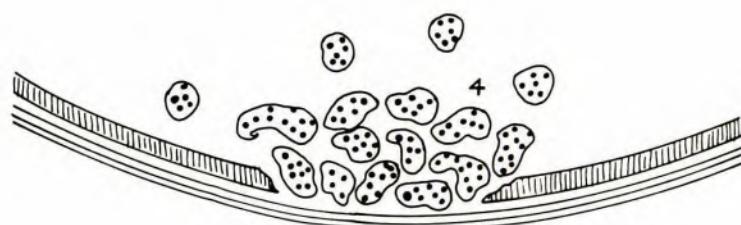
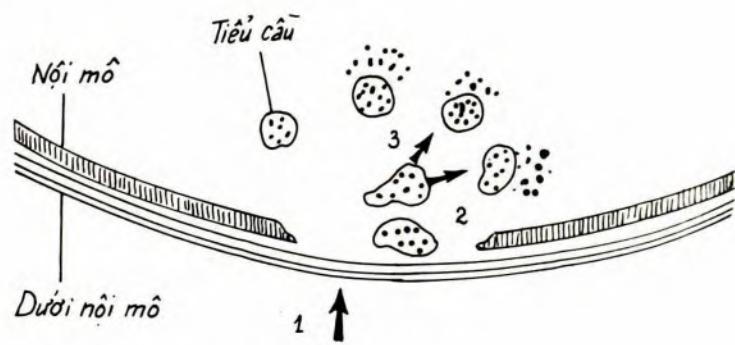
Đầu tiên các tiểu cầu bám vào thành mạch ở nơi nội mạc vừa bị tổn thương để lộ mảng dày với các sợi tạo keo; sự bám dính này nhờ một yếu tố huyết tương gọi là yếu tố Willebrand hoạt động như một cầu nối giữa tiểu cầu và các sợi tạo keo (tình trạng thiếu yếu tố này gọi là bệnh Willebrand do thiếu nhiễm sắc tự thân, gây hội chứng chảy máu ở các niêm mạc). Nếu tổn thương vách mạch khá sâu tới mô liên kết; các tiểu cầu dính vào đó tuỳ thuộc vào sự biến đổi về diện tích và tính ẩm ướt của vách mạch.

Hơn nữa vì mất tế bào nội mạc nên thiếu các chất do chúng chế tiết ra có tác dụng ức chế ngăn cản sự bám dính của tiểu cầu, đặc biệt là chất prostacyclin; do đó cũng tạo điều kiện cho tiểu cầu bám mạch. Chất ADP do hồng cầu và các tế bào nội mạc bị huỷ hoại giải phóng ra, và các ion calci tự do cũng góp phần làm tiểu cầu bám dính vách mạch.

Sau khi bám mạch tiểu cầu giải phóng ra nhiều sản phẩm từ các hạt của chúng như fibrinogen, fibronectin, yếu tố tiểu cầu 4 (kháng heparin), chất ADP, ion calci v.v... Một số chất này có tác dụng làm cho tiểu cầu kết dính với nhau. Bản thân tiểu cầu cũng biến dạng, từ hình dẹt dạng đĩa chuyển thành hình cầu, sù sì; do đó cũng làm chúng dễ kết dính với nhau.

Sự kết dính lúc đầu có tính khẩn hồi, tạo nên một cục tiểu cầu có nhiều khe hở, các tiểu cầu vẫn cách biệt và máu vẫn thẩm qua được; sau đó hiện tượng

kết dính trở lên không khả hồi do tác động của chất thrombin ở xung quanh tiểu cầu; các tiểu cầu phồng to, mất ranh giới, thoái hoá và giải phóng ra chất phospholipid tiểu cầu (yếu tố tiểu cầu 3); yếu tố này cần thiết cho việc đông máu huyết tương. Chất thrombin thúc đẩy các tiểu cầu phân huỷ nhanh. Các sợi tơ huyết bề mặt gồ ghề làm móc dính chặt các tiểu cầu với nhau. Như vậy đã hình thành cục cầm máu hay cục huyết khối trắng và cũng là phần đầu của cục huyết khối hỗn hợp. Do dòng máu bị trì trệ, các giải đở tơ huyết máu đông sẽ lắng đọng trên bề mặt (vốn không có nội mô) của cục huyết khối trắng nói trên. Rồi các tiểu cầu mới lại kết dính, tạo nên một vạch trắng tiểu cầu tơ huyết; cứ như vậy nối tiếp nhau để tạo nên cục huyết khối hỗn hợp với các vạch trắng và vạch đở xen kẽ nhau.



Hình 5.c: Sơ đồ tóm tắt quá trình hình thành huyết khối

1. Tổn thương nội mô và bộc lộ mô liên kết dưới nội mô.
  2. Tiểu cầu bám dính và hệ thống đông máu huyết tương được phát động.
  3. Tiểu cầu giải phóng các hạt và sinh prostaglandin.
  4. Kết dính tiểu cầu do ADP và sự co mạch tạo nên nút cầm máu nguyên thuỷ tạm thời.
  5. Nút cầm máu vĩnh viễn bao gồm tiểu cầu kết dính, tơ huyết và hồng cầu.
  6. Plasminogen nội mô và antithrombin huyết tương kiểm tra sự đông máu.
- Thời gian: bước 1-4: vài giây đến vài phút; bước 5-6: vài phút.

#### **4.5. Lâm sàng:** Các bệnh gây huyết khối gồm:

- Thời kỳ hậu phẫu, hậu sản dễ gây huyết khối tĩnh mạch do tác động của phẫu thuật, chấn thương, chảy máu gây thiếu máu, tăng tiểu cầu, tăng tính đông máu, sốc, bất động lâu, ứ trệ, các chất huỷ hoại mõ v.v...
- Xơ vữa động mạch gây tổn thương nội mạc làm hẹp lòng động mạch và rối loạn huyết lưu dẫn đến huyết khối. Xơ vữa động mạch và huyết khối là hai nguyên nhân làm lấp động mạch dẫn đến hậu quả nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim, nhũn não, hoại tử khô các chi v.v...
- Các bệnh tim: suy tim gây trì trệ huyết lưu do giảm lượng máu từ tâm thất, ứ đọng máu tĩnh mạch, giảm huyết áp, máu cô đặc, đa hồng cầu thứ phát, vì vậy dễ gây huyết khối tĩnh mạch. Các bệnh van tim dễ gây huyết khối ở tâm nhĩ hoặc tiêu nhĩ; huyết khối nhĩ trái thường xảy ra trong hẹp van 2 lá, huyết khối này thường có cuống giống như một u nhầy của tim. Huyết khối trong các bệnh viêm nội tâm mạc, thường gắn trên các van tim đã tổn thương, tạo nên những mảng sùi. Nhồi máu cơ tim sát nội tâm mạc thường gây huyết khối vách của buồng tim đặc biệt là thất trái.
- Các bệnh ung thư thường gây huyết khối ở tĩnh mạch, đặc biệt là ung thư gan, dạ dày, tụy. Huyết khối có thể là biểu hiện đầu tiên của ung thư.
- Giãn tĩnh mạch chí dưới gây ứ đọng máu tĩnh mạch dễ sinh huyết khối, thường xuất hiện khi bất động, sinh đẻ hoặc phẫu thuật.
- Đóng máu nội quản rải rác là một hội chứng đặc trưng bởi sự hình thành các huyết khối nhỏ rải rác trong các tiểu động mạch, tiểu tĩnh mạch, vi mạch và sự tiêu huỷ fibrin thứ phát gây chảy máu kèm theo.

### **5. HUYẾT TẮC**

Là kết quả của 2 hiện tượng kế tiếp nhau : sự di chuyển một vật lạ trong dòng tuần hoàn và dừng lại đột ngột trong một mạch máu, gây nên cục huyết tắc.

#### **5.1. Bản chất cục huyết tắc**

Bất kỳ một vật nào không tan trong máu dưới dạng chất rắn, khí, mõ, hỗn dịch v.v... đều gây nên huyết tắc. Phần lớn các cục huyết tắc sinh ra từ trong cơ thể: 90% là những mảnh bong ra từ một huyết khối, sau đó là các mảnh xơ vữa, bóng hơi, giọt mõ, tế bào ung thư v.v... Cục huyết tắc ngoại sinh hiếm hơn, như vi khuẩn, nấm; không khí lọt vào khi truyền dịch, hoặc đưa ống thông thăm dò chẩn đoán, những mảnh nhỏ tơ sợi của quần áo do tiêm chích qua (người nghiện ma tuý), những tế bào bất thường hoặc bệnh lý lang thang trong cơ thể rồi dừng lại ở các vi mạch đặc biệt là phổi và gan, ở đó chúng phát triển nhân lên. Thí dụ điển hình là phụ nữ chết khi đang mang thai có thể tìm thấy trong vi mạch phổi những tế bào nuôi, đặc biệt là hợp bào nuôi.

### **5.2. Đường di chuyển: Theo 3 cách**

- Thuận chiều theo dòng máu bình thường: Cục huyết tắc sinh ra từ tinh mạch hệ đại tuần hoàn gây tắc động mạch hệ tiểu tuần hoàn hoặc từ hệ tim mạch đại tuần hoàn gây tắc một động mạch cung của hệ đại tuần hoàn. Thí dụ: Cục huyết tắc tách ra từ tinh mạch thượng thận qua tinh mạch chủ dưới, nhĩ phải, thất phải rồi cố định ở một nhánh hoặc thân động mạch phổi; hoặc một mảnh sùi van 2 lá, mảnh xơ vừa động mạch chủ dừng lại ở một động mạch nhỏ của tạng hoặc các chi.

- Ngược dòng: sinh ra từ tinh mạch hệ đại tuần hoàn và gây tắc động mạch cung của hệ đại tuần hoàn. Trường hợp hiếm này chỉ xảy ra khi có dị tật tim (thông liên nhĩ, thông liên thất) hoặc lỗ thông động - tĩnh mạch.

- Thụt lùi: sinh ra khi dòng máu của đại tuần hoàn bị đảo ngược tạm thời (dẫn vì táo bón, cơ ho mạnh), lúc đó một cục huyết tắc từ vùng khung chậu có thể bị đẩy ngược lên tinh mạch chủ dưới vào tinh mạch thận.

### **5.3. Huyết tắc do cục máu đông**

Rất hay gặp (95 %) do sự di chuyển của toàn bộ hoặc một phần cục huyết khối, vì vậy tên đúng hơn phải là huyết khối - huyết tắc (thrombo - embolie)

- Cục máu đông thường sinh ra từ tinh mạch, đặc biệt là tinh mạch vùng chậu hoặc chi dưới ở bệnh nhân sau mổ, sau đẻ, hoặc suy tim: tách ra cả khối (đôi khi rất lớn) chuyển đến và gây tắc thận hoặc một nhánh động mạch phổi tùy theo kích cỡ của cục máu đông.

- Khi cục máu đông sinh ra từ tim trái (ở tiểu nhĩ trong hạch van hai lá, ở vách thất trong nhồi máu cơ tim, mảnh sùi van tim) hoặc từ một động mạch (trong phổi mạch, xơ vừa động mạch) và hiếm hơn là từ một tinh mạch (huyết tắc ngược dòng), sẽ di chuyển đến và gây tắc động mạch của các tạng, chi hoặc não.

- Hiếm gặp một cục máu đông sinh ra từ tinh mạch mạc treo, tinh mạch lách (trong viêm tụy) gây tắc một nhánh tinh mạch trong gan.

### **5.4 Huyết tắc do mảng xơ vừa**

Huyết khối tiểu cầu và huyết khối hỗn hợp hình thành trên mảng xơ vừa đều có thể di chuyển gây nên huyết tắc động mạch. Một mảng xơ vừa loét của động mạch chủ có thể bong ra mang theo những chất giàu tinh thể cholesterol, muối calci, tế bào khổng lồ để gây tắc các động mạch ngoại vi, đặc biệt là các động mạch lòng đà bị hẹp do xơ vừa như động mạch não, thận, tụy và chi dưới.

Nếu các cục huyết tắc quá nhỏ và số lượng ít sẽ không có biểu hiện lâm

sang rõ rệt, nhưng có thể gây suy tuần hoàn; khi nặng có thể dẫn đến hoại tử thiếu máu. Khoảng 50% các trường hợp tắc động mạch não sau và các nhánh của nó là do huyết tắc xơ vữa.

### 5.5. Huyết tắc do khí

Là sự xâm nhập một lượng lớn khí hoặc khí hơi vào mạch máu, thường khó phát hiện vì đó chỉ là một khoảng không trong lòng mạch, và chỉ chẩn đoán được khi phân tích các tổn thương do nó gây ra như hoại tử thiếu máu nhiều ở não và xương v.v...

- Không khí có thể vào qua hệ thống tinh mạch chủ như: tinh mạch cổ, xoang tinh mạch màng cứng với áp lực âm tính khi bị chấn thương hoặc mổ sọ não; tinh mạch tử cung - rau khi đẻ hoặc sẩy thai, gây huyết tắc ở tinh mạch phổi. Nếu không khí quá nhiều tràn vào tim, có thể gây tử vong đột ngột do suy tim.

- Huyết tắc ở hệ thống động mạch thường do không khí tràn vào tinh mạch phổi, qua tim trái, động mạch chủ và các nhánh của nó. Nguyên nhân do chấn thương lồng ngực, ngay cả khi vết thương kín, gây rách phổi hoặc do mổ lồng ngực hoặc do bơm hơi màng phổi. Đặc biệt nguy hiểm là huyết tắc động mạch não.

- Những tai biến do giảm nhanh áp lực xảy ra khi những hơi đang hoà tan trong máu và mõi trở thành bong bóng và thường dừng lại ở hệ vi mạch và tinh mạch. Khí CO<sub>2</sub> và O<sub>2</sub> thường tái hoà tan nhanh và không gây tai biến, nhưng azot tồn tại lâu và thường gây huyết tắc các vi mạch xương xốp của đầu xương và hệ thần kinh trung ương, dẫn đến các ổ hoại tử mất myelin. Hiện tượng huyết tắc khí thường xảy ra ở những công nhân làm việc trong các giếng chìm có ép hơi; các thợ lặn sâu dưới biển không theo các nguyên tắc giảm áp lực và những người từ vùng có áp lực khí quyển bình thường lên cao đột ngột vào vùng có áp suất rất thấp.

### 5.6. Huyết tắc mõi

Những đám tế bào mõi, những mảnh tuỷ xương tạo máu, những giọt mõi tự do có thể thấy trong các nhánh động mạch phổi ở các bệnh nhân bị chấn thương (đặc biệt có gây nhiều xương); các giọt mõi nhỏ cũng có thể thấy trong các động mạch nhỏ của não, thận, da, nhán cầu

- Về đại thể không có tính đặc hiệu: ở các tạng và mõi có các đám hoặc những chấm chảy máu. Đặc biệt có 2 vị trí tiêu biểu: chấm chảy máu dưới kết mạc (dấu hiệu báo động) thường kèm theo xuất huyết và dịch trắng nhạt (do thoái hoá myelin võng mạc) ở đáy mắt; và các ban xuất huyết ở vùng ngực cổ.

- Về vi thể: những tế bào mỡ, tuỷ tạo máu có thể thấy trong lòng mạch. Tuy nhiên, trên các tiêu bản, mô học thông thường cục huyết tắc mỡ tự do thường không có cấu trúc đặc trưng mà chỉ biểu hiện là những khoang rỗng nhỏ, tròn hoặc dài trong lòng các động mạch nhỏ hoặc vi mạch, dồn ép hồng cầu sát nội mõ. Phải xác định chẩn đoán bằng các phương pháp nhuộm đặc hiệu với chất mõ, (Soudan III, acid osmic). Ở những bệnh nhân có hội chứng huyết tắc mõ (một số tác giả cho là giai đoạn muộn - giai đoạn chuyển hóa phân huỷ của chất mõ, kèm theo tổn thương nội mõ huyết quản - của huyết tắc mõ) có các tổn thương phức tạp: tế bào nội mõ huyết quản nối tiếp xúc với cục huyết tắc bị thoái hoá; trong vùng huyết tắc thường thấy tiết dịch phù, chảy máu thoát quản; nhiều vi huyết khối tơ huyết hình thành và thâm nhập mõ bào. Nếu ở phổi sẽ gây viêm phế nang xuất tiết, chảy máu tạo thành các ống nhỏ hoặc các đám lớn; nếu ở thận gây huyết tắc vi mạch cầu thận kèm theo thoái hoá và xâm nhập mõ trong biểu mô ống lượn; ở hệ thần kinh trung ương và vòng mạc gây thoái hóa myelin thành ổ.

- Về lâm sàng: khoảng 80% các trường hợp huyết tắc mõ là do chấn thương: gãy nhiều xương hoặc gãy các xương dài như thân xương đùi, vỡ xương chậu, gãy xương sườn, đốt sống hoặc do phẫu thuật chỉnh hình (thay xương bánh chè). Các trường hợp không do chấn thương: bong rộng và sâu tới lớp mỡ dưới da, tiêm tĩnh mạch các thuốc dầu (tai biến), tiêm hỗn dịch có lipid trong chụp mạch lympho, thủ thuật lấy thai, mõ hoá gan có kèm hoại tử, nhiễm khuẩn nặng mõ mõ, đái tháo đường không bù, sốc phản vệ.

Thường sau một khoảng cách tự do chừng 2 ngày, có các biểu hiện: sốt đột ngột; hội chứng suy hô hấp và tim mạch; hội chứng thần kinh tâm lý như nhức đầu, kích động, sợ hãi; những ban xuất huyết thường gặp ở vùng ngực, cổ, chấm xuất huyết ở đáy mắt.

- Về bệnh sinh: người ta cho rằng các cục huyết tắc mõ tự do tràn vào động mạch phổi sẽ vượt qua hàng rào phổi vào hệ đại tuần hoàn và gây nên những tổn thương rải rác ở các mô và cơ quan.

Một quan niệm khác cho rằng những hạt mõ tự do gây tắc ở vi mạch đại tuần hoàn không phải là huyết tắc mõ vượt qua tuần hoàn phổi đến, mà thực chất là lipid kết tủa tại chỗ do có sự đảo lộn đột ngột và sâu sắc của chuyển hóa lipid. Trong hội chứng mõ sau chấn thương có nhiều hiện tượng xảy ra kế tiếp nhau: huyết tắc mõ tự do hoặc trong tế bào ở động mạch phổi; tăng lipid máu sau chấn thương làm tăng lắng đọng mõ ở phổi. Trong khoảng cách tự do các men lipase của phổi sẽ làm giáng hoá cục huyết tắc và các lắng đọng mõ ở phổi nói trên, từ đó giải phóng vào máu các acid béo hòa tan không no hoặc no với các chuỗi lysophosphatid, chúng gây tắc hại tới nội mõ huyết quản và hồng cầu. Như vậy, sau khoảng cách tự do xuất hiện các tổn thương đặc thù: Tổn thương

nội mô, thiếu máu tan huyết và những rối loạn sinh học khác của máu như tăng lipase huyết thanh, giảm cholesterol, giảm phospholipid máu, mất cân bằng hoá lý của các lipoprotein huyết tương. Các yếu tố trên tác động làm kết tủa và tích tụ lipid dưới dạng các giọt nhỏ tự do gây tắc các vi mạch của hệ đại tuần hoàn trong toàn cơ thể.

### 5.7. Huyết tắc nước ối

Dịch nước ối bao gồm các mảnh vụn màng, tế bào malpighi, lông胎 thai nhi, chất bã có thể tràn vào dòng tuần hoàn tĩnh mạch mẹ, gây huyết tắc động mạch phổi, thường xảy ra do những cơn co tử cung quá mạnh hoặc âm đạo bị lắp tắc cản trở nước ối thoát ra ngoài. Dịch ối mang theo chất thromboplastin kích thích các yếu tố đông máu, gây nên các biến đổi sinh hóa nghiêm trọng hơn là tắc mạch: có thể gây chết đột ngột hoặc đông máu nội quản rải rác.

### 5.8. Hậu quả của huyết tắc

- Cơ học : lắp mạch, nếu ở các mạch tận có thể gây hoại tử thiếu máu mô, nếu ở thân động mạch phổi có thể gây hội chứng "tim phổi cấp tính", suy tim phổi, giảm lưu lượng máu thất trái gây trụy mạch, thiếu máu tinh mạch.

- Gây tổn thương nội mô : các loại huyết tắc đều phát động các quá trình :

- Sinh huyết khối ở nơi cục huyết tắc tiếp giáp với thành mạch;
- Phản xạ co thắt mạch gây nên các hội chứng tim phổi cấp tính, phù phổi do rối loạn huyết động học.

- Hậu quả gián tiếp tuỳ thuộc vào bản chất cục huyết tắc: huyết tắc nghiêm khuẩn thường xuất phát từ những mảnh sùi van tim; huyết tắc ung thư gây nên di căn; các vật lạ ngoại lai có thể gây nên một phản ứng viêm hạt.

## 6. NHỒI MÁU

Nhồi máu là một ổ hoại tử có ranh giới của một mô do lắp tắc động mạch (đôi khi do lắp tắc tinh mạch), gây nên thiếu máu cục bộ.

Nhồi máu trắng khi vùng mô hoại tử không có hồng cầu và nhồi máu đỏ hay chảy máu khi vùng hoại tử tràn ngập hồng cầu.

Nếu thiếu máu cục bộ không hoàn toàn, cấp tính hoặc mạn tính sẽ gây rối loạn chức năng tế bào và mô hoặc gây teo dét mô kèm theo xơ hoá.

### 6.1. Nhồi máu trắng

Thường gặp ở thận, lách, não và cơ tim là những tạng đặc có hệ thống mạch tận. Lắp tắc động mạch có thể xảy ra ở thân chính hoặc ở các nhánh của nó, vì vậy một tạng có thể có nhiều ổ nhồi máu. Dòng tuần hoàn tinh mạch ở phía dưới ổ nhồi máu vẫn lưu thông.

### **6.1.1. Hình thái:** ổ nhồi máu trắng ở giai đoạn điển hình bao gồm :

- Vùng trung tâm hoại tử đông màu trắng vàng, mật độ chắc hoặc mềm, hơi lồi lên mặt cơ quan, hình thái và kích thước khá rõ, tương ứng với vùng giải phẫu của động mạch bị lấp tắc: hình tam giác đỉnh quay về phía rốn (ở thận) hoặc hình đa vòng, vuông (ở lách). Trên vi thể vẫn còn nhận thấy cấu trúc mô, các tế bào có bào tương ưa toan, thuần nhất, nhân đồng hoặc mất nhân.

- Một riềng mỏng màu xám nhạt ở ngoại vi, ứng với phần mô bị xâm lấn bởi các tế bào tự do: bạch cầu đa nhân, mô bào và đại thực bào, kèm theo sung huyết và phù.

- Vành đai ngoài cùng, nơi tiếp giáp với mô lành có màu đỏ tím do giãn mạch và sung huyết.

**6.1.2. Tiến triển:** khi bắt đầu thiếu máu trong khoảng thời gian vài giờ (4 -12 giờ đối với nhồi máu cơ tim) không thấy được các biến đổi hình thái khi quan sát bằng mắt thường và kỹ thuật mô học thông thường, vì vậy ở bệnh nhân tử vong đột ngột do nhồi máu cơ tim có thể không phát hiện được tổn thương đặc thù nào của nhồi máu. Tuy nhiên, quan sát bằng kính hiển vi điện tử cho thấy nhiều biến đổi tế bào trong giai đoạn đầu: các mitochondri phồng to, mất hạt, chất mầm đông đặc, giãn lưỡi nội nguyên sinh và những thay đổi về mô hoá học như tiêu glucose, giảm hoạt động nhiều loại men.

Tiến triển của ổ nhồi máu giống như ổ viêm: các mạch máu giãn rộng; nhiều dịch phù, bạch cầu đa nhân, mô bào ở quanh vùng hoại tử. Các bạch cầu xâm nhập vào vùng hoại tử, chế tiết các men tiêu đạm và tham gia thực bào để dọn sạch mô hoại tử; mô liên kết xuất hiện và thay thế dần.

Một ổ nhồi máu cũ thường là một seо xơ cứng, rắn rúm, co kéo, màu trắng nhạt.

Nhồi máu do thiếu máu cục bộ ở não thường nhanh chóng dẫn đến hoại tử lỏng, vì vậy còn gọi là nhũn não; khi tiêu biến có thể để lại một hố có vỏ xơ bao bọc. Ổ nhồi máu có thể nhiễm khuẩn tại chỗ hoặc do cục huyết tắc mang tới và gây mủ hoá.

## **6.2. Nhồi máu đỏ**

Hay gặp ở các tạng rỗng, mô mềm như phổi, ruột. Lấp tắc động mạch có thể xảy ra ở các mạch máu có kích thước khác nhau; thường kèm theo rối loạn tuần hoàn chức năng hoặc thực thể của lưỡi tinh mạch tương ứng.

**6.2.1. Hình thái:** ổ nhồi máu có ranh giới rõ; hình vuông hoặc tam giác đáy quay về màng phổi, đỉnh hướng về rốn phổi nơi động mạch bị tắc; mật độ chắc, ứ đầy máu màu đen xám, vùng ngoại vi thường chảy máu.

Cũng như nhồi máu trắng, tổn thương vi thể gồm 3 vùng:

- Vùng trung tâm hoại tử chảy máu, trong đó chỉ còn hình dáng lờ mờ của phế nang.

- Vùng ngoại vi là các phế nang chứa đầy dịch phù, bạch cầu đa nhân và mô bào.

- Vành đai ngoài cùng sung huyết đơn thuần.

**6.2.2. Tiến triển:** khởi đầu trong một thời gian ngắn mô màu nhạt và khô do thiếu máu hoàn toàn. Sau đó nhanh chóng chuyển sang sung huyết mạnh, tràn ngập máu và hoại tử. Tiếp theo là phản ứng viêm ở vùng ngoại vi, chất hoại tử dần dần được dọn sạch và sẹo hoá giống như ổ nhồi máu trắng. Trong mô sẹo xơ của ổ nhồi máu đỏ có nhiều sắc tố hemosiderin màu nâu do tiêu huỷ hồng cầu.

Hiện nay chưa hiểu rõ được cơ chế tràn ngập máu trong ổ hoại tử thiếu máu do tắc động mạch. Có nhiều giải thích: có thể do các động mạch bên bị tắc hoặc suy giảm chức năng nhất thời dồn máu thứ phát vào vùng có động mạch chính bị tắc gây "hút máu ngược dòng" từ tinh mạch vào vùng mô thiếu máu; hoặc do tuần hoàn tinh mạch của vùng thiếu máu bị tắc hoặc không lưu thông vì ứ trệ máu ở thượng nguồn gây nên bởi một huyết khối tinh mạch đồng thời; hoặc do máu mới từ động mạch chính dồn vào vùng kế cận ổ nhồi máu trắng khi cơ co thắt động mạch đã ngừng; hoặc do những rối loạn huyết động học phức tạp và liên tiếp làm tắc động mạch gây nên đồng thời vừa hoại tử thiếu máu vừa co thắt các động mạch nhỏ phản xạ do vô oxy dẫn đến hồi lưu máu tinh mạch gây tràn ngập máu do thấm qua vách các vi mạch đã bị hoại tử.

Các cơ chế trên cho phép giải thích đặc điểm tiêu biểu của một số ổ nhồi máu: một ổ nhồi máu có thể qua một giai đoạn thiếu máu ngắn rồi trở nên đỏ (ở phổi); một ổ nhồi máu khác có thể đỏ rực ngay lúc khởi đầu khi hoại tử chảy máu xảy ra tức thì, thường gặp ở phổi của bệnh nhân bị ứ máu tim; các ổ nhồi máu khác màu trắng đồng thời có những vạch hoặc đám đỏ chảy máu tạo nên hình ảnh nhiều màu (ở tim); hoặc một ổ nhồi máu đỏ đột nhiên xảy ra ở một cơ quan vốn thường chỉ gặp nhồi máu trắng.

Nhồi máu đỏ phổi là do cơ quan này có hệ thống động mạch kép và sự rối loạn huyết động học như đã nói trên. Tuy nhiên, các nhánh nối tiểu động mạch - động mạch và tiểu động mạch - tinh mạch lúc bình thường vẫn khép kín, nay bị dãn do phản xạ; và các nhánh nối động mạch phế quản với tinh mạch phổi cũng tham gia vào quá trình chảy máu do đẩy máu vào lưới mao quản đã ứ đầy máu.

### 6.3. Nhồi máu tinh mạch

Thường gặp ở phổi, thận, lách, do huyết khối tinh mạch, nhất là ở những bệnh nhân có bệnh tim; ở ruột non (hiếm hơn) do huyết khối tinh mạch mạc treo; đôi khi ở thượng thận do huyết khối tinh mạch trung tâm thượng thận.

Đặc điểm đại thể, vi thể và tiến triển giống như ổ nhồi máu đó: phù mạn, chảy máu, sung huyết tĩnh máu tím xám do tắc tĩnh mạch. Tuy nhiên phải xem xét kỹ mới thấy được các tĩnh mạch bị tắc; vì vậy có xu hướng loại bỏ khái niệm nhồi máu tĩnh mạch và gọi chung tất cả các ổ hoại tử thiếu máu có tràn ngập máu là nhồi máu đỏ, cho dù nguyên nhân là lắp động mạch hoặc tĩnh mạch.

#### 6.4. Lâm sàng

**6.4.1. Toàn thân:** những ổ nhồi máu nhỏ có thể bỏ qua vì không có biểu hiện. Đa số các ổ nhồi máu gây đau đột ngột, lan toả hoặc không, sốc hoặc không sốc. Đôi khi gây tử vong tức thì do sốc không khả hồi hoặc do suy chức năng cấp tính như trong nhồi máu cơ tim. Nhồi máu thận gây suy giảm chức năng tiến triển; bệnh cảnh lâm sàng và nguy cơ tai biến tuỳ thuộc vào vị trí giải phẫu và sự lan rộng của ổ hoại tử; nhồi máu phổi gây khó thở và ho ra máu, nhồi máu cơ tim gây biến đổi bất thường trên điện tâm đồ, giảm huyết áp và rối loạn nhịp tim, nhũn não có các dấu hiệu thần kinh v.v... Tiến triển của ổ hoại tử có thể gây sốt cao lâu dài, tăng bạch cầu máu, tăng một số enzym huyết thanh như SGOT.

**6.4.2. Tại chỗ:** tuỳ thuộc vào vị trí, mức độ lan rộng và sự tái phát nhiều lần. Hoại tử có thể gây nên biến dạng, teo dét, huỷ hoại một phần hoặc toàn bộ cơ quan: ở lách gây nhiều sẹo lõm màu trắng; ở tâm thất gây phồng giãn vách thất ở cơ tim gây giãn to tim do áp lực máu; ở thận gây biến dạng, teo dét, xơ hoá v.v... Có thể gây vỡ cơ quan: vỡ tim gây chết đột ngột, vỡ lách gây tràn máu phúc mạc, thủng ruột gây viêm màng bụng thứ phát v.v...

Những tổn thương kế cận cũng góp phần trong chẩn đoán bệnh, thí dụ viêm màng tim tơ huyết có thể gặp trong nhồi máu cơ tim, viêm màng phổi trong nhồi máu phổi v.v...

### 7. SỐC

Là trạng thái suy tuần hoàn cấp tính gây thiếu máu ở mô dẫn đến vô oxy tế bào. Sốc là biến chứng tuần hoàn máu của nhiều bệnh gây nên những tổn thương mô khác nhau. Như vậy sốc mang ý nghĩa sinh lý bệnh hơn là giải phẫu bệnh. Những rối loạn huyết động học và chuyển hóa phức tạp gây nên sốc và có thể dẫn đến tổn thương không hồi phục và tử vong.

#### 7.1. Nguyên nhân

Nhiều tình trạng bệnh riêng lẻ hoặc phối hợp là nguyên nhân gây sốc: sốc chảy máu do mất máu nhiều và nhanh, sốc chấn thương, sốc phẫu thuật, sốc tim liên quan đến nhồi máu cơ tim hoặc huyết tắc phổi nặng, sốc nhiễm khuẩn do tác động trực tiếp của vi khuẩn và các chất sinh ra từ vùng viêm cũng như

dộc tố vi khuẩn, trên nội mạc huyết quản, sốc do mất quá nhiều dịch ngoài tế bào khi bị bong nặng, nôn nhiều hoặc ỉa chảy, sốc do nhiễm độc, sốc do suy thượng thận cấp tính v.v...

## 7.2. Giảm khối lượng máu

Các nguyên nhân trên, khác nhau về tính phức tạp và phương thức tác động nhưng đều gây giảm sút đột ngột khối lượng tuần hoàn dẫn đến giảm máu tĩnh mạch về tim phải hoặc giảm cung lượng máu tim trái, hoặc cả hai.

### 7.2.1. Giảm máu tĩnh mạch về tim phai: gây nên do 2 cơ chế:

- Giảm thực sự khối lượng máu do chảy máu hoặc mất dịch.
- Giảm tương đối khối lượng máu do rối loạn tuần hoàn ngoại vi gây giãn, ứ trệ máu ở vi mạch, rõ rệt là ở da, thận và lách. Ứ máu có thể nguyên phát do tác động trực tiếp của vi khuẩn lên vi mạch hoặc thứ phát sau một co mạch tạm thời do tác động của các yếu tố gây sốc qua cơ chế thần kinh - thể dịch với sự giải phóng chất catecholamin.

7.2.2. Giảm cung lượng tim trái: Cũng có thể nguyên phát trong những sốc do tim (nhồi máu cơ tim, tràn máu màng tim gây ảnh hưởng chức năng tim); hoặc thứ phát do giảm rõ rệt máu tĩnh mạch về tim phải, do biến đổi chuyển hóa hoặc chất độc tác động đến cơ tim.

## 7.3. Vô oxy và vòng luẩn quẩn trong sốc

Những hiện tượng huyết quản - huyết gây cản trở việc tưới máu các mô dẫn đến vô oxy hoặc thiếu oxy và gây nên sốc. Tình trạng vô oxy gây nên những đảo lộn chuyển hóa phức tạp làm sản sinh ra nhiều chất có độc tính hoặc không; các chất này tích tụ tại chỗ và lọt vào vòng tuần hoàn: Tiêu glucose yếm khí gây ứ đọng acid lactic và pyruvic; tăng dị hoá protein không hoàn toàn, giáng hoá mỡ không hoàn chỉnh sinh ra các chất trung gian, toan hoá các chất chuyển hóa v.v... Vô oxy cũng có thể gây phản xạ chuyển hiện tượng co mạch đầu tiên thành giãn mạch và ứ trệ máu trong các vi mạch ngoại biên dẫn đến cản trở máu tĩnh mạch trở về tim phai.

Các sản phẩm bất thường trên gây thoái hoá tế bào đặc biệt là nội mô của các vi mạch dẫn đến thay đổi tính thẩm thấu màng, thoát huyết tương, mất cân bằng điện giải, rối loạn trao đổi chất giữa máu, mô kẽ và tế bào. Ở giai đoạn muộn hơn cũng chính các sản phẩm bất thường tác động đến các cơ quan như thận, não, đặc biệt là cơ tim gây nên suy tim trái.

Như vậy tình trạng vô oxy do giảm thiểu máu lưu thông lại tác động trực tiếp hoặc gián tiếp tới quá trình đưa máu tĩnh mạch về tim và cung lượng máu ở tim thông qua những rối loạn thần kinh - thể dịch, nội tiết và tạo nên một vòng luẩn quẩn trong sốc.

#### **7.4. Tổn thương hình thái**

Tổn thương ở các mô: phù lan toả, chảy máu, huyết khối hồng cầu trong các vi mạch, và tĩnh mạch nhỏ, thoái hoá tế bào, các ổ hoại tử gặp trong một số trường hợp.

- Gan trong sốc: gây mờ hoá tế bào gan, nặng hơn sẽ gây hoại tử vùng trung tâm tiểu thùy; tổn thương khả hồi nếu bệnh nhân qua khỏi sốc.

- Tim trong sốc: sốc do mọi nguyên nhân đều tác động đến tim gây chảy máu và hoại tử dưới nội tâm mạc và ngoại tâm mạc. Hoại tử do thiếu máu ở những sợi cơ tim tạo thành các băng ngang hình d isa, mờ đục, co kéo làm cho các sợi cơ ngắn lại, mất các vách Z, tơ cơ vận veo, mất các mitochondri.

- Phổi trong sốc: ít thấy hoại tử chảy máu, thường có nhiều huyết khối nhỏ, phù vách phế nang, viêm phế nang phù và chảy máu.

- Dạ dày và ruột trong sốc: trên niêm mạc thường có những loét trót nồng chảy máu, ranh giới rõ.

- Thận trong sốc: vùng vỏ thận nhạt màu, phì đại do phù; vùng tháp thận màu nâu xám do ứ đọng sắc tố. Hoại tử cấp các ống thận gây rách vỡ màng dây và phù ở mô kẽ. Tế bào biểu mô ống thận phồng to, các mitochondri bị phá vỡ, lười nội nguyên sinh tan rã, dẫn đến hoại tử và bong biểu mô. Trong ống thận có trụ hạt chứa các mảnh vụn tế bào và sắc tố nâu của hemoglobin. Cầu thận thường nguyên vẹn trừ những trường hợp nặng có hoại tử vỏ thận.

#### **7.5. Lâm sàng**

Biểu hiện lâm sàng của sốc thay đổi tùy theo nguyên nhân, giai đoạn và tiến triển; nhưng thường có những triệu chứng cơ bản: da lạnh, nhạt màu do co mạch ngoại vi, hoặc tím tái; vã mồ hôi do kích thích thần kinh giao cảm; mạch nhanh nhỏ, tụt huyết áp, tăng hô hấp, đôi khi bất tỉnh.

Một số tác giả phân chia :

**7.5.1. Sốc nguyên phát:** bệnh nhân xỉu, trụy tim mạch do giảm đột ngột máu tĩnh mạch về tim phải gây nên do giãn mạch phản xạ và ứ trệ máu ở tuần hoàn ngoại vi; không có giảm thực sự khói lượng máu; không có suy tim phải. Sốc xảy ra khi bị xúc động quá mạnh như vui sướng, sợ hãi, giận giữ, chán ngán, ngay cả khi một chấn thương nhỏ, kim đâm vào ngón tay, chọc màng phổi v.v... Nhìn chung, bệnh xảy ra đột ngột, thoáng qua không gây tổn thương tế bào rõ rệt. Nhưng cũng có thể dẫn đến rối loạn tuần hoàn nặng hơn hoặc gây tử vong hoặc sốc thứ phát.

**7.5.2. Sốc thứ phát:** còn gọi là sốc muộn hoặc sốc thực sự. Sau thời gian co mạch tạm thời sốc có thể khả hồi do các cơ chế điều hòa nội môi đã bù trừ được

những rối loạn huyết động học và chuyển hoá do vô oxy. Giai đoạn này ngắn, chỉ trong vài giờ; điều trị dễ dàng và có hiệu quả. Phù, chảy máu và các vi huyết khối mới hình thành đều có thể thoái triển.

7.5.3. Sốc không bù trừ: nặng và kéo dài, xảy ra sau giai đoạn trên; lúc này vòng luẩn quẩn vô oxy luôn đóng kín và những sản phẩm bất thường do rối loạn chuyển hoá đã tác động đến ứ trệ tuần hoàn, suy tim, toan hoá, cô đặc máu tại chỗ v.v.. tất cả làm cho bệnh nặng hơn. Điều trị khó khăn, ứ trệ máu, phù nề, chảy máu và vi huyết khối phát triển lan rộng toàn cơ thể. Hoại tử cấp ống thận xảy ra vào ngày thứ 2 hoặc 3 của bệnh gây thiếu niệu hoặc vô niệu. Nếu qua khỏi được không để lại di chứng.

# BỆNH HỌC U

## 1. ĐỊNH NGHĨA

U là một mô phát triển mạnh mẽ gồm những tế bào sinh ra từ một dòng đã trở thành bất thường, sinh sản thừa, vượt quá yêu cầu của cơ thể, không tuân theo quy luật đồng tồn của cơ thể đó. U biểu hiện một sự mất thăng bằng liên tục, không hồi phục được.

Từ lâu người ta đã chú ý đến tính chất đa dạng của u dưới hình thái những khối sưng to ở nông hoặc ở sâu, những diễn biến rất khác nhau : loại tiến triển âm ỉ nhưng tự nhiên khỏi hoặc có thể dùng thuốc thúc đẩy cho quá trình bệnh đi đến hồi phục nhanh chóng, hoặc có thể can thiệp bằng ngoại khoa để loại bỏ nguyên nhân gây bệnh, nhưng có những khối u thầm lặng, khi biết thì đã to rồi và tiến triển rất nhanh, sự tác động của thầy thuốc hầu như vô ích. Loại này được liệt vào trong bốn chứng bệnh khó chữa trong Đông y "phong, lao, cổ, lỵ : tứ chứng nan y".

Chỉ từ khi có kính hiển vi, người ta mới có thể phân định được rõ ràng hơn những quá trình "sưng to", cái nào thuộc về u, cái nào thuộc về viêm. Nét nổi bật trong quá trình u : đó là sự sinh sản tế bào khác thường, không phù hợp với yêu cầu của cơ thể. Sự sinh sản này thay đổi cả về chất lượng cũng như số lượng trên một loại tế bào nhất định và hầu như không ngừng, trội hơn tất cả các tế bào đồng loại khác. Trong bài viêm, chúng ta đã thấy những rối loạn trong viêm dù ngắn hay dài cũng chỉ là tạm thời và trên toàn cuộc nói chung có lợi cho cơ thể, nhưng u đối với cơ thể thì khác hẳn : u không hề mang lại một ích lợi nào, khi xuất hiện chỉ gây tác hại, tối thiểu cũng làm cho vướng víu, lớn hơn nữa đè nén hoặc thâm nhập các mô xung quanh và các tế bào của u có thể di khääp cơ thể, phá huỷ, làm chết cơ thể đã nuôi dưỡng nó. Giữa u và cơ thể không có sự cộng sinh, không thể cùng có một mục đích và rõ ràng là có sự hoại sinh, cạnh tranh nhau để mà sống. Nhưng u không phải là một vật ngoại lai, mà phát sinh ra từ những tế bào của một cơ thể đã bị biến đổi. Thông thường đó là những loại tế bào nào và trong những điều kiện nào u có thể xuất hiện được?.

## 2. NGUỒN GỐC CỦA U

U có thể sinh ra từ bất cứ mô nào của cơ thể, nhưng có những mô hay gặp u nhiều hơn các loại khác. Ví dụ như u biểu mô nhiều hơn u liên kết, gấp từ 5 đến 10 lần.

Những mô thông thường hay có sự đổi mới, sự sinh sản tế bào diễn ra thường xuyên và chịu nhiều tác động của ngoại cảnh cũng có khả năng sinh u nhiều hơn. Ở nước ta cũng như trên thế giới, tần số u phát triển theo thứ tự:

- Hệ tiêu hoá
- Hệ sinh dục
- Hệ hô hấp
- Hệ tạo huyết

Ngược trở lại, những mô đặc biệt hoá cao độ hiếm có u. Ví dụ như: đơn vị thần kinh, trong khi đó u thường xảy ra trong khu vực các tế bào thần kinh đậm, có khả năng phân chia mạch mẽ.

Tùy theo các yếu tố địa dư, môi trường sống, điều kiện sinh hoạt và yếu tố nòi giống, tần số sinh u ở các mô cũng thay đổi theo.

Tại Hà Nội (cả nội và ngoại thành), tỷ lệ mắc ung thư được ghi nhận trong năm 1979 là 1482 trường hợp, với tỷ lệ ở các mô như sau:

- Ở nam giới: hàng đầu là ung thư phổi (22,5%), dạ dày (15,5%), gan(12%), vòm họng (6%), đại tràng (5,3%).
- Ở nữ giới: hàng đầu là ung thư vú (18,9%), dạ dày(12,4%), đại tràng(6%), cổ tử cung(5,9%), gan(5,7%), phổi(4,6%).

Tại Mỹ tỷ lệ ung thư được ghi nhận trong năm 1989 là:

- Nam giới: hàng đầu là ung thư tuyến tiền liệt (20,3%), phổi(20%), đại tràng(14,4%), trong khi ung thư dạ dày khá thấp (2,3%).
- Nữ giới: ung thư vú (28,1%), đại tràng (15,4%), phổi (10,6%), cổ tử cung (2,5%).

Trong vài thập kỷ qua, người ta nhận thấy tính chất biến thiên của một số ung thư như: ung thư phổi tăng nhanh ở nam giới, còn ở nữ giới là ung thư vú; với ung thư dạ dày bắt đầu giảm từ từ (ở Mỹ) còn ở Việt Nam lại tăng hơn, xếp thứ 2 sau ung thư phổi. Ung thư tiền liệt tuyến ở Việt Nam khá thấp trong khi ở Mỹ nó lại chiếm vị trí đầu tiên và tỷ lệ mắc bệnh này ở người Mỹ da đen cao gấp hai lần người Mỹ da trắng.

Hầu hết các u phát sinh ra từ những tế bào biến đổi của bản thân cơ thể đó, trừ u nguyên bào nuôi lại sinh ra từ những tế bào của phôi thai là những tế bào của một cơ thể khác.

Đại đa số các u đều có những tế bào sinh ta từ một loại tế bào nguồn, chỉ có một số nhỏ xuất phát trên hai loại tế bào kết hợp mô biểu mô và mô liên kết, ví dụ: u hạch lympho (adéno - lymphome) của tuyến nước bọt, ung thư biểu mô liên kết (épithélio-sarcome) của tử cung, u mô mầm thận hay u Wilms, v.v...

### **3. ĐẶC ĐIỂM CỦA U**

#### **3.1. U tồn tại mãi mãi**

Trong tiến triển của các u có một điểm thống nhất căn bản, đó là sự quá sản của tế bào, một sự quá sản hầu như không bao giờ ngừng tuy có những đợt nhanh, chậm khác nhau theo từng thời gian.

Một mô bình thường chỉ sinh sản khi: có sự mất chất, bị kích thích do vật lý, hoá học, vi sinh vật, v.v... nhưng khi các nguyên nhân này không còn nữa thì sự sinh sản cũng ngừng, trái lại trong u khi u đã xuất hiện rồi, dù nguyên nhân đã mất, mô u vẫn tiếp tục phát triển. Ví dụ: những người làm tại mỏ uran, sau khi thôi việc nhiều năm vẫn bị ung thư phổi; những người sử dụng chất phóng xạ, sau khi bị bệnh bạch cầu, thôi tiếp xúc, bệnh bạch cầu vẫn tiến triển.

Các chất sinh ung thư sau khi đã gây nên u rồi, có bị loại bỏ, u vẫn phát triển.

Trên các tế bào bình thường của chuột đất vàng và chuột cổng được nuôi cấy, nếu bị lây nhiễm bằng virus SV40 (Simian virus), các tế bào sẽ trở thành ác tính. Sau khi loại bỏ virus SV40 đi rồi, các tế bào vẫn tiếp tục sinh sản theo chiều hướng ác tính.

Các hiện tượng trên đây chứng tỏ sau khi đã phát động, các tế bào u tiến vào một quá trình sinh sản: tự động, không còn sự kiềm chế của các yếu tố điều hoà của cơ thể và của mô xung quanh u.

#### **3.2. U sinh sản thừa**

Trong một cơ thể bình thường, tế bào và mô đều phát triển theo một chương trình chung đã quy định đảm bảo sự hợp đồng giữa chúng, phục vụ cho sự tồn tại và phát triển của cơ thể đó. Ví dụ: các tế bào của máu có số lượng và chất lượng hằng định, tỷ lệ giữa chúng chỉ thay đổi lớn trong những điều kiện bệnh lý và nếu cơ thể có sự điều chỉnh tốt thì, trong một thời gian nhất định, trạng thái cân bằng lại được tái lập. Tỷ lệ các tế bào cân đối giữa các dòng: bạch cầu đơn nhân, bạch cầu đa nhân trung tính, toan tính, kiềm tính, lympho bào B và T, tương bào; và cân đối trong một dòng, ví dụ bạch cầu đa nhân trung tính từ loại: tiền tuỷ bào, tuỷ bào, hậu tuỷ bào, v.v...

Những tế bào trên cùng đảm nhận một chức năng:

- Nhận dạng vật lạ
- Tiêu diệt vật lạ
- Thanh thải và giải độc cho cơ thể.

Khi phát sinh u, một dòng tế bào nào đó sẽ lấn át tất cả các dòng khác về

số lượng, không gian và thời gian. Ví dụ trong bệnh bạch cầu dòng tuỷ mạn, về số lượng: số lượng bạch cầu trung tính sẽ tăng lên từ lúc bình thường khoảng 5.000 lên tới hàng vạn, trong khi đó các dòng khác dần dần bị giảm sút trầm trọng. Các bạch cầu loại tuỷ non chiếm ưu thế, xâm nhập khắp nơi trong cơ thể, không có chức năng thực bào, không có trang bị men cần thiết, gây chảy máu, làm trở ngại lớn cho việc chống nhiễm khuẩn.

Những u của tuyến cận giáp sẽ đưa đến sự huy động quá nhiều calci làm cho xương bị xơ, loãng, xốp.

Những u của các tế bào ưa bạc sẽ sản xuất thừa epinephrin gây nên những cơn rối loạn vận mạch.

### **3.3. U ký sinh trên cơ thể**

U sinh ra từ những tế bào đã bị biến đổi của một cơ thể, nhưng không thể coi u là một thành phần hữu cơ của cơ thể. U chỉ có mỗi một mối liên quan duy nhất là cướp lấy các chất nuôi dưỡng của cơ thể nhưng vẫn được cơ thể dung thứ.

U càng phát triển thì cơ thể càng suy kiệt: u khu trú ở phủ tạng nào đều làm thương tổn đến phủ tạng đó do chèn ép hoặc chảy máu, hoại tử. Ví dụ ở ung thư dạ dày, mô ung thư phát triển, phá huỷ vách dạ dày gây loét, hoại tử, chảy máu, di căn làm cho cơ thể ngày một suy mòn, nhưng khối u vẫn lớn lên, các tế bào u vẫn sản xuất mạnh mẽ.

Ung thư gan: khối u mỗi ngày một lớn trong khi đó các tế bào gan bình thường bị chèn ép, teo dét, thoái hoá, ứ mật.

U không tham gia các hoạt động chức năng của cơ thể, ví dụ: u tuyến thượng thận, trong trường hợp bình thường, khi có một sự xâm phạm, tuyến thượng thận giải phóng các lipoid của các tế bào tuyến, nhưng u tuyến không phản ứng khi có sự xâm phạm và vẫn giữ các lipoid.

### **3.4. U biểu hiện một sự mất thăng bằng liên tục**

U là một hiện tượng bất thường làm rối loạn tính đồng tồn của cơ thể hầu như không thể tự chấm dứt mà phải dùng những biện pháp triệt để như phẫu thuật toàn bộ, tia xạ, hoá học tiêu diệt, v.v... mới có thể loại bỏ u được. Chúng ta cần so sánh u với hiện tượng bất thường khác như viêm, quá sản, loạn sản trong đó cũng có những sinh sản đột xuất, có thể kéo dài nhưng bản chất khác u hoàn toàn.

**3.4.1.** Trên những đặc điểm cơ bản, chúng ta hãy so sánh sự khác nhau giữa u và viêm.

Bảng so sánh u và viêm

U	Viêm
U tạo ra một mô mới: mô này bất thường cả về số lượng cũng như chất lượng.	Viêm làm thay đổi một mô sẵn có: viêm huy động hệ lympho - đơn bào rất đa dạng, nhưng cùng đảm nhận những chức năng đối nội và đối ngoại bảo vệ cơ thể.
U không chịu sự chỉ huy của cơ thể: u là một mô thừa, ký sinh trên cơ thể, chỉ gây hại khi tồn tại.	Viêm chịu sự chỉ huy <b>của</b> cơ thể: viêm tiến triển tùy theo yêu cầu đáp ứng với sự xâm phạm, thay đổi tùy theo cơ địa.
Sinh sản tế bào không giới hạn về không gian và thời gian.	Sinh sản có giới hạn về không gian và thời gian.
Quá sản không ngừng lại khi đã hết kích thích.	Viêm ngừng lại khi kích thích đã hết.
Nguyên nhân chưa rõ, không ngăn chặn được tiến triển.	Nhiều nguyên nhân đã rõ, trong nhiều trường hợp có thể ngăn chặn được tiến triển viêm.

Trên đây là những nét hết sức khái quát không nói đến những mặt thực sự bệnh lý của viêm như: những bệnh quá mẫn, bệnh tự miễn dịch, và những trạng thái u đặc biệt có tính chất nửa viêm, nửa u như bệnh Hodgkin.

### 3.4.2. U khác quá sản

Quá sản là hiện tượng tế bào sinh sản quá mức có thể bù đắp lại sự mất chất, hay để đáp ứng lại sự tăng chức năng gấp trong quá sản tái tạo, quá sản chức năng.

- Quá sản tái tạo: sự huỷ hoại một phần phủ tạng (gan hoặc thận, v.v...) sẽ có kèm theo sự quá sản của phần phủ tạng còn lại. Quá sản này thông thường không vượt quá xa trạng thái bình thường, ngừng lại vừa đúng với yêu cầu chức năng của phủ tạng.

Cấu trúc gần như bình thường và tế bào vẫn biệt hoá và có chức năng rõ rệt (ví dụ: cắt một phần của gan, gan còn lại sẽ tăng sinh tế bào để đảm bảo chức năng).

- Quá sản chức năng: một số phủ tạng là cơ quan tiếp nhận nội tiết và nếu các hormon vì một lý do nào đó tăng lên sẽ có sự tăng sinh tế bào ở cơ quan tiếp nhận. Ví dụ như tuyến vú, tử cung, tinh hoàn là những phủ tạng tiếp nhận và sự quá sản của các tế bào tuyến xảy ra dưới sự kích thích hormon.

Ví dụ: niêm mạc tử cung quá sản dưới tác dụng của hormon của buồng

trứng hoặc sau khi tiêm estrogen. Nếu ta ngừng tiêm estrogen, niêm mạc tử cung sẽ trở lại trạng thái bình thường.

Vì vậy mà quá sản khác u ở chỗ là có sự hạn chế về số lượng và thời gian của sự sinh sản tế bào, khi ngừng kích thích, quá sản tế bào cũng ngừng lại, chức năng vẫn tương đối đảm bảo.

#### *3.4.3. U khác loạn sản*

Loạn sản là sự quá sản và thay đổi phần nào chất lượng của tế bào và mô nhưng vẫn nằm trong sự điều chỉnh của cơ thể. Loạn sản có thể bình thường hoặc có thể dẫn đến ung thư.

Loạn sản có thể chia làm hai loại:

- Loạn sản đơn giản:

- Tế bào quá sản vừa phải
- Xếp lớp tế bào nguyên vẹn
- Nhân tế bào đều nhau
- Biệt hoá tế bào rõ ràng

- Loạn sản trầm trọng (cần theo dõi):

- Tế bào quá sản mạnh
- Nhân tế bào không đều nhau
- Nhiều tế bào non kiềm tính
- Sự xếp lớp và biệt hoá vẫn tồn tại.

Như vậy loạn sản khác hẳn ung thư vì:

Không có đảo lộn cấu trúc

Không có những phân chia bất thường và sự sinh sản tế bào vẫn bị hạn chế.

Vẫn có sự biệt hoá tế bào, tuy có nhiều tế bào non hơn bình thường.

Nhưng phải thấy rằng giữa ung thư thực sự và loạn sản, không phải dễ dàng phân định mà phải xem xét nhiều vùng và theo dõi lâu dài.

### **4. CẤU TẠO CỦA MÔ U**

Như mô bình thường, u cũng có tế bào cơ sở và chất đệm, hình thái và sự bố trí của các thành phần tạo lại một phần nào các thành phần của mô mà từ đó u phát sinh ra.

#### **4.1. Cơ bản u**

Cơ bản u là thành phần cơ sở của u, dựa vào đó ta có thể phân định là u thuộc về thành phần biểu mô hay liên kết hay thuộc cả hai. Nếu u thuộc về

biểu mô thì cơ bản u và chất đệm u phân biệt với nhau rõ rệt, còn nếu u thuộc về mô liên kết thì khó nhận ra cơ bản u và chất đệm u.. Ví dụ:

- U tuyến nội mạc tử cung có thể nhận một cách dễ dàng giữa các tuyến quá sản với chất đệm là mô xơ, cơ trơn, huyết quản.

- U xơ-cơ (u liên kết): khó phân biệt đâu là u, đâu là mô xơ, mô cơ bình thường.

#### **4.2. Chất đệm u**

Chất đệm u là khung liên kết - huyết quản, có vai trò nuôi dưỡng tế bào cơ sở, chất đệm này thường uốn theo sự phát triển của cơ bản u nhưng chất đệm u cũng có thể không đồng đều làm ảnh hưởng đến quá trình tiến triển của u, hoặc chất đệm có những phản ứng của cơ thể đối với u dưới những hình thức viêm khác nhau.

Chất đệm gồm có:

- Mô liên kết
- Huyết quản và bạch huyết quản
- Các nhánh thần kinh
- Các tế bào phản ứng như lympho bào, đại thực bào, bạch cầu đa nhân, v.v...

### **5. TIẾN TRIỂN CỦA U**

#### **5.1. Tại chỗ**

U phát triển tại chỗ trong một thời gian lâu, dù là u lành hay ác tính. U lành phát triển đồng đều, có tính chất đè ép mô lành chung quanh, nhưng u ác tính mọc thành nhiều nụ, nhiều mũi dùi xuyên sâu vào mô lành, phá huỷ, gây chảy máu, hoại tử. U dễ lách vào các khe bạch huyết, thường phá vỡ những tinh mạch vách mỏng manh hơn các động mạch. Từ đó u ác tính có thể gây nên những huyết khối và phát triển trong lòng mạch gây tắc mạch (mạch máu cũng như mạch bạch huyết).

#### **5.2. Toàn thể**

U ác tính dễ lan xa, có thể vẫn nối liền với khối u nguyên phát, nhưng cũng có thể chỉ một số khối tế bào nhỏ hoặc di trong huyết quản (thường là u liên kết) hoặc di theo cả hai đường (máu và bạch huyết) rời khỏi mô sinh ung thư nguyên phát, di tới những phủ tạng khác.

Ví dụ:

- Ung thư cổ tử cung di căn vào các hạch, lёn phổi, lёn não.
- Ung thư vú di căn vào các hạch phụ thuộc, vào não, xương, v.v...

Một ung thư có độ ác tính cao do tính chất di căn nhanh, nhiều phủ tạng, di xa.

### 5.3. Tái phát

U lành cũng có thể tái phát do không cắt bỏ được trọn vẹn. Ví dụ: u túi nhầy lành buồng trứng, khi mổ để vỡ vỏ của u, các tế bào u rơi vào phúc mạc và sau đó sinh sản có thể đưa đến tử vong. Nhưng nói chung u lành rất hiếm tái phát.

U ác tính dễ tái phát không những tại chỗ mà còn có thể ở từng vùng hoặc ở các phủ tạng khác.

Chính vì tính chất tái phát này mà phải điều trị, theo dõi lâu dài (thời gian từ 3 đến 5 năm) mới tương đối đảm bảo khỏi bệnh.

## 6. CHẨN ĐOÁN U

Đứng trước một người bệnh bị u, bao giờ người thầy thuốc cũng đặt ra câu hỏi: đây là một u lành hay ác tính, để có thái độ xử trí kịp thời, đúng đắn nhất. Hai loại đó đối lập nhau về nhiều tính chất: đại thể, vi thể, tiến triển.

Điều trước tiên, ta phải loại bỏ những loại viêm giả u, như viêm lao (cổ tử cung bị viêm lao rất dễ nhầm với ung thư cổ tử cung), quá sản chức năng của tuyến vú dễ nhầm với ung thư vú, v.v...

### 6.1. U lành

Có bốn đặc điểm:

- Phát triển tại chỗ và chậm: u lành mọc tại chỗ, thường là chậm, không làm chết người, trừ phi mọc vào vị trí hiểm yếu. Nó có thể có một khối lượng lớn sau nhiều năm tiến triển.

Ví dụ: u mõ mọc ở dưới da, không đau, mồi đầu to bằng quả táo, sau mấy năm to dần lên.

- Có ranh giới rõ rệt: nhìn đại thể, u lành có vỏ xơ bọc, do đó dễ bóc tách toàn bộ khối u. Ví dụ: u xơ tuyến vú, u xơ-cơ tử cung.

U là một khối cứng rắn, độ chắc tương đối đồng đều, di động so với mô chung quanh.

- Giống mô bình thường: về vi thể, u lành tạo lại một cách trung thành cấu trúc của mô sinh ra nó, không có đảo lộn cấu trúc.

U chỉ có xu hướng chèn ép chứ không xâm nhập. Ví dụ: U tuyến ruột già: u tuyến có rất nhiều tuyến Lieberkuhn chế chất nhầy như tuyến bình thường, màng đáy của tuyến rất rõ.

Các tuyến vẫn ở trên cơ niêm.

- **Hiếm tái phát, không di căn:** nếu u lành được cắt bỏ triệt để, u không mọc lại nữa, không bao giờ ta thấy u lành theo các đường máu hay bạch huyết đến mọc ở nơi khác xa chỗ u phát sinh (di căn).

## 6.2. U ác tính

Có bốn đặc điểm:

- Phát triển nhanh: thường u ác tính phát triển nhanh, giết người từ vài tháng đến vài năm. Sự bành trướng không bao giờ ngừng cả. Nhưng hiện nay, việc phát hiện rất sớm những u ác tính đã cho thấy trong một thời kỳ lâu dài u tiến triển chậm, tiềm tàng, nhưng đến một lúc nào đó, tốc độ phát triển tăng vọt, lúc đó thì đã khá muộn.

- Ranh giới không rõ rệt: u ác tính giới hạn với mô lành lờ mờ, có nhiều rễ xâm nhập, cắm sâu vào mô chung quanh do đó mất tính di động, gây nên một quẳng cứng khi sờ nắn.

Ví dụ: ung thư vú, u là một khối cứng rắn, dính chặt vào mô chung quanh nên di động khó khăn. Nếu u đã phát triển lâu:

Da bị co rùm và lùi sùi như da cam.

Núm vú bị thụt sâu vào trong,

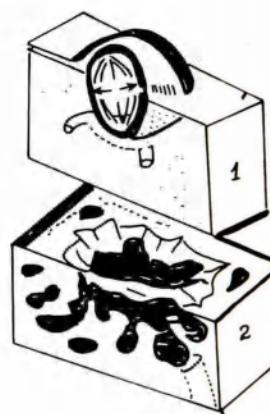
U dính vào da, cơ,

Dễ gây chèn ép dây thần kinh gây đau.

- Không giống mô bình thường: Về vi thể, nói chung u ác tính quá sản mạnh, phá vỡ lớp đáy, chui vào trong lớp đệm làm thành những khối tế bào thâm màu, nhân không đều nhau, nhiều nhân quái, nhân chia. Tế bào u phần lớn là non, chỉ gợi lại phần nào mô cũ.

Ví dụ ung thư biểu mô dạng thượng bì ở da, tế bào của lớp sinh sản phát triển mạnh, phá vỡ lớp đáy chui vào trong trung bì làm thành những khối tế bào thâm màu, có nhiều hình quái, nhân chia. Có những khối sưng hoá là những tế bào gai bị chết ngay giữa những đám tế bào ung thư non hoạt tính rất cao.

- Rất dễ tái phát, di căn: dù là đã cắt bỏ rộng rãi, do tính chất thâm nhập sâu và lan xa của chúng, các mô ung thư dễ dàng mọc trở lại hoặc tại chỗ hoặc di căn xa.



Hình 6. U lành (1) và U ác (2)

Chúng ta tổng hợp dưới đây các đặc tính khác nhau giữa u lành tính và u ác tính (Hình6):

U lành tính	U ác tính
Đại thể	
J có vỏ bọc, dễ bóc tách, ranh giới rõ rệt, không xâm nhập chỉ đe lấn, có tính di động khi sờ nắn.	U không có vỏ bọc, ranh giới lờ mờ, xâm nhập sâu, có nhiều rễ ăn vào mô xung quanh, phá hủy. Không còn tính di động, làm thành một quầng cứng, đanh.
Vi thể	
Cấu tạo giống mô lành	Cấu tạo không giống mô lành, cấu trúc đảo lộn.
Không có hay có ít nhân chia. Không có hình nhân quái.	Có nhiều nhân chia, nhân không đều. Có hình nhân quái.
Tiến triển	
Tiến triển chậm, tại chỗ.	Tiến triển nhanh.
Không làm chết người, trừ trường hợp đặc biệt ở vị trí nguy hiểm.	Giết người (gây chảy máu, hoại tử).
Không có di căn	Di căn.
Điều trị	
Khi được cắt bỏ, khỏi hẳn.	Dễ tái phát ở chỗ này hay chỗ khác. Điều trị khó khăn.

## . PHÂN LOẠI CÁC U THEO MÔ HỌC

Chúng ta đã biết cơ thể có loại mô nào thì có loại u đó, trừ một trường hợp duy nhất u nguyên bào nuôi sinh ra từ các tế bào của rau thai nhưng phát triển từ cung của người mẹ.

Phân loại theo mô học tiện dụng, hợp lý, dễ thống nhất nên rất phổ biến.



Hình 7a. U nhú



Hình 7b. Ung thư biểu mô dạng thượng bì  
(biểu mô vảy)

U lành tính

U ác tính

### A - U BIỂU MÔ

U biểu mô lành

Ung thư biểu mô  
(carcinoma, epithelioma)

#### 1. Biểu mô phủ

Dạng thượng bì: U nhú

a) Ung thư dạng thượng bì:

U lồi

Tế bào dày

Tế bào trung gian

Tế bào gai:

- Không sừng hoá

- Có sừng hoá (cầu sừng)

b) Ung thư biểu mô trụ

#### 2. Biểu mô tuyến

Trụ: U nhú

Ung thư tuyến

U tuyến lành

### B- U LIÊN KẾT

U liên kết lành

Ung thư liên kết (sarcome)

1. U xơ

1. Ung thư tế bào xơ

2. U mờ

2. Ung thư tế bào mờ

3. U sụn

3. Ung thư tế bào sụn

4. U xương

4. Ung thư xương v.v...

5. U cơ trơn, cơ vân
6. U huyết quản:
  - Huyết quản
  - Bạch huyết quản
7. U liên võng
8. U mô bào
9. U màng khớp
10. U tế bào trung diệp
11. U lympho bào
12. U tương bào
13. U tế bào nội mô
14. U tế bào áo huyết quản
15. U dòng bạch cầu có hạt

#### C- U CỦA MÔ ĐẶC BIỆT

- |  |  |
|--|--|
| 1. Màng não:                             | 1. Màng não:   |
| U màng não                               | Ung thư tế bào màng não  |
| U nguyên bào màng não                    |  |
| 2. Thần kinh:                            | 2. Thần kinh:  |
| U tế bào đệm                             | Không phân biệt ung thư hay lành do vị trí hiểm yếu ở hệ thần kinh trung ương. |
| U đơn vị thần kinh                       |  |
| U nguyên bào thần kinh                   |  |
| 3. Sợi thần kinh:                        | 3. Sợi thần kinh:  |
| U sợi thần kinh:                         | Ung thư sợi thần kinh  |
| - Hệ thần kinh trung ương                |  |
| - Ngoại vi                               |  |
| 4. Giao cảm và cận giao cảm:             | 4. Giao cảm và cận giao cảm:   |
| U hạch thần kinh giao cảm                | Không phân biệt ung thư hay lành.  |
| U cận hạch giao cảm (tuy<br>thượng thận) |  |

#### D - MÔ HẮC TỐ

- |                  |   |
|------------------|---|
| Nốt ruồi (naevi) | Ung thư hắc tố (mélanome hay naevo-carcinome) |
|------------------|---|

## E - MÔ BÀO THAI

1. Đơn giản (một loại mô):

U túi:

- Dạng thương bì
- Dạng nhày
- Thanh dịch
- Đa túi

U men răng (adamantinome)

U xương răng (odontome)

U dây sống (chordome)

2. Phức tạp (u quái):

U khe nang

U trung bì

U quái:

- Tinh hoàn

- Buồng trứng

3. U nguyên bào nuôi:

Chùa trứng lành tính

1. Tuỳ theo thành phần nào trở thành ung thư sẽ được thành phần đó mà định danh cho loại ung thư. Thông thường chỉ một loại mô trở thành ung thư.

2. U nguyên bào nuôi:

Chùa trứng xâm nhập

Ung thư biểu mô- màng đệm hay ung thư nguyên bào nuôi.

## 8. TÍNH SINH HỌC CỦA SỰ SINH TRƯỞNG U

Quá trình phát triển tự nhiên của u ác tính có thể chia làm 4 giai đoạn:

- \* Sự thay đổi ác tính trong tế bào đích (được gọi là sự biến đổi).
- \* Sự sinh trưởng của các tế bào đã bị biến đổi
- \* Sự xâm nhập tại chỗ
- \* Những di căn di xa

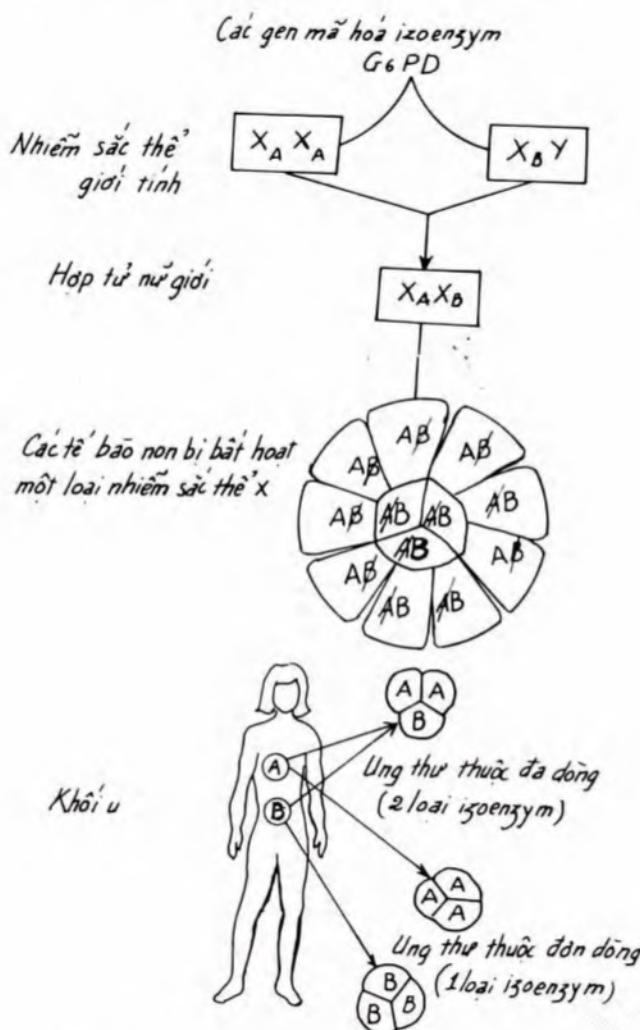
### 8.1. Sự sinh trưởng của tế bào u

Là sự sinh trưởng thừa ra và không thể hoà hợp với sự sinh trưởng của mô lành, đó là nét cơ bản của một mô tân tạo.

Trước tiên cần phải xem xét mô của u phát triển ra sao và phải bàn luận xem nó có thể là đơn dòng (các tế bào u sinh ra từ một tế bào độc nhất đã bị biến đổi thành tế bào u), hoặc là đa dòng (tế bào u được sinh ra do sinh sản của nhiều loại tế bào đã bị biến đổi một cách độc lập).

## 8.2. Tính chất dòng (clone) của các u

Để làm sáng tỏ vấn đề này, người ta nghiên cứu một số u ở những phụ nữ có dị hợp tử về gen liên quan đến việc sản xuất một số enzym trên nhiễm sắc thể X. Chúng ta biết rằng glucose - 6 - phosphat dehydrogenase (G6PD) trong đó có nhiều iso-enzym được mã hóa bởi một gen trên nhiễm sắc thể X. Trong quá trình phát triển thường có sự bất hoạt một nhiễm sắc thể X trên tất cả các tế bào của bào thai là giới nữ trong giai đoạn phôi nang. Như vậy, mọi phủ tạng của giới nữ là một phức hợp của hai tập hợp tế bào.



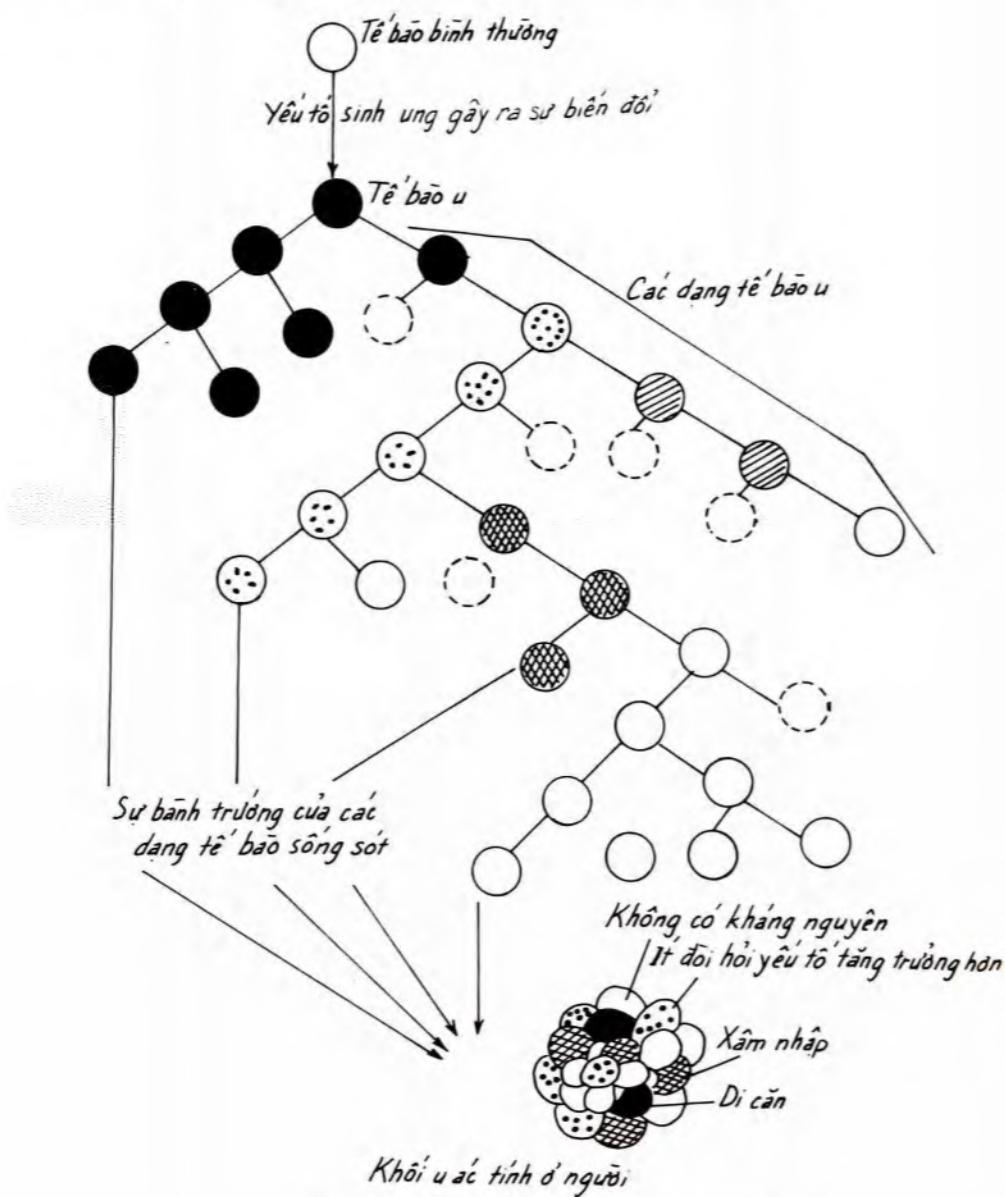
Hình 8. Sơ đồ mô tả sử dụng iso-enzym đánh dấu để minh họa tính đơn dòng của u ác tính.

Một tập hợp thuộc nhiễm sắc thể X hoạt động có nguồn gốc mẹ và một tập hợp khác thuộc nguồn gốc bố. Ngược lại, ở một số phụ nữ, thường là nữ da đen, trong 2 nhiễm sắc thể X, mỗi loại lại mã hóa cho một iso-enzym G6PD khác nhau. Hầu hết các khối u ở phụ nữ đó (dị hợp tử về iso-enzym G6PD) chỉ có biểu hiện một loại iso-enzym đơn độc, điều đó cho thấy các khối u này có nguồn gốc đơn dòng (Hình 8).

Trong một số nghiên cứu gần đây được tiến hành với 50 u đại tràng (trong đó 20 trường hợp là ung thư biểu mô và 30 trường hợp là ung thư tuyến) và phần lớn các u tuyến cận giáp, đều thấy có biểu hiện đơn dòng (bất hoạt nhiễm sắc thể X). Trong khi đó, tế bào bình thường nằm kề với khối u lại biểu hiện tính đa dòng.

Tuy nhiên, trong số ít trường hợp cá biệt, ung thư lại biểu hiện tính đa dòng và đôi khi có nhiều ổ (như bệnh đa polip của ruột già).

### 8.3. Động học về sự sinh trưởng tế bào u (Hình 9)



Hình 9. Tính sinh học của sự phát triển u

Trong mọi trường hợp, nếu một ung thư là đơn dòng, tế bào bị biến đổi có kích thước vào khoảng  $10\mu\text{m}$  đường kính; người ta đặt câu hỏi: cần bao lâu để tạo ra một khối u có thể phát hiện được bằng lâm sàng? Ta có thể tính dễ dàng

là tế bào bị biến đổi phải trải qua 30 lần nhân đôi quần thể để sinh ra  $10^9$  tế bào (cân nặng xấp xỉ 1g). Đó là khối u nhỏ nhất mà lâm sàng có thể phát hiện được. Ngược lại, chỉ cần thêm 10 lần nhân đôi để sinh sản ra khối u có  $10^{12}$  tế bào (cân nặng xấp xỉ 1 kg). Đây là nhận định cơ bản dựa trên sự thừa nhận rằng các tế bào được sinh ra từ các tế bào bị thay đổi kia đều có khả năng phân chia và không có sự mất mát (chết) tế bào. Điều này không hoàn toàn đúng với thực tế, người ta phải đặt ra câu hỏi:

- Liệu các tế bào u cứ sản xuất ra tế bào ung thư một cách đều đặn và không ngừng ?

- Thời gian nhân đôi tế bào u là gì ?

- Số lượng tế bào còn lại trong số các tế bào đã nhân đôi ?

- Tốc độ của các tế bào đã bị bong ra và mất đi (chết) trong tổn thương đang phát triển ?

Ở đây người ta thấy sự tăng trưởng mạnh tế bào u thường không có nghĩa là chu kỳ tế bào của chúng bị ngắn đi. Tỷ lệ bào trong một quần thể u thuộc tập hợp sinh sản được gọi phân số sinh trưởng (GF). Muốn hiểu nó phải có chỉ số đánh dấu. Người ta tiến hành: đem ủ một mẫu khối u với 3H-thymidin giúp ta đánh dấu tế bào đang phân chia ở pha S. Như vậy có thể tính được tỷ số tế bào được đánh dấu trên tổng số tế bào bằng phương pháp tự chụp phóng xạ. Điều này đáng được chú ý vì trong khối u đặc thì trị giá điển hình của chỉ số đánh dấu chỉ vào khoảng 2-8%.

Tốc độ quá sản này chậm hơn tốc độ sinh sản của biểu mô bình thường đang tái tạo trong ruột non (chỉ số này là 16%). Chỉ trong các u phát triển cực nhanh và rất ác tính như u lymphô có độ ác tính cao là có chỉ số đánh dấu xấp xỉ bằng 30%.

Trong các u nói chung có sự sinh sản khá nhanh thì phân số sinh trưởng gần bằng 20%. Trong các u đang sinh trưởng, các tế bào con có thể rời bỏ ổ sinh sản bằng 3 cơ chế:

- Do các tế bào ung thư có độ dính kém hơn tế bào bình thường và thường bị chết do sự bong rụng tế bào.

- Một số tế bào có thể thoái hoá, do đó chúng mất khả năng tự tái tạo.

- Các tế bào có thể đi vào pha Go.

Người ta tính vào khoảng 75 - 90% các tế bào u bị mất đi từ ổ nhân đôi do một hoặc nhiều cơ chế này; do đó người ta tạm kết luận:

Các khối u đang sinh trưởng hoặc sinh trưởng một cách tuần tiến đều không phải là một mảng phát bệnh lý mà chính là không có sự cân đối giữa sinh trưởng và chết tế bào. Chính các u đã phá vỡ sự đồng tồn tốt đẹp giữa sinh trưởng và chết tế bào mà điều này lại rất đặc trưng cho quá sản tế bào của mô lành.

Nghiên cứu động học tế bào cho thấy tốc độ phát triển u phu thuộc vào tốc độ sinh trưởng tế bào và sự mất cân đối giữa sinh sản và chết tế bào. Một số bệnh bạch cầu, u lympho và một số ung thư phổi (ung thư tế bào nhỏ) có phân số sinh trưởng cao, do đó diễn biến lâm sàng rất nhanh. Ngược lại, một số u thường gặp (u đại tràng, u vú) có phân số sinh trưởng thấp và sự sinh sản tế bào vượt sự chết của tế bào chỉ vào khoảng 10%, nên chúng có xu hướng phát triển với nhịp chậm hơn nhiều. Chính phân số sinh trưởng tế bào u ảnh hưởng rất nhiều tới mẫn cảm với hoá trị liệu trong ung thư, do một số tác nhân chống ung thư đều tác động trên tế bào đang tạo DNA. Ta có thể thấy một khối u có chỉ số sinh trưởng là 5% trong quần thể nhân đôi thì nó phát triển rất chậm, nhưng lại ít đáp ứng với hoá trị liệu ; vì các thuốc chống ung thư chỉ diệt được các tế bào đang phân chia. Ngược lại, các u phát triển nhanh, do có nhiều tế bào phân chia nên rất mẫn cảm với hoá trị liệu. Khi chúng ta hay gặp nhân chia trong một khối u thì điều này chứng tỏ tốc độ phát triển nhanh của khối u đó. Nhưng cũng phải lưu ý rằng sự phát triển u còn phụ thuộc vào phân số sinh trưởng của tế bào.

Trung bình người ta thấy khối u phát triển trong khoảng 90 ngày sẽ có 30 lần nhân đôi quần thể với chu kỳ tế bào là 3 ngày.

Nhưng thực tế thì thời gian phát triển tiềm tàng của khối u tới khi lâm sàng phát hiện được là không thể tiên đoán, có khi tới hàng năm. Chỉ biết rằng, khi phát hiện được khối u thì tế bào đã nhân lên trong chu kỳ quá nhiều lần. Do đó, điều đáng buồn là chưa thể tiên đoán được sự phát triển của ung thư.

#### **8.4. Sự sinh trưởng tế bào trong ống nghiệm**

Trong nuôi cấy, tế bào u có một số nét khác với tế bào bình thường. Những nét khác biệt này được tóm tắt như sau:

- Các tế bào u thoát khỏi cơ chế kiểm soát: Các tế bào bình thường được nuôi cấy trong huyết thanh sẽ tiếp tục phân chia trong môi trường và phát triển thành một đơn lõp dính nhau rồi chúng ngừng nhân đôi do ức chế tiếp xúc và ức chế bởi mật độ tế bào. Trong khi đó, các tế bào bị biến đổi lại mất tính chất này. Do đó, trong nuôi cấy tế bào, các tế bào u thường phát triển quá nhiều và chồng chất lên nhau một cách hỗn độn.

- Các tế bào u chỉ cần ít huyết thanh trong khi sinh trưởng. Ngược lại, các tế bào bình thường lại phải cần nhiều huyết thanh hơn. Có sự trái ngược này là do nhiều tế bào ung thư đã tổng hợp ra các yếu tố sinh trưởng dạng polypeptid, chất này được tiết ra và kích thích chúng sinh sản nhanh.

- Tế bào u độc lập với sự bám dính: hầu hết các tế bào bình thường chỉ phát triển khi chúng bám vào bề mặt rắn, còn các tế bào ung thư có thể phát triển trên thạch mềm.

- Tế bào u mất sự thuần thực do không có sự biệt hoá cuối cùng và chết tế

bào, vì vậy chúng sống được trong thời gian khá dài rồi sau đó có khả năng phân chia tiếp và tụ hợp lại.

- Các tế bào bị biến đổi có thể coi là "bất tử". Các tế bào bình thường chỉ có thể nuôi cấy trong một thời gian nào đó, chúng phân chia ít rồi chết đi. Ngược lại, tế bào ung thư có thể duy trì không giới hạn (một số có thể kéo dài tới nhiều thập kỷ).

- Khả năng cấy ghép: ngược lại với tế bào bình thường, tế bào u có thể sinh sản trong ống nghiệm và tiếp tục sinh sản khi được ghép vào tủy chủ đồng gen.

- Tính không dính kết: do sự thay đổi tính kết dính của protein tại bề mặt tế bào mà thực chất là do sự biến đổi của một số glycoprotein (như fibronectin) vì thế các tế bào u không dính nhau. Chính điều này làm tế bào ung thư dễ dàng xâm lấn.

## 9. NGUYÊN NHÂN SINH U

Từ thời Percival Pott (1775), một nhà phẫu thuật Anh đã nhận thấy có sự liên quan giữa ung thư bìu với chất bồ hóng bám vào da của người thợ thông ống khói. Từ đó đến nay, con người cố gắng nghiên cứu tìm tòi nguyên nhân sinh ra các khối u đặc biệt là các khối u ác tính. Người ta nhận thấy có rất nhiều tác nhân gây ra sự chuyển dạng ác tính của các tế bào trên vitro cũng như các khối u ác tính trên súc vật thực nghiệm. Các tác nhân đó được xếp vào 3 nhóm lớn:

- Các hoá chất sinh ung
- Các năng lượng bức xạ (phóng xạ)
- Các virus sinh ung

Sau đây chúng ta điểm qua từng nhóm này.

### 9.1. Các hoá chất sinh ung

Các hoá chất sinh ung có cấu tạo vô cùng khác nhau, nó bao gồm cả các sản phẩm có nguồn gốc thiên nhiên và nhân tạo (qua sinh tổng hợp), chúng gồm có hai loại:

#### 9.1.1. Các chất sinh ung tác động trực tiếp

- Các tác nhân alkyl hoá
  - $\beta$ - propiolactone
  - Dimethyl sulfate
  - Diepoxybutane
  - Các thuốc chống ung thư (cyclophosphamide, chlorambucil, nitrosoureas, và các chất khác)

- Các tác nhân axyl hoá

- 1-Acetyl - imidazole
- Dimethylcarbamyl chloride

9.1.2. Các chất sinh ung thư tác động gián tiếp gồm: (Các tiền chất sinh ung cần phải qua quá trình hoạt hoá chuyển hoá):

- Các chất hydrocarbon thơm đa vòng và dị vòng:

- Benz (a) anthracene
- Benzo (a) pyrene
- Dibenz (a, h) anthracene
- 3-Methylcholanthrene
- 7-12-Dimethylbenz (a) anthracene

- Các amin thơm, các amide và các phẩm nhuộm nhóm AZO:

- 2- Naphthylamine (beta- naphthylamine)
- Benzidine
- 2- Acetylaminooazobenzene

- Các sản phẩm từ các cây tự nhiên và từ các loại vi khuẩn:

- Aflatoxin B1
- Griseofulvin
- Cycasin
- Safrole
- Quả cau (Betel - nuts)

- Các chất khác:

- Nitrosamine và các amide
- Vinyl chloride, nickel, chromium
- Các thuốc trừ sâu, các thuốc diệt nấm

Qua nghiên cứu các hoá chất sinh ung, người ta nhận thấy chúng có các đặc tính sau:

- Đại đa số các hoá chất sinh ung là các tác nhân gây đột biến. Các chất sinh ung tác động hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp qua vai trò hoạt hoá các enzym để tác động tới DNA gây nên các sai lệch trong việc mã hoá của quá trình sao chép và nhân đôi các chất liệu di truyền.

- Để xuất hiện các đột biến khởi điểm thường phải cần tới các chất xúc tác như phorbol. Trong khi đó, các chất xúc tác không có khả năng gây đột biến và cũng như khả năng sinh u. Chúng chỉ có thể ảnh hưởng tới sự tăng sinh từng dòng (clone) tế bào khởi thuỷ và làm thay đổi chương trình biệt hoá của chúng bằng cách hoạt hoá các enzym theo con đường biến dị sinh học.

- Hai giai đoạn khởi đầu và xúc tác kế tiếp nhau là do quá trình tiến triển của khối u, từ đó tạo ra nhiều nhóm nhỏ tế bào (subclone) khác nhau về kiểu hình. Chính tác động của các đột biến mới trên tế bào đã bị biến đổi là nguyên nhân của sự việc này. Vì vậy mà hình như sinh ung thư bao gồm nhiều giai đoạn, do nhiều gen bị tác động và có thể có nhiều cơ chế khác nhau.

- Nhiều tác động sinh ung thư khác nhau có thể cùng hiệp đồng tác động sinh ra các biến đổi về tế bào. Dưới ảnh hưởng của các tia phóng xạ, các tế bào dễ bị tổn thương hơn khi bị các hóa chất sinh ung hoặc các virus sinh ung tác động. Ví dụ: trong khói thuốc lá có các hydrocarbon thơm đa vòng, mà thành phần chính là nitrosamine và các hóa chất khác, chúng có vai trò như các chất hiệp đồng sinh ung (cocarcinogenesis).

Người ta thấy rằng ở loài người thì tần số ung thư tăng lên cùng với tuổi đời, do cơ thể, theo năm tháng, chịu tác động ngày càng nhiều của các chất sinh ung khác nhau.

### **9.2. Các chất phóng xạ sinh ung**

Các năng lượng bức xạ hoặc ở dạng các tia cực tím của ánh sáng mặt trời hoặc dưới dạng các chất phóng xạ đặc biệt và điện tử ion hoá, đều có thể gây chuyển dạng hầu hết các loại tế bào trên thực nghiệm và có thể sinh ra ung thư trên cơ thể sống (*in vivo*). Ở người, các chất phóng xạ sinh ung gây tổn thương theo mức độ thứ tự sau: thường gặp nhất là bệnh bạch cầu (trừ bệnh bạch cầu lympho mạn tính) sau đó là ung thư tuyến giáp (nhưng chỉ ở người trẻ tuổi), ung thư vú, ung thư phổi và ung thư tuyến nước bọt. Ngược lại, các mô khác như: da, xương và hệ thống ống tiêu hoá lại khá vững bền dưới tác dụng của các tia phóng xạ sinh ung. Cho đến nay người ta vẫn chưa biết một cách chính xác về cơ chế sinh ung của các chất phóng xạ. Các chất phóng xạ có thể gây ra đứt đoạn nhiễm sắc thể, chuyển đoạn và đột biến điểm gây rối loạn các protein, và bắt hoạt các enzym. Có 2 thuyết được chấp nhận là:

- Chất phóng xạ gây ion hoá trực tiếp các đại phân tử của tế bào.
- Theo "thuyết gián tiếp", đầu tiên chúng tác động qua lại với phân tử nước hoặc với phân tử oxy để sinh ra các gốc tự do, sau đó các gốc tự do này gây tổn thương tế bào qua con đường DNA- đó là tác động gây đột biến thân (Soma). Đồng thời, đặc tính gây đột biến gen lại phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: chất lượng phóng xạ, liều lượng, tốc độ liều lượng, việc sửa chữa DNA và yếu tố vật chủ (bào thai, trẻ nhỏ dễ bị tổn thương hơn người lớn; tiềm năng miễn dịch; các loại hormon và loại tế bào) ảnh hưởng đến khả năng sinh ung của chất phóng xạ.

### **9.3. Các virus sinh ung**

Có nhiều loại virus gây ung thư ở động vật và ở người. Chúng được chia thành 2 nhóm lớn: các virus DNA và RNA.

### **9.3.1. Các virus sinh ung thư loại DNA**

Người ta chú ý đến 3 loại virus hay gây ung thư nhất ở người: Papilloma virus, Epstein - Barr virus và virus viêm gan B

\* Các papilloma virus ở người (HPV: Human papilloma virus)

Ngay từ 1907, Giuffo đã đề cập đến các hạt cơm ở người (u biểu mô lành tính hoặc u nhú của da) là do các tác nhân truyền bệnh dưới dạng tế bào tự do. Đến năm 1933, Shope đã phát hiện ra tác nhân sinh bệnh trên các u nhú ở thỏ là các virus sinh u nhú (HPV). Kể từ đó, vai trò của virus sinh u ở người (u hạt cơm) đã được khẳng định và chúng cũng có thể là nguyên nhân gây ra một số ung thư ở người.

Qua nghiên cứu về gen học, người ta đã phân ra thành 50 loại HPV khác nhau. Thường mỗi loại HPV lại có những biểu hiện bệnh cảnh lâm sàng và giải phẫu bệnh rất đặc biệt.

#### **Một số loại HPV và các tổn thương phôi hợp**

Loại HPV	Loại u nhú lành tính	Loại HPV	Loại ung thư
1	Mụn hạt cơm nằm sâu ở bàn chân và rất đau	1,2,4,7	Không
2,4,7	Mụn hạt cơm thông thường của da	5,8,14	Ung thư da phôi hợp với EBV
5,8,9,12,14, 15,17,19,25, 28,29	Các tổn thương lành tính như các dạng hạt cơm loạn sản	6,11	Ung thư hạt cơm (sinh dục)
6,11	Các u nhú vùng sinh dục-trực tràng và thanh quản	16,18,33	Ung thư cổ tử cung, ung thư miệng
42	U nhú của âm hộ	30,40	Ung thư thanh quản

Như vậy, tiềm năng sinh u của một số HPV đã được khẳng định. Vai trò sinh bệnh học của HPV trong các ung thư hậu môn - sinh dục đã được thừa nhận do ít nhiều còn tồn tại dấu vết virus trong các tế bào ung thư. HPV có thể sinh u một cách đơn độc, nhưng thường hay phôi hợp với các yếu tố sinh u khác.

\* Virus Epstein - Barr (EBV)

Virus EBV thuộc họ Hèrpes. Về sinh bệnh học, chúng là nguyên nhân gây ra hai loại u ở người: u lympho Burkitt và ung thư biểu mô mũi họng không biệt hoá.

U lympho Burkitt hay gặp ở trẻ em vùng Trung phi và New Guinea. Người

ta có những dữ liệu để chứng minh mối liên quan giữa EBV và khối u này:

- Gần 98% các u lympho Burkitt ở châu Phi phát hiện thấy hệ gen của EBV và kháng nguyên nhân (EBNA).

- 100% bệnh nhân đều có tăng chuẩn độ kháng thể kháng lại kháng nguyên vỏ của virus

- Nồng độ kháng thể trong huyết thanh (các kháng thể chống lại kháng nguyên vỏ) có ảnh hưởng đến sự phát triển của khối u.

- EBV thể hiện ái tính rất rõ với các tế bào B - chúng gây nhiễm các tế bào B bằng cách tạo cho các tế bào này những cảm thụ quan đặc biệt đối với mạnh bổ thể C<sub>3</sub>. Các tế bào B bị thâm nhiễm sẽ trở nên bất tử và có thể sinh sản vô cùng tận trên thực nghiệm. Ung thư biểu mô mũi họng hay gặp ở một số vùng: phía Nam Trung Quốc, một số vùng của châu Phi, một số nước Đông Nam Á. Khác với u lympho Burkitt, 100% các ung thư biểu mô mũi họng đều phát hiện thấy DNA của EBV. Tại các khu vực dễ mắc bệnh đó, người ta thấy lượng kháng thể IgA tăng cao trước khi xuất hiện khối u.

\* Virus viêm gan B (HBV: Hepatitis B virus).

HBV thường gây thành dịch ở một số địa phương: như vùng Viễn Đông và một số vùng Châu Phi. Tại các vùng này, tỷ lệ mắc bệnh ung thư tế bào gan là cao nhất. Một số nghiên cứu tại Đài Loan cho thấy những người bị nhiễm HBV có nguy cơ dễ bị ung thư gan cao gấp 200 lần so với người không bị nhiễm virus này. DNA của HBV được tìm thấy ở một số tế bào gan người bị ung thư. Tuy nhiên, cũng như EBV, chưa đủ bằng chứng để gán vai trò gây ung thư gan trực tiếp cho HBV. Nhưng một điều chắc chắn là việc nhiễm HBV đã tác động phối hợp với sự tái tạo trong xơ gan hoặc với các yếu tố môi trường khác (như chế độ ăn), hoặc có thể chịu ảnh hưởng của các chất sinh ung khác.

### Các virus sinh ung thư

Dòng họ	Virus	Vật chủ chính	Các khối u được hình thành	Các yếu tố nguy cơ khác
Hepadenvirus	Nhóm viêm gan B (HBV)	Người, vịt	Ung thư gan	Ở người nghiện rượu, thuốc lá, ngộ độc nấm và các virus khác.
Papovavirus	Polyoma	Chuột	Các loại sarcome và carcinoma khác nhau.	
	SV40	Kỉ	Sarcome ở loài gặm nhấm.	
	Virus sinh u nhú ở người (HPV)	Người	Các u nhú vùng sinh dục, thanh quản và u bã nhòn của da. Ung thư da ở bệnh nhân có loạn sản thượng bì dạng hạt cám. Các ung thư tại chỗ và xâm nhập của âm hộ và cổ tử cung. Ung thư thanh quản.	Ánh sáng mặt trời, các rối loạn di truyền có thể ảnh hưởng đến miễn dịch.
	Virus sinh u nhú ở bò (BPV)	Trâu bò	U sinh dục và u bã nhòn của da. Ung thư thực quản.	Tia xạ, thuốc lá
	Loại khác (chó, thỏ)		Các u nhú có thể trở thành carcinoma.	Các chất sinh ung và chất áp chế miễn dịch trong cây dương xỉ khi trâu bò ăn phải.
				Các chất sinh ung thực nghiệm: methylcholanthrene

Adeno virus	Type 2,5,12	Người	Không có ở người; sarcome ở chuột đồng	
Herpes virus	Bệnh Marek H-ateles và H- samiri	Gà	Neurolymphomatosis . U lympho và bệnh bạch cầu.	Có thiên hướng di truyền chưa rõ .
	Virus Epstein-Barr	Khi Người	U lympho. Burkitt U lympho nguyên bào miễn dịch , Carcinoma vòm họng .	Sốt rét (hoạt hoá các tế bào B đa dòng). Thiếu hụt miễn dịch (ghép thận, AIDS). Kiểu gen kháng nguyên phù hợp mô .
	Herpes Simplex type 2	Người	Ung thư cổ tử cung.	
	Cytomegalovirus	Người	Sarcoma Kaposi	Thiếu hụt miễn dịch, kiểu gen kháng nguyên phù hợp mô.

#### *Cơ chế hoạt động của virus DNA*

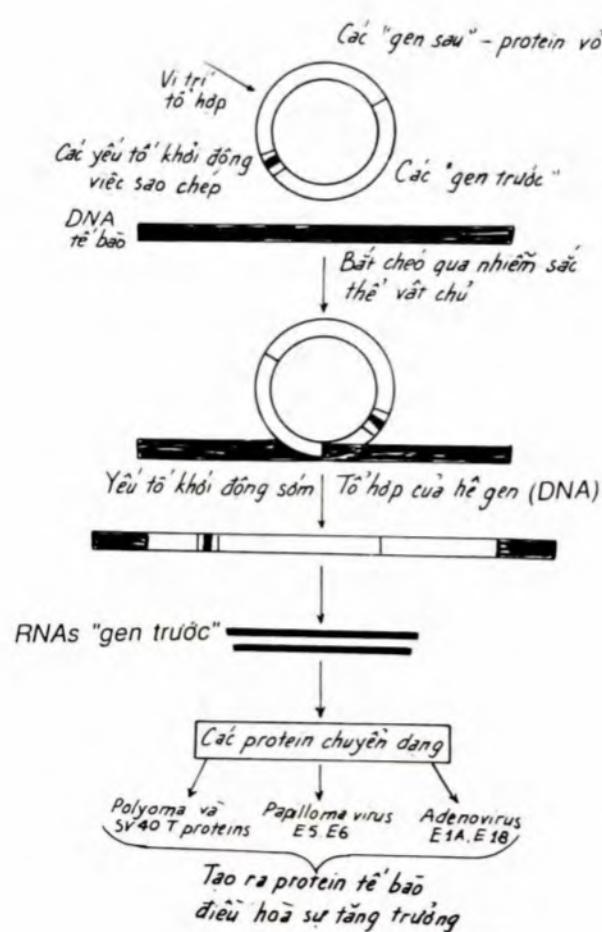
Tuỳ từng loại virus DNA mà cơ chế gây chuyển dạng ác tính hoá của chúng rất khác nhau. Một số virus DNA, như HPV, có chứa các chuỗi gây chuyển dạng (các chất sinh ung) và có thể gây chuyển dạng tế bào trên thực nghiệm, còn các loại virus DNA khác như virus viêm gan B, không hề có sự mã hoá nào cho các gen gây chuyển dạng đã được biết đến và do đó chúng phải tác động một cách gián tiếp. Bất kì một cơ chế đúng đắn nào cũng đều có một số nét đặc trưng cho các virus DNA sinh ung:

- \* Các tế bào muốn chuyển dạng được, bắt buộc phải sống sót một cách khoẻ mạnh sau giai đoạn virus thâm nhiễm. Lúc đó, trong tế bào này, các virus sẽ được nhân lên một cách trọn vẹn và người ta gọi các tế bào đó là các tế bào dễ dung nạp (permissive), nhưng các tế bào này không thể chuyển dạng được vì chúng sẽ bị chết cùng với sự phồng thích các virus mới được hình thành. Ngược lại, các tế bào không dễ dung nạp, sẽ không cho phép các virus nhân lên trong chu kỳ sống của mình, và chính điều này sẽ gây ra sự chuyển dạng thành các tế bào u.

\* Phần lớn các virus DNA sinh ung, trong vòng đời của chúng chỉ có một phần thuộc hệ di truyền (genome) - yếu tố cốt lõi của sự chuyển dạng - được sao chép rất sớm, trước cả việc sao chép DNA và tổng hợp protein vỏ virus. Những mảnh DNA này của virus thuộc "vùng trước" của hệ di truyền (genome), có thể gây nên sự chuyển dạng khi được chuyển sang các tế bào thích hợp trên thực nghiệm.

\* Trong các tế bào không dung nạp, các virus DNA thường xuyên tạo ra mối liên kết bền vững với hệ genom của tế bào vật chủ. Mối liên kết này có được là do sự tổ hợp của DNA virus với nhiễm sắc thể của tế bào chủ. Cũng chính hiện tượng tổ hợp này đã làm gián đoạn các "gen sau" của virus và có thể sinh ra các tế bào chuyển dạng.

Ví dụ minh họa trong hình dưới đây về sự tổ hợp của DNA virus đã cho phép sao chép các "gen trước" - yếu tố chính của sự chuyển dạng - nhưng lại cản trở virus nhân lên vì có sự can thiệp vào quá trình sao chép các "gen sau" của virus.



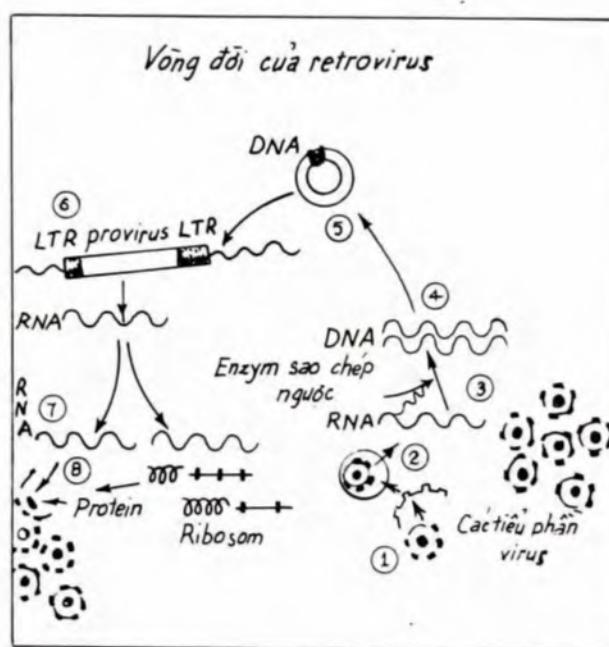
Hình 10. Sơ đồ minh họa cho virus DNA (như SV 40) có thể tổ hợp vào nhiễm sắc thể vật chủ và chỉ huy sự chuyển dạng ác tính các tế bào này. Tổ hợp xảy ra trong "vùng sau" đã gây cản trở cho quá trình sao chép của virus, nhưng lại cho phép sao chép các "gen trước" mã hoá các protein gây chuyển dạng.

### 9.3.2 Các virus RNA sinh ung

Tất cả các virus RNA sinh ung đều thuộc họ Retrovirus nghĩa là chúng đều có enzym sao chép ngược. Enzym này cho phép sao chép ngược từ RNA virus thành DNA đặc hiệu của chúng.

Để hiểu được bản chất các virus RNA sinh ung, chúng ta cần điểm qua một số nét chính của họ Retrovirus này, như: vòng đời, cấu trúc và khả năng sinh ung của chúng.

Hệ di truyền (genome) của họ virus này gồm 3 tập hợp gen được ký hiệu là: gag, pol và env, chúng sắp xếp kế tiếp nhau thành chuỗi, hai đầu của chuỗi bị chặn bởi một đoạn gen lặp lại không được dịch mã, nhưng lại liên quan tới việc kéo dài chuỗi của hệ di truyền.



Hình 11. Vòng đời của Retrovirus:

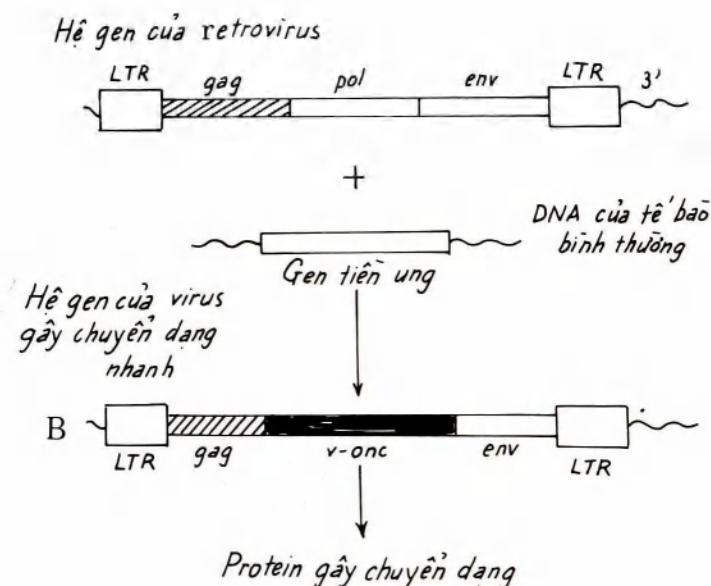
1. Retrovirus đi vào tế bào nhờ receptor đặc hiệu.
2. Các virus bị mất vỏ bọc và đi vào vùng nội bào.
- 3, 4. RNA virus được sao chép thành DNA có sợi xoắn kép.
5. DNA virus được vận chuyển đến nhân tế bào.
6. DNA virus được tổ hợp vào hệ di truyền (genome) tế bào.
7. DNA virus được sao chép tạo ra RNA genome và RNA thông tin của virus.
8. RNA thông tin giải mã cho ra các protein mới của virus và tập trung lại ở màng tế bào để hình thành các virus mới bằng cách này chồi trên màng tế bào chủ.

Các Retrovirus sinh ung được chia làm 3 nhóm:

- + Các virus gây chuyển dạng nhanh
- + Các virus gây chuyển dạng chậm
- + Các virus sinh ung thư máu (bệnh bạch cầu tế bào T) ở người.

a) Các virus gây chuyển dạng nhanh

Nhóm này bao gồm các virus típ C gây chuyển dạng ở động vật. Điểm đặc trưng của chúng là sớm gây ra khối u ở động vật bị thâm nhiễm. Nhiều loại virus trong nhóm này cũng có thể gây chuyển dạng tế bào trên in vitro. Các nghiên cứu chi tiết cấu trúc phân tử hệ di truyền của chúng đã cho thấy tất cả các thành viên của nhóm virus này (trừ virus sacome Rous) đều có sự sai lạc các thông tin di truyền được mã hóa trong các gen sao chép (nghĩa là, chúng không còn khả năng sao chép). Thông tin di truyền mới sẽ được ghép vào chỗ bị thiếu hụt này. Bằng nhiều kỹ thuật phân tử khác nhau đã cho thấy các tập hợp chuỗi gen mới có khả năng gây chuyển dạng tế bào. Bởi vì các gen sinh ung này là một phần của hệ di truyền virus, và chúng được gọi là các gen virus sinh ung hay các "V-ONC".



Hình 12. Cấu trúc hệ gen của các Retrovirus có thambi quyển sao chép (A) và phiên bản của proto - oncogene (gen tiền ung) hình thành hệ gen của Retrovirus ; (B), từ đó sinh ra các virus gây chuyển dạng sớm (nhanh).

Khoảng 10 năm gần đây, người ta phát hiện gần 20 loại gen gây ung thư trong hệ gen của loài virus này. Bằng các nghiên cứu lai tạo DNA, người ta biết các chuỗi V - ONC (viral oncogene) được tìm thấy trong DNA của các tế bào bình thường ở hầu hết các loài sinh vật (bao gồm: nấm men, tảo nhót và loài người). Các gen bình thường này liên quan với các gen tiền ung thư có tiềm năng gây chuyển dạng. Bằng nhiều hướng khác nhau, các tác giả nhận thấy V-ONC hoàn toàn không phải là các gen virus mà chúng là các gen tiền ung thư được hình thành do chuyển đoạn một cách bất thường, rồi hợp nhất lại thành hệ gen virus trong suốt quá trình nhân đôi của virus ở bên trong tế bào bình thường. Như vậy, các V-ONC có thể chỉ được xem như là các thành viên lạ trong hệ gen virus, nhưng chúng lại giúp cho virus khả năng gây chuyển dạng tế bào. Việc duy trì các gen tiền ung trong suốt quá trình tiến triển ở các loài rất khác nhau như ở nấm mốc và loài người, đã cho thấy các gen tiền ung đóng vai trò chủ đạo trong quá trình biệt hoá tế bào và điều hoà sự tăng sinh tế bào.

Vậy các chuỗi V-ONC gây chuyển dạng ác tính ở tế bào như thế nào? Bằng thực nghiệm cho thấy có hai khả năng sau:

- Trong quá trình chuyển đoạn từ các gen tiền ung sang gen V-ONC, chính sự đột biến đã làm các gen V-ONC khác hẳn về cấu trúc với tế bào tổ tiên của chúng. Tuy rằng có sự đồng nhất giữa các gen V-ONC chủ yếu với các gen tiền ung tương ứng, nhưng trong đa số trường hợp các gen này không giống nhau. Do sự đột biến đó đã làm rối loạn hoàn toàn các sản phẩm của gen và dẫn đến mất đi điều chỉnh quá trình phát triển tế bào.

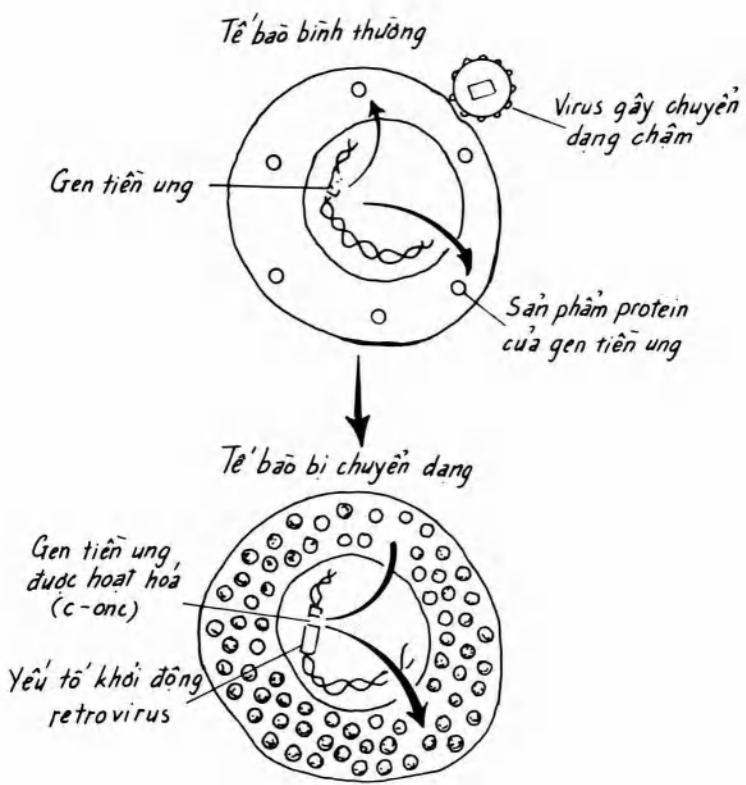
- Do hiện tượng chuyển đoạn đã làm các gen tiền ung xích lại gần vật chất mang Retrovirus tiềm tàng. Như vậy, các gen bình thường khác phải chịu tác động chuyển đoạn này có thể làm cho các tế bào tăng sinh mạnh thoát khỏi sự kiểm soát của cơ thể.

#### b) Các virus gây chuyển dạng chậm

Các virus này không có các gen ung thư; chúng có khả năng sao chép và có cấu trúc hệ gen điển hình của Retrovirus (Hình 12). Rất nhiều thành viên của nhóm này đã gây bệnh bạch cầu cho loài gặm nhấm. Các virus này có tên là virus bệnh bạch cầu mạn. Về cơ chế gây chuyển dạng ác tính, chủ yếu là do sinh ra các đột biến “lồng ghép”; bởi vì DNA tiền virus thường xuyên tổ hợp gần vị trí các gen tiền ung (H.12). Do có mặt các yếu tố khởi động rất bền vững của Retrovirus nằm gần gen tiền ung đã kích động việc sao chép mã di truyền và biến đổi chúng thành gen tế bào sinh ung (C-onc: celle-oncogene). Một hậu quả khác nữa của sự tổ hợp gần vị trí các gen tiền ung là gây nên các thay đổi về cấu trúc gen tế bào. Vậy, cơ sở của sự chuyển dạng ác tính ở đây là những thay đổi về cấu trúc gen và xuất hiện các gen tiền ung một cách công khai hơn.

Trên thực tế, khó có thể thấy các gen tiền ung trên virus; chỉ có thể phát

hiện được một số gen này do khám phá ra vị trí ghép nối với gen virus sinh ung. Ví dụ: Virus sinh u vú ở chuột là các Retrovirus có tiềm năng sao chép. Chúng có vòng đời và hệ gen gần giống với virus chuyển dạng chậm gây bệnh bạch cầu. Các nghiên cứu cho thấy DNA tiền virus được gắn vào một trong hai vùng liên quan có tên là int - 1 và int - 2. Các vùng này chứa 2 gen tiền ung mà trước đây không phát hiện ra.



Hình 13. Các Retrovirus gây chuyển dạng ác tính do có sự đột biến thêm đoạn. Các virus gây chuyển dạng chậm thâm nhập vào tế bào bình thường và tổ hợp gần vị trí gen tiền ung. Các gen khởi động của virus đã làm tăng quá trình sao chép các sản phẩm gen tiền ung.

c) Các virus gây bệnh bạch cầu tế bào T ở người (HTLV: Human T - cell Leukemia virus)

Người ta thấy có mối liên quan giữa bệnh bạch cầu tế bào T và u lympho với nhóm virus này. Hai bệnh trên, về mặt dịch tễ học thấy xuất hiện nhiều ở một số vùng của Nhật Bản và vùng Tây Á; tuy nhiên có thể thấy lẻ tẻ ở bất cứ nơi nào trên thế giới. Cũng như HIV, virus tip 1 gây bệnh bạch cầu tế bào T ở người có ái lực mạnh với các tế bào CD<sub>4</sub>. Vì vậy, sự có mặt của các tế bào T có lẽ là mục tiêu duy nhất bị chuyển dạng ác tính. Có thể tóm tắt như sau:

- HTLV - 1 được phân lập từ các tế bào ác tính ở bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tế bào T hoặc u lympho.

- Chuỗi tiền virus HTLV - 1 được tìm thấy trong DNA của tế bào **T ung thư**, nhưng không tìm thấy trong DNA của các tế bào lympho khác trên cùng một bệnh nhân. Điều đó chứng tỏ các tế bào T bị virus thâm nhiễm, nhưng không lây truyền sang các tế bào khác.

- Các tế bào u chứa từ 1 đến 2 phiên bản từ tiền virus HTLV - 1 trên cùng một đoạn nhiễm sắc thể (nghĩa là có sự tổ hợp ở cùng một dòng tế bào). Điều này có nghĩa là khối u có nguồn gốc từ cùng một dòng tế bào đã bị chuyển dạng và đã bị virus thâm nhiễm trước khi chuyển thành ác tính. Do đó, thủ phạm gây ra bệnh bạch cầu tế bào T hoặc u lympho là HTLV - 1.

- Các tế bào T ung thư là tế bào bất tử trên in vitro.

- Kháng thể kháng HTLV - 1 được tìm thấy trên 90% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tế bào T hoặc u lympho.

#### **9.4. Bào thai**

Có những tế bào bào thai không biệt hóa được và nằm im trong cơ thể đến một lúc nào thuận tiện, các tế bào này được phát động và phát triển sinh ra các u. Đây là một luận thuyết hấp dẫn, nhưng chưa thể kiểm tra được. Yếu tố nào kìm hãm cho các tế bào nằm im? yếu tố nào kích thích sự phát triển của chúng: tuổi? hormon? chất hóa học? v.v...

#### **9.5. Giảm sút miễn dịch của cơ thể**

Nói chung những cơ thể bị suy giảm miễn dịch đều có khả năng bị ung thư. Các tế bào có năng lực miễn dịch không nhận dạng được các tế bào ung thư hoặc không đủ khả năng để tiêu diệt chúng. Một số bằng chứng về tỷ lệ ung thư khá cao ở những người bị suy giảm miễn dịch đã khiến cho chúng ta phải suy nghĩ đến vai trò của hệ lympho-don bào:

14/200 bệnh nhân bị mất hay thiếu gama globulin đã mắc bệnh.

- U lympho
- Bệnh bạch cầu lympho cấp.
- Ung thư liên vông.

Trên 3.000 ghép thận được điều trị bằng huyết thanh chống lympho bào đã có tới 40 bị ung thư: ung thư liên vông, u lympho, ung thư dạ dày, ung thư da và mô.

Gần đây, người ta phát hiện bệnh SIDA (hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải) cũng là một trong các nguyên nhân sinh ung thư ở người (thường hay bị saecôm của hệ miễn dịch).

Trên quan điểm miễn dịch, người ta đã thu được nhiều kết quả khả quan đối với bệnh bạch cầu và một số tiến bộ với nhiều loại ung thư khác nhau; nhưng

nói chung, kết quả chỉ tốt khi phát hiện sớm ung thư và đặc biệt phối hợp miễn dịch trị liệu với các phương pháp khác như hóa trị liệu, phẫu thuật để giảm tỷ lệ tế bào ung thư đến một mức nhất định.

Trong vòng những năm 1970 cho đến nay, tuy đã có những tiến bộ lớn lao về mặt hiểu biết bản chất của u, về việc phát hiện và điều trị, nhưng càng ngày người ta càng cần thấy phải đi sâu vào điều tra dịch tễ học của u, nghiên cứu những điều kiện tán trợ cho sự phát sinh ra u, đặc biệt về môi trường dinh dưỡng, sử dụng thuốc men, các chất có khả năng sinh u.

# U ÁC TÍNH HAY UNG THƯ

## 1. ĐỊNH NGHĨA

Ung thư là những loại u có:

- Quá sản tế bào nhanh và mạnh.
- Quá sản không giới hạn, có nhiều rẽ xâm nhập vào mô chung quanh, di căn xa.
- Cấu tạo của u chỉ gợi lại hình dáng của mô sinh ra nó, có xu hướng không biệt hóa.
- Phá hủy, lấn át, hủy diệt cơ thể đã sinh và nuôi dưỡng u.

Ngoài những đặc điểm nói chung của u, ung thư có nét nổi bật là nhóm tế bào phản loạn chống lại sự kiểm soát của cơ thể. *Ngay tại chỗ*, các tế bào ung thư đã mang tính chất *loạn sản, ít biệt hóa*, thay đổi cả về số lượng cũng như chất lượng, biểu hiện trên cấu trúc là không còn sự xếp lớp, các tế bào to nhỏ không đều nhau, nhiều hình thái khác thường. Các tế bào ung thư phá vỡ các cấu trúc mà nó gặp do sự nhân lên nhanh và mạnh hoặc còn có thể do chúng có các enzym làm tiêu mồi. Chúng dễ dàng phát triển vào các đường bạch huyết hoặc mạch máu, và từ đó di căn đi xa và phát triển tại nơi mới, tiếp tục phá hủy gây chảy máu và hoại tử.

Trên nuôi cấy, các tế bào ung thư mọc một cách vô tổ chức, không có xu hướng xếp theo một lớp đều đặn như tế bào bình thường, mà sinh sản chồng chất lên nhau, phát triển nhanh nhưng chết đi cũng nhanh và tính chất này truyền cho các tế bào của các thế hệ sau.

Các tế bào ung thư có thể sản xuất ra những chất mà tế bào đồng loại bình thường không có, ví dụ như tế bào ung thư chế tiết ra  $\alpha$ -foeto-protein (protein bào thai) không thấy ở tế bào gan đã biệt hóa.

Như vậy, tế bào ung thư là một tế bào đã hoàn toàn thay đổi, sự thay đổi này truyền cho các dòng sau, có tính chất không khả hồi, không thể nào hòa hợp với cơ thể trên đó nó sinh sản.

## 2. VẤN ĐỀ UNG THƯ

Bệnh ung thư ở trên thế giới là một bệnh quan trọng đứng hàng thứ hai

sau bệnh tim mạch. Người ta có cảm tưởng bệnh ung thư ngày càng tăng lên, điều đó cũng có lẽ đúng vì tuổi tác càng tăng thì người ta càng có nhiều khả năng mắc bệnh ung thư hơn. Còn một nguyên nhân nữa, đó là vì người ta đã tạo ra không biết bao nhiêu loại hóa chất, hóa chất sử dụng trong thuốc men, hóa chất sử dụng trong đời sống, hóa chất dùng để diệt côn trùng, diệt cây cỏ, mà chưa thể hiểu hết về lâu dài chúng có khả năng gây ung thư hay không. Nền công nghiệp phát triển tăng thêm sự ô nhiễm không khí, sử dụng năng lượng nguyên tử có thể tăng thêm nguy cơ sinh ung thư. Nhưng có một điều chắc chắn là tỷ lệ tử vong do ung thư không tăng cao hơn vì người ta đã thấy được những yếu tố tận trợ gây ung thư để tìm cách phòng, việc phát hiện ung thư được tổ chức trên quy mô rộng lớn và hoàn hảo hơn, nên tỷ lệ ung thư được chữa khỏi cao hơn, đặc biệt đối với các ung thư ở vùng bề mặt. Hơn nữa, việc sử dụng các thành tựu kỳ diệu của các ngành vật lý, hoá học, sinh học, đã nâng cao một bước lớn lao trong độ chính xác của chẩn đoán, sự hữu hiệu của điều trị.

Ở mỗi nước, bệnh ung thư có màu sắc riêng biệt của nó. Ở châu Âu, châu Mỹ, ung thư phổi- phế quản chiếm vị trí hàng đầu, tỷ lệ chết chiếm tới 20% trong tổng số các loại ung thư. Theo thứ tự: 4 phủ tạng hay gấp ung thư là phổi, ruột già, tử cung, vú (52% tất cả các loại ung thư). Ở Việt Nam, theo thống kê của Bệnh viện Bạch Mai từ 1955 đến 1970 (15 năm), trên tổng số bệnh tật chung là 15,456, các u chiếm 8,7%, trong đó ung thư của hệ tạo huyết dẫn đầu (36,7%), rồi đến bộ tiêu hoá (30%), bộ hô hấp (15,4%).

Nếu lấy thống kê của Viện ung thư thì ta có ba đợt thống kê từ đó có thể thấy tính biến động của các loại ung thư:

- Ung thư vòm họng từ hàng thứ ba (năm 1955 - 1961) tiến lên hàng thứ hai (năm 1962 - 1966), rồi chiếm hàng đầu (năm 1967 - 1972) với tỷ lệ 14%, sau đó đến ung thư cổ tử cung luôn luôn ở vị trí thứ nhất hoặc thứ hai.
- Ung thư dạ dày nằm trong hàng thứ hai hoặc thứ ba với tỷ số 8,6%.
- Ung thư nguyên bào nuôi chiếm 7,8%, nhưng thật ra nơi bệnh nhân bị bệnh này đến khám nhiều nhất là ở Viện bảo vệ bà mẹ và trẻ sơ sinh với tỷ lệ trên 120 người chữa đẻ thì có một chữa trứng và 10% chữa trứng biến thành ác tính.
- Đặc biệt ung thư dương vật từ vị trí hàng đầu (14,2%) ở nam giới đã tụt dần xuống hàng thứ tư (7,19%) ở đợt 2 rồi xuống hàng thứ 6 ở đợt 3 (5,02%).

Rõ ràng tác động của dự phòng, cắt bao quy đầu sớm đã giải quyết tốt đẹp một loại ung thư khá phổ biến ở nước ta.

Chúng ta có những loại ung thư mà ở phương Tây vô cùng hiếm như ung thư nguyên bào nuôi (ung thư biểu mô - màng dệm) có lẽ gắn liền với hoàn cảnh của phụ nữ nước ta: đẻ sớm, đẻ nhiều và cũng là đặc điểm của vùng Đông nam châu Á, châu Á (trừ Nhật Bản).

Trái lại, chúng ta hiếm có ung thư trực tràng, có lẽ vì chúng ta ăn nhiều rau, còn ở phương Tây, chế độ protid cao lại thiếu chất celulose nên có thể có sự ứng dụng trong trực tràng dễ cho các chất sinh ung thư tác động.

Điều tra dịch tễ học, so sánh các điều kiện sinh sống, dinh dưỡng, phong tục tập quán của từng dân tộc, từng nhóm người, sẽ góp phần đẩy mạnh y học dự phòng, làm hạn chế sự phát sinh ung thư, đồng thời đẩy mạnh những chiến dịch phát hiện sớm, có trọng điểm, những ung thư nồng, dễ bộc lộ, để giải quyết thoả đáng, là hướng tương lai; cần có sự cộng tác chặt chẽ giữa các môn lâm sàng, cơ sở, từ trung ương đến địa phương.

### 3. TÍNH CHẤT ĐẠI THỂ

#### 3.1. Ung thư biểu mô phủ

Vị trí: trên da, trên các niêm mạc loại thương bì, loại trụ hay các loại khác... Có ba hình thái: sùi, loét, thâm nhập.

Hình thái thâm nhập là hình thái gặp ở hầu hết các loại ung thư, gây nên một quầng cứng rắn ở nền của mô u và dính với các mô xung quanh.

3.1.1. *Loại sùi:* các đám sùi của mô ung thư biểu hiện một quả sẩn hình nhú trên bề mặt, hoặc từ trong sâu sùi lên, có khi như một thảm lông (bọng dài), hoặc có cuống toả ra như một cái hoa trong ung thư dạ dày. Các mô xung quanh ung thư bị thâm nhiễm ít.

3.1.2. *Loại loét:* hay gấp, vì mô ung thư dễ bị hoại tử. Loét nồng hay sâu có bờ gồ ghề, không đều, lòng chảy máu, lùi sùi. Thường loét sâu, có nhiều hang hốc, là loại nồng đã điều trị không kết quả.

3.1.3. *Loại thâm nhập:* sự thâm nhập có thể theo sau hoặc đi trước hiện tượng sùi loét. Chính nhờ sự thâm nhập này mà trên lâm sàng ta có thể chẩn đoán ung thư; nó làm mất những nếp nhăn hay làm cho nếp nhăn sâu và to hơn và chủ yếu làm cho mô bị cứng, rắn, mất sự mềm mại, dù là chưa có sự thay đổi về hình thể, ví dụ:

*Ung thư dạ dày:* X quang có thể thấy sự cứng từng đoạn làm mất nhu động của vùng đó trên bờ cong nhỏ.

*Ung thư vú:* sự nhăn nhúm của biểu bì làm cho da bị sùi như da cam hoặc sự thụt núm vú nhẹ ở một người có u ở vú, phải nghĩ ngay đến ung thư tuyến vú.

*Ung thư phế quản:* trên soi phế quản có thể thấy một khúc nhỏ các phế quản bị bất động và cứng tuy chưa có hình ảnh sùi hay đổi hình của niêm mạc.

Càng ngày người ta càng chú ý đến những ung thư mới phát sinh mà trên vi thể phát hiện là một ung thư tại chỗ. Ví dụ: ở cổ tử cung chỉ là một ổ loét nhỏ nhưng nếu nền cứng, ít di động, nên nghĩ ngay đến ung thư mà có thái độ xử trí đúng đắn (ung thư tại chỗ).

### **3.2. Ung thư biểu mô tuyến và tế bào nhu mô**

#### *3.2.1. Ung thư biểu mô tuyến (ví dụ ung thư tuyến vú)*

- Hình thể kín đáo;
- U dù nhỏ nhưng rất cứng, rắn như gỗ;
- Bờ không đều, ranh giới không rõ, thâm nhập sâu;
- Dính vào da, không di động, làm thụt núm vú;
- Cần làm tế bào học nước rỉ ra ở đầu vú hoặc chọc dò chẩn đoán tế bào học bằng kim nhỏ, sinh thiết.

*3.2.2. Ung thư tế bào nhu mô :* U thường làm thay đổi hình thể và khối lượng, phát hiện được thường là đã muộn, ví dụ : ung thư gan.

Trên một gan từ trước đến nay vẫn nhỏ (thường là bị xơ trai) đột nhiên bề mặt nổi lên những gồ không đều, chỗ rắn, chỗ mềm, nên nghĩ đến ung thư. Cần làm sinh thiết, hoặc soi ổ bụng làm sinh thiết.

### **3.3. Ung thư liên kết (sarcome)**

Có thể sinh ra ở rất nhiều phủ tạng trong cơ thể, không có hình dạng nào nhất định.

Nhin đại thể có thể phân biệt được sarcome (ung thư liên kết) khác carcinoma (ung thư biểu mô).

*3.3.1. Ung thư liên kết :* nếu là loại cơ trơn hay cơ vân mặt đồng đều giống như thịt, màu hồng trắng.

Các loại khác : nhũn như não, mặt cứng đồng đều.

*3.3.2. Ung thư biểu mô :* cứng, chắc, bóng. Bề mặt không đều, mô xơ làm thành nhiều dải trắng hồng chia khối ung thư ra làm nhiều khoang.

## **4. TÍNH CHẤT VI THỂ**

Điều cơ bản là mô ung thư có kiến trúc bị đảo lộn không giống mô bình thường sinh ra nó, sắp xếp hỗn độn, thường thâm nhập, phá huỷ. Ta cần nghiên cứu cấu tạo của tế bào ung thư và mô ung thư.

### **4.1. Cấu tạo của tế bào ung thư**

*4.1.1. Nhân :* nhân tế bào rất không đều nhau, chất màu chỗ nhiều, chỗ ít. Tỷ lệ nhân trên nguyên sinh chất bao giờ cũng lớn, giống như nhân của tế bào thai.

Nhân bờ không đều. Hạt nhân (nucleolus) rất rõ, to, có khi có nhiều hạt nhân. Nhân có thể chia ra thành nhiều múi (tế bào Reed - Sternberg trong

bệnh Hodgkin, đơn bào nuôi của ung thư nguyên bào nuôi, v.v...). Khi nhân to một cách khác thường, bờ lồi lõm, gồ ghề, chất màu thô trọng rất quái gở, gọi là nhân quái.

Các nhiễm sắc thể tăng lên nhưng phân bố không đều, có khi phân tán, có khi phân bố không đều hoặc số lượng tăng lên (bởi nhiễm sắc thể) vì vậy mà ta có những nhân chia không điển hình.

Nhân chia nhiều chứng tỏ có sự sinh sản mạnh của tế bào.

Nhiều nhân thoái hoá, nhân đồng, vì tế bào chết mau.

**4.1.2. Nguyên sinh chất:** thâm màu, kiềm tính (acid ribonucleic tăng lên). Ví dụ: ở cổ tử cung, sự kiềm tính của từng vùng tế bào tăng lên làm cho ta nghĩ đến ung thư.

Những vùng rộng lớn không còn thấy glycogen trong nguyên sinh chất của các tế bào dạng thương bì, bình thường có nhiều.

## **4.2. Cấu tạo của mô ung thư**

### **4.2.1. Tế bào cơ sở đặc hiệu là các tế bào sinh ra mô của u**

Ví dụ:

- Ung thư biểu mô tuyến dạ dày: các tuyến dạ dày trở thành ung thư.
- Ung thư biểu mô dạng thương bì: các tế bào dạng thương bì trở thành ung thư.

Các tế bào ung thư chỉ gọi lại các tế bào cơ sở bình thường, sắp xếp rất hỗn độn, tế bào non chiếm ưu thế, dù xếp thành hình tuyến cũng không phải là những tuyến thực sự, các vách tuyến có thể thông nhau. Tế bào ung thư xếp thành nhiều lớp, có chỗ là những bè đông đặc tế bào, có chỗ lại thưa thớt. Các tế bào rất không giống nhau về khối lượng, màu sắc, hình thái. Dù sao, tùy theo các tế bào cơ sở ung thư, giống nhiều hay giống ít tế bào bình thường mà chia ra:

Ung thư điển hình: Có nhiều vùng tế bào giống như mô bình thường.

Ví dụ:

Ung thư tuyến giáp điển hình: Có những hình túi tuyến có chứa chất keo giống như túi tuyến giáp.

Ung thư dạ dày điển hình: tế bào ung thư sắp xếp theo hình tuyến giống như tuyến của dạ dày và cũng chế tiết chất nhầy.

Ung thư không điển hình: một tập hợp tế bào ít biệt hóa, khi thì thành đám, khi thì thành ống, thành dây, rất khó nhận ra mô cũ, hoặc chế tiết quá nhiều làm biến dạng cả tế bào.

Ví dụ: ung thư dạ dày không điển hình có hai loại:

Loại xơ: rất nhiều tế bào xơ phát triển làm phân tán các tế bào ung thư hợp thành từng đám nhỏ, không rõ hình tuyến, tế bào vẫn chế tiết chất nhầy.

Loại nhầy: tế bào ung thư chế quá nhiều chất nhầy làm tế bào rời nhau ra, hình cầu, chất nhầy đẩy nhân về một bên trông như một cái nhẫn tròn mà nhân là mặt nhẫn.

**4.2.2. Chất đệm ung thư:** chất đệm ung thư là khung liên kết-huyết quản trên đó mô ung thư phát triển. Chất đệm này có thể rất mảnh nếu biểu mô ung thư phát triển thành những nhú dài (ví dụ: ung thư nhú của nội mạc tử cung, ung thư nhú tuyến thanh dịch của buồng trứng), nhưng cũng có khi mô xơ sinh sản mạnh mẽ, có nhiều dây sinh keo, tách rời các khối u ung thư (ung thư xơ dét dạ dày). Có trường hợp ung thư hoàn toàn không có chất đệm (ung thư biểu mô-màng đệm). Những loại này dễ di căn, đi theo đường máu, di căn nhanh và xa, nhiều phủ tạng.

Chất đệm ung thư có thể là biểu hiện phản ứng của cơ thể ảnh hưởng nhiều đến sự phát triển của mô ung thư.

## 5. TIẾN TRIỂN CỦA UNG THƯ

### 5.1. Giai đoạn tại chỗ

Ung thư thường phát triển tại chỗ trong một thời gian khá lâu, nhưng khó phát hiện vì khối lượng nhỏ, chưa gây chèn ép hay phá hủy mô, ung thư lan rộng theo ba cách:

**5.1.1. Cách vết dầu loang:** ổ ung thư lan đều một cách toàn diện ra tứ phía, thường ở mô có độ rắn đồng đều và lỏng lẻo.

**5.1.2. Cách reo hạt:** các thành phần ung thư rải rác thành từng ổ xa cách nhau, làm thành những khối ung thư riêng rẽ, ví dụ: ung thư gan phát triển trên một gan xơ.

**5.1.3. Cách chia nhánh:** từ một khối ung thư mọc ra nhiều nhánh, chia cắt mô lành.

### 5.2. Giai đoạn toàn thân (di căn)

Di căn là sự vận chuyển di xa của những tế bào ung thư không còn sự liên tục với ổ ung thư nguyên phát, các tế bào này tiếp tục phát triển ở phủ tạng mới. Di căn có thể đi theo nhiều đường: bạch huyết quản, huyết quản, hố tự nhiên.

#### 5.2.1. Đường di căn

- Đường bạch huyết: đó là đường quan trọng nhất mà ung thư biểu mô thường lan theo. Các tế bào ung thư có thể thâm nhập thành những chùm nhỏ

sau đó bị long ra rồi đi theo các bạch huyết quản tiến tới các hạch bạch huyết. Các tế bào ung thư có thể phát triển trong lòng các đường bạch huyết rồi như được bơm đi khắp nơi, vì vậy mà tế bào ung thư có thể đi xuôi hoặc đi ngược dòng, nhưng khi vào đến các mạch bạch huyết lớn, chúng sẽ bị cuốn đi theo dòng bạch huyết gây thành những nghẽn mạch.

Sự tiến triển của ung thư tùy thuộc vào vị trí giải phẫu của phủ tạng và hệ hạch bạch huyết tương ứng. Ví dụ:

Ở phổi: các tế bào ung thư lan vào các hạch rốn phổi, rồi hạch trung thất.

Ở dạ dày: các tế bào ung thư đi đến các hạch ở bờ cong nhỏ, bờ cong lớn, hạch quanh cuống gan.

Vì vậy nên khi phẫu thuật, việc cắt bỏ các chùm hạch tùy thuộc của vùng hết sức quan trọng để chống lại sự tái phát.

- Đường huyết quản: các tế bào ung thư thường phá vỡ các tĩnh mạch vì vách mỏng dễ bị phá vỡ hơn các động mạch. Các tĩnh mạch hình thành những huyết khối trong đó các tế bào ung thư phát triển thành những nhú sùi rồi bị tách rời đi theo dòng máu gây nghẽn mạch và tiếp tục nhân lên.

- Đường ống tự nhiên: các tế bào ung thư có thể phát triển theo các khoảng trống tự nhiên. Ví dụ:

Ung thư vú di căn theo các ống tiết.

Ung thư lưỡi phát triển theo đường phế quản, nhưng đây là con đường hiếm.

Tuy di căn chủ yếu là do tính chất cơ học, nhưng cũng có một số ung thư có tính chọn lọc. Ví dụ:

Ung thư tuyến tiền liệt hay di căn đến xương.

Ung thư phế quản hay di căn đến não, thượng thận.

**5.2.2. Hình ảnh đại thể của di căn:** nói chung, di căn hình tròn, giới hạn rõ rệt, khác hẳn với ung thư tiên phát. Di căn nổi lên thành cục trên mặt hay trong sâu của phủ tạng bị di căn, khi thì bằng hòn bi, khi bằng quả cam lớn. Một số di căn có những hình thái đặc biệt làm cho ta có thể nhận ra được loại phủ tạng đã sinh ra nó. ví dụ;

- Di căn nhỏ như hạt kê ở phổi là di căn của ung thư dạ dày hoặc tuyến vú.

- Di căn cục to tròn có một hay nhiều khối ở phổi (hình ảnh thả bóng hơi) thường là di căn của đường sinh dục.

**5.2.3. Hình ảnh vi thể của di căn:** các tế bào của ổ di căn có thể mang tính chất của khối ung thư nguyên phát.

Ví dụ; ung thư dạ dày khi di căn vào buồng trứng (u Krukenberg) ta còn thấy các tế bào nhẵn đặc trưng cho tế bào chế nhầy của dạ dày.

Nhưng nhiều loại ung thư khi đã di căn, khó mà nhận được nguồn gốc của chúng.

### 5.3. Tái phát

Một trong những đặc tính của ung thư là hay tái phát dù đã cắt bỏ rộng rãi. Có tác giả đã cho rằng dù chỉ một tế bào ung thư còn sống sót, cũng có thể phát triển gây tái phát. Thật ra ta biết các ung thư thường được phát hiện muộn.

Ví dụ:

- Ung thư vú khi đạt tới 2cm đã có khả năng di căn tới 20%.
- Ung thư phổi khi đạt tới 6cm thì tỷ lệ di căn đã tới 80%.

Vì vậy tái phát là điều người ta phải chờ đợi trước một ung thư và phải theo dõi từ 3 đến 5 năm.

Tái phát có thể có 3 loại:

- Tại chỗ: trên sẹo đã được phẫu thuật.
- Từng vùng: ở các hạch bạch huyết tùy thuộc.
- Toàn thân: ở các phủ tạng khác.

## 6. ĐÁNH GIÁ SỰ ÁC TÍNH CỦA UNG THƯ

### 6.1. Các giai đoạn lâm sàng

Các thầy thuốc lâm sàng thông thường đánh giá sự ác tính theo:

- Tốc độ phát triển của ung thư.
- Ung thư phá hủy mạnh gây chảy máu, hoại tử.
- Di căn nhiều nơi, di căn xa.

Thầy thuốc lâm sàng có thể xem xét một cách toàn diện bệnh nhân, khối u đã lan đi như thế nào, và đã gây nên những tác hại gì.

Ví dụ:

Ung thư cổ tử cung được chia ra làm 5 giai đoạn lâm sàng:

Giai đoạn 0: ung thư tại chỗ (100% sớm, chưa khỏi được).

Giai đoạn I: Ia (xâm nhập trên vi thể): ung thư khu trú ở cổ tử cung. (63,7% sống thêm 5 năm), nếu di căn hạch, 15 - 20% (43,5% sống thêm 5 năm).

Giai đoạn II: ung thư lan ra âm đạo nhưng không tới 1/3 dưới. Di căn hạch 25 - 30% (43,5% sống thêm 5 năm), hoặc ung thư lan ra ngoài cổ tử cung.

Giai đoạn III: ung thư xâm nhập thành chậu, không có khoảng trống giữa u và trực tràng khi thăm trực tràng (24,2% sống thêm 5 năm).

Giai đoạn IV: ung thư xâm nhập băng quang hoặc trực tràng hoặc cả hai hay lan xa hơn (6.7% sống thêm 5 năm). Không còn phương thức điều trị.

### 6.2. Đánh giá theo hệ thống T.N.M

T: Tumor: khối u.

N: Lymph node: hạch bạch huyết.

M: Metastasis: di căn.

Tổ chức chống ung thư thế giới (U.I.C.C: Union internationale contre le cancer) đã bổ sung những chi tiết (phối hợp lâm sàng và giải phẫu bệnh) để đánh giá mức độ tiến triển của ung thư dựa trên ba cơ sở:

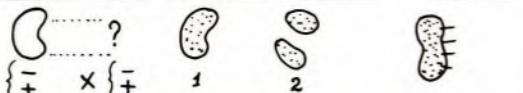
- T: (trạng thái trước khi điều trị): khối u nguyên phát.

- N: ung thư đã lan vào hạch hay chưa?

- M: di căn đã xảy ra hay chưa?

Hệ thống T.N.M. dễ dàng đối với ung thư vú, nhưng còn nhiều khó khăn đối với ung thư ở các phủ tạng sâu.

Sơ đồ sau sẽ giúp cho nhìn một cách tổng hợp quan niệm về phân loại theo T.N.M.

T	
N	 0 { - x { + ?
M	

### Bảng giải thích sơ đồ trên

#### 1. T: Khối u

To	Khối u không thấy rõ trên lâm sàng
Tis	Ung thư tiến triển xâm nhập "tại chỗ" (in situ)
T1	Ung thư nhỏ, giới hạn, không hoặc ít thâm nhập
T2	Khối u to hơn và / hoặc thâm nhập phủ tạng một cách tối thiểu
T3	Khối u to hơn và / hoặc thâm nhập rộng lớn phủ tạng và/ hoặc các mô lân cận
T4	Khối u vượt xa phủ tạng và/ hoặc thâm nhập các phủ tạng (hoặc cấu trúc) lân cận

#### 2.N: Hạch quanh vùng

NO	Không sờ thấy hạch bệnh
N1	Hạch cùng bên, di động N.1.a: Hạch không bị thâm nhập N.1.b: Hạch bị thâm nhập
N.2	Hạch cả hai bên hoặc đối xứng, di động N.2.a: Các hạch coi như là không bị thâm nhập N.2.b: Các hạch coi như là bị thâm nhập
N.3	Hạch bị cố định

#### 3.M: Di căn xa

MO	Không có dấu hiệu di căn xa
M1	Di căn xa: a Di căn xa: b Tùy theo vị trí của di căn xa Di căn xa: c

Hệ thống T.N.M giúp cho ta thống nhất nhận định về tiên lượng và cách điều trị, đánh giá kết quả. Nhưng đối với các phủ tạng sâu có nhiều khó khăn, độ chính xác không cao lắm vì không thể nắm hết được hạch nào có di căn hay không, hoặc phủ tạng nào bị tổn thương như thế nào. Nhưng dù sao cho đến nay, cách phân loại này vẫn tương đối hợp lý, có thể sử dụng được. Đánh giá theo lâm sàng có nhược điểm cơ bản là chậm, vì vậy nên kết quả điều trị không cao.

### 6.3. Phân độ ung thư

*6.3.1.Theo giải phẫu bệnh, chẩn đoán tế bào học:* Broders đã tìm ra một phương pháp tương đối hợp lý để đánh giá khả năng phát triển của ung thư theo 4 độ ác tính:

Độ I: U có xu hướng biệt hóa với 75% hoặc hơn nữa tế bào biệt hóa.

Độ II: 75% tới 50% các tế bào biệt hóa.

Độ III: 50% tới 25% các tế bào biệt hóa.

Độ IV: 25% tới 0% các tế bào biệt hóa.

Tùy theo từng phủ tạng bị ung thư mà ta có thể thay đổi cách phân độ cho thích hợp, nhưng luôn luôn phải biết được các giai đoạn lâm sàng để đánh giá

tiền lượng cho đúng đắn. Sự phân độ này khá quan trọng cho việc sử dụng các thuốc hóa học hay lý liệu pháp.

*6.3.2. Theo tế bào học:* cho ta hướng về mức độ ác tính, cần làm sinh thiết để xác chẩn. Papanicolaou đã sử dụng trong chẩn đoán ung thư cổ tử cung đối với các tế bào bong rụng và phân chia theo 5 hạng:

Hạng I: không có tế bào bất thường hoặc không có tế bào điển hình.

Hạng II: tế bào học không điển hình nhưng không có ác tính.

Hạng III: tế bào học nghi ngờ ác tính nhưng không kết luận được.

Hạng IV: tế bào học rất nghi ngờ ác tính.

Hạng V: tế bào học xác định là ác tính.

## 7. CHẨN ĐOÁN VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ

### 7.1. Chẩn đoán lâm sàng

"Người thầy thuốc không thể khám bệnh, nếu như người bệnh không đến". Đó là một nhận xét buồn cười, nhưng lại là điều đáng buồn vì ung thư là một bệnh thầm lặng, nhiều khi không gây đau, cảm giác khó chịu, có triệu chứng âm ī như trong viêm. Khi bệnh nhân thấy những dấu hiệu bất thường như đau, nổi u, trở ngại vận động, v.v... thì lúc đó đã muộn. Những ung thư trong sâu như ung thư dạ dày, phổi, gan, buồng trứng, tụy, tỷ lệ tử vong rất cao vì chỉ được phát hiện khi u đã lan rộng hoặc di căn. Các u tuy ở những phủ tạng sâu nhưng mờ (phổi, cổ tử cung) có khả năng dễ phát hiện bệnh hơn, ví dụ như ung thư cổ tử cung, ngày càng có kết quả khả quan hơn về điều trị, người phụ nữ không những khỏi bệnh mà còn có con khoẻ mạnh. Cần giáo dục bệnh nhân tự phát hiện bệnh và mờ những chiến dịch phát hiện trên những người có "độ nguy hiểm cao" về khả năng bị ung thư.

Ví dụ: những người trên 45 tuổi mà hút hơn 20 điếu thuốc lá trong một ngày, những người lái xe hơi chạy dầu mazut, cần được khám định kỳ 6 tháng một lần:

\* Về chẩn đoán tế bào học (lấy đờm làm phiến đồ hoặc đờm mang cố định, chuyền đúc, cắt hàng loạt).

\* Về chẩn đoán X quang để phát hiện ung thư phổi.

Những phụ nữ để nhiều lần, để sớm, ra máu đường âm đạo khi mãn kinh (từ 45 tuổi trở lên) cần được phát hiện ung thư cổ tử cung bằng phiến đồ âm đạo, nếu nghi ngờ, làm sinh thiết.

## **7.2. Chẩn đoán tế bào học**

Chẩn đoán tế bào học có hai phương pháp thực hiện:

- a. Phiến đồ cho những tế bào bong rụng với phủ tạng mờ.
- b. Lấy tế bào và mô bằng kim nhỏ cho những u kín dù ở nông hay sâu. Phiến đồ theo cách (a) dễ làm, có thể bệnh nhân tự làm hoặc gửi bệnh phẩm đến.

Ví dụ:

- Ung thư phổi: bệnh nhân khạc đờm buổi sáng từ trong sâu phế quản ra làm phiến đồ (hướng dẫn bệnh nhân cách sử dụng), rồi cho đờm vào thuốc cố định gửi đến trung tâm chẩn đoán..

- Ung thư cổ tử cung: cho bệnh nhân que có gạc để tự lấy bệnh phẩm từ âm đạo, làm phiến đồ, hoặc gửi thẳng que gạc trong ống nghiệm (nếu ở gần trạm chẩn đoán) để làm phiến đồ sau.

Theo cách (b), bắt cứ một bác sĩ lâm sàng nào có kim nhỏ và bơm tiêm 20ml đều có thể làm vì không nguy hiểm, hút bệnh phẩm, làm phiến đồ, gửi đến trung tâm chẩn đoán.

## **7.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh**

Chẩn đoán giải phẫu bệnh có tính quyết định nhưng cần làm sinh thiết đúng chỗ, nhiều vùng. Với cổ tử cung cần khoét chớp và cắt tiêu bản hàng loạt. Để tiên lượng cho đúng đắn, cần phối hợp nghiên cứu các giai đoạn lâm sàng, phân độ mô học.

Càng ngày càng chú ý đến những ung thư tại chỗ là những ung thư chưa vượt qua màng đáy, những ung thư vi xâm nhập (một nhóm tế bào ung thư phá vỡ màng đáy và chui vào lớp đệm). Vì tiên lượng tốt, điều trị khỏi hoàn toàn.

Sự cộng tác của các nhà giải phẫu bệnh trong quá trình điều trị hết sức cần thiết để nám được kết quả điều trị, diễn biến bệnh, phản ứng của cơ thể bị ung thư.

## **7.4. Chẩn đoán miễn dịch học**

Những thành tựu lớn lao của miễn dịch học đã góp phần làm cho ta hiểu rõ hơn các quá trình phản ứng của cơ thể chống lại tế bào ung thư. Dựa trên các hiểu biết đó, người ta đã tìm ra những kỹ thuật chẩn đoán khá nhạy để phát hiện sớm ung thư.

Một số loại ung thư như ung thư gan, u quái, ung thư biểu mô tinh hoàn, một số ung thư dạ dày, tụy, là những ung thư sâu khó phát hiện, đã có những kháng nguyên gọi là kháng nguyên ung thư biểu mô bào thai. Các kháng nguyên này kích thích sự sinh kháng thể trên bệnh nhân và trên súc vật. Vì vậy ta có thể phát hiện các kháng nguyên u trong huyết thanh hoặc trên các tế bào ung thư lấy bằng sinh thiết hoặc là những tế bào bong rụng.

Trên huyết thanh, phản ứng rất nhạy như  $\alpha$ -foeto-protein (protein  $\alpha$  bào thai) có thể có phản ứng với nồng độ 40 nanogam/ml.

Về chẩn đoán các u nguyên bào nuôi, kỹ thuật miến dịch Wide-Gemzell để tìm hormon rau thai đã giúp ích cho việc phát hiện và theo dõi sự tái phát của bệnh.

Chắc chắn rồi đây chẩn đoán miến dịch học sẽ đóng vai trò hết sức quan trọng trong ung thư học.

### **7.5. Chẩn đoán vật lý học**

Ngoài chẩn đoán huỳnh quang hàng loạt, chẩn đoán X quang, chúng ta đã bắt đầu sử dụng phóng xạ chẩn đoán, siêu âm chẩn đoán, dùng những ống sợi soi để làm nội soi. Sự phát triển các kỹ thuật chụp nhiệt, chụp vú, cộng hưởng từ trường hạt nhân, chụp tia X quét, cho phép phát hiện những u nhỏ đường kính dưới 1cm. Ung thư được phát hiện sớm như vậy sẽ được chữa khỏi như một số bệnh hiểm nghèo khác. không còn là một tuyên án tử hình như người ta thường quan niệm từ trước tới nay.

### **7.6. Chiến dịch phát hiện**

Cần chia tổ chức chống ung thư ra làm ba hệ thống:

#### *7.6.1. Hệ phát hiện*

- Giáo dục người bệnh tự phát hiện.
- Thầy thuốc đa khoa phòng khám hay thầy thuốc khu phố.
- Các trạm, tổ, phát hiện ung thư với phương tiện đơn giản tìm hiểu dịch tễ học của ung thư theo vùng.

#### *7.6.2. Hệ chẩn đoán cấp I*

- Thầy thuốc lâm sàng của các chuyên khoa trong bệnh viện tương đương tuyến huyện.
- Các phòng xét nghiệm thông thường.

#### *7.6.3. Hệ chẩn đoán quyết định*

- Thầy thuốc lâm sàng chuyên khoa về ung thư của các viện chuyên ngành, các trung tâm y học, các bệnh viện lớn cấp tỉnh.
- Các phòng thí nghiệm đặc biệt.

Chiến dịch phát hiện chắc chắn sẽ làm giảm tỷ lệ ung thư với điều trị dịch tễ học, giảm tỷ lệ tử vong vì điều trị sớm, tăng số người điều trị khỏi hẳn hoặc sống thêm dài năm hơn.

## KẾT LUẬN

Ung thư là một bệnh hết sức hiểm nghèo, tử vong cao và có xu hướng ngày càng tăng lên khi tuổi đời dài thêm, chính vì vậy mà việc điều tra dịch tễ học, phát hiện, chẩn đoán sớm ung thư là một công việc có tính tập thể rộng lớn, trong đó sự cộng tác của bệnh nhân với thầy thuốc lâm sàng có vai trò quyết định. Công việc chống ung thư vừa mang tính chất phổ cập, vừa mang tính chất khoa học hết sức cao đòi hỏi sự giao lưu sâu sắc giữa các ngành y học, sinh học, vật lý, hoá học, hình thái học, trên cơ sở điều tra sinh thái học và dịch tễ học, nhất là khi sự ô nhiễm môi trường ngày càng lan rộng do sự phát triển công nghiệp và sử dụng ngày một nhiều các chất liệu nhân tạo mà ta chưa nắm được hết hiệu lực sinh ung thư của chúng.

# BỆNH HỌC VIÊM

## 1. ĐẠI CƯƠNG

### 1.1. Định nghĩa

Viêm là một tập hợp những quá trình phản ứng của cơ thể để chống lại các xâm nhập, biểu hiện chủ yếu ở địa phương.

### 1.2. Ý nghĩa sinh học của viêm

Viêm là một hiện tượng phổ biến đã được biết từ lâu (Celsius, 30 năm trước Công Nguyên), với các triệu chứng cổ điển: Sưng, nóng, đỏ, đau và được coi là một bệnh (Galien, thế kỷ II sau Công Nguyên) với các tổn thương chức năng. Diễn hình là các nhọt ngoài da, những viêm áp xe các phủ tạng gây nên những huỷ hoại nhất định hoặc có thể dẫn đến chết.

Đến thế kỷ XIX John Hunter, một nhà phẫu thuật người Anh đã nhấn mạnh đến tính chất hữu ích của viêm trong cuốn bệnh học thực nghiệm (1812) "không thể coi viêm như là một bệnh, mà là một hành động có lợi, theo sau một sự xâm phạm hoặc một bệnh nào đó", trên những quan sát về các vết thương trong tái tạo.

Conhien (1867) trên màng treo ruột của ếch, đã theo dõi hoạt động của các bạch cầu tụ tập ở vách của mao quản và sự rời chỗ của chúng.

Metchnikoff (1882) đã dành hết cuộc đời để nghiên cứu những hiện tượng thực bào trong viêm và đã hiểu thấu ý nghĩa các hoạt động của bạch cầu đa nhân là để chống các vi khuẩn, bảo vệ cơ thể: "... từ đó có thể rút ra kết luận là sự di cư và tụ tập của các bạch cầu trong các bệnh viêm phải được coi như là những phương sách để bảo vệ của cơ thể chống các vi cơ thể. Bạch cầu, trong cuộc đấu tranh này, nhằm ăn và tiêu diệt các vật ký sinh. Theo giả thiết đó, ý nghĩa của viêm trở nên đơn giản và rõ ràng" (Miễn dịch trong các bệnh nhiễm khuẩn, Metchnikoff, 1905). Sự phát triển về miễn dịch học trong cuối thế kỷ XX, sự hiểu biết sâu sắc hơn về siêu cấu trúc của tế bào và mô, những đóng góp lớn lao của các nhà hoá học, hoá sinh, sinh lý bệnh, đã giúp cho ta có những quan điểm toàn diện và đúng đắn về viêm:

1.2.1. Viêm là những quá trình rối loạn tạm thời để đạt đến một thăng bằng mới trong cơ thể, nói chung là có lợi:

- Sau một nhiễm khuẩn nhẹ, cơ thể có khả năng chống đỡ với loại vi khuẩn một cách hữu hiệu hơn.

- Phương pháp tiêm chủng bằng những vaccine là phương pháp gây một viêm nhẹ để sau đó cơ thể sản xuất ra những kháng thể chống lại vi khuẩn theo yêu cầu phòng bệnh.

**1.2.2.** Viêm có thể đưa đến những phản ứng quá mức tùy theo từng cơ địa và trong một số trường hợp chuyển sang những trạng thái bệnh thực sự có thể gây tử vong. Ví dụ:

- Trong phản ứng Arthus có sự huy động bạch cầu đa nhân đến để dọn sạch các phức hợp kháng nguyên - kháng thể lắng đọng ở thành mạch, nhưng khi giải phóng các enzym biểu mô, các bạch cầu đa nhân đồng thời gây huy hoại vách huyết quản.

- Dị ứng trong lao là một phản ứng viêm quá mức gây hoại tử mô làm tổn thương đến các phủ tạng nhưng thực chất có lẽ là để loại nhanh chóng với số lượng lớn các trực khuẩn lao.

**1.2.3.** Viêm có thể liên quan nhiều hay ít đến miễn dịch, nhất là trong những viêm kéo dài thường có sự huy động hầu hết các tế bào có khả năng miễn dịch (lympho bào, tương bào, đại thực bào v.v...)

Tóm lại, về phương diện sinh học, cần đánh giá viêm một cách toàn diện qua những quá trình liên tục có sự điều hòa chung của cơ thể, nếu sự điều hòa này tốt viêm sẽ giúp cho cơ thể loại trừ được vật lạ dù là nội tại hay ngoại lai và đưa đến một sự ổn định nói chung là có lợi cho cơ thể.

## **2. CÁC HIỆN TƯỢNG TRONG VIÊM**

Để cho dễ hiểu, người ta phân chia viêm ra làm bốn hiện tượng:

### **2.1. Các hiện tượng hóa sinh**

Khi có tác nhân gây viêm xâm nhập lần đầu tiên vào cơ thể, tổn thương mô sẽ đưa đến những biến đổi về sinh hoá, thần kinh. Các biến đổi này sẽ tiếp diễn cho đến khi viêm kết thúc.

### **2.2. Các hiện tượng huyết quản huyết**

Các huyết quản, chủ yếu là mao quản, xung huyết, tăng tính thấm, các tế bào nội mạc huyết quản bị tổn thương, và do đó có sự thoát dịch vào trong mô gây nên phù viêm, di cư các bạch cầu đa nhân đến vùng ổ viêm và sự dọn sạch các chất cản thanh thải. Viêm có thể kết thúc ở giai đoạn này.

### **2.3. Các hiện tượng về tế bào và mô**

Cơ thể huy động nhiều loại tế bào một nhân đến tiếp tục làm nhiệm vụ

dọn sạch, nếu các bạch cầu đa nhâm chưa hoàn thành đầy đủ chức năng của chúng.

Các tế bào tham gia gồm ba hệ:

- Hệ lympho - mô bào
- Hệ liên kết - huyết quản
- Hệ biểu mô

Cả ba hệ này cùng thực hiện các chức năng sau:

- Động viên mọi loại tế bào tham gia
- Thay hình (thay đổi về hình dạng tế bào)
- Sinh sản

## 2.4. Hiện tượng hủy hoại hoặc hàn gắn

Viêm có thể đưa đến các hậu quả:

### 2.4.1. Hàn gắn

- Tốt: kết thúc ở hiện tượng huyết quản huyết, sự hồi phục sẽ hoàn toàn.
- Khá tốt: nếu viêm dừng lại ở phần các hiện tượng về tế bào và mô, thì các tế bào sẽ thực hiện nhiệm vụ của chúng, sẽ có sự hàn gắn tổn thương với tái lập chức năng.
  - Xấu: + Có sự hàn gắn, nhưng chức năng bị suy giảm nặng nề như: xơ hoá phổi, xơ gan, xơ gan tim...
    - + Hoặc một viêm mạn tính kéo dài.

### 2.4.2. Hủy hoại

- Khu trú: thất bại tại chỗ, hoại tử mô đưa đến áp xe hoá.
- Lan toả: nhiễm khuẩn huyết có thể đưa đến tử vong.

Trên thực tế, các hiện tượng trên lồng vào với nhau, diễn biến liên tục, khó thể tách rời ra từng hiện tượng một.

Chúng ta sẽ đi sâu vào phân tích từng hiện tượng.

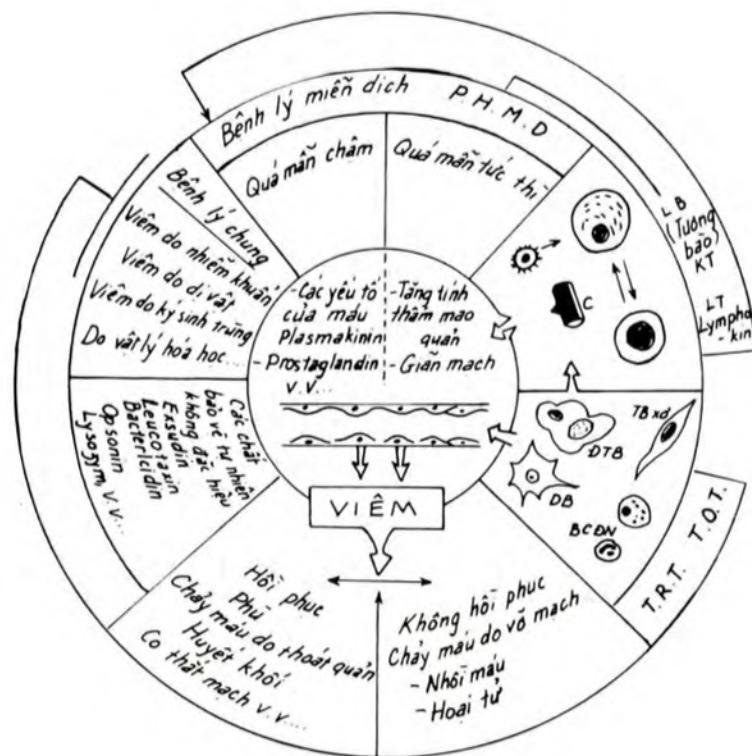
## 3. CÁC HIỆN TƯỢNG SINH HOÁ

Sau khi có những xâm phạm do vật lý, hoá học hoặc do một vi cơ thể, ở một vùng nào đó của cơ thể, chúng ta sẽ quan sát thấy những biến đổi về:

- Sinh hoá học
- Thần kinh

### 3.1. Biến đổi sinh hoá học

3.1.1. Toan hoá nguyên phát: pH của mô ở vùng viêm sẽ hạ thấp xuống tới 6,8 hoặc 6. Việc hạ thấp này có liên quan đến sử dụng glycogen của tế bào và mô.



Hình 14: Viêm.

Các mao quản bị tổn thương, hồng cầu không thể mang O<sub>2</sub> tới được, vì vậy O<sub>2</sub> giảm và CO<sub>2</sub> tăng lên, sự giáng hoá glycogen ở mô sẽ đi theo con đường ky khí và có sự hình thành các acid pyruvic, acid lactic, nhưng các tế bào bị huỷ hoại không thể chuyển hoá các loại acid hữu cơ này nên chúng bị ứ đọng lại làm cho pH thấp xuống.

Hiện tượng toan hoá nguyên phát nhanh chóng chuyển sang toan hoá thứ phát.

### 3.1.2. Toan hoá thứ phát: pH của mô có thể giảm tới 5,3.

Toan hoá thứ phát liên quan mật thiết đến vai trò của các enzym trong lysosom của tế bào. Bình thường lysosom là những bào quan hình túi nằm trong nguyên sinh chất của tế bào, trong chứa các loại enzym thuỷ phân có thể tiêu hoá được các protid, lipid, glucid. Các enzym này được sử dụng theo nhu cầu chuyển hoá của tế bào. Nhưng khi tế bào chết, các túi lysosom bị vỡ ra và các enzym được giải phóng gây nên sự hoại tử vô khuẩn của mô, giáng hoá các chất khác nhau trong vùng viêm thành những phần tử nhỏ hơn: acid hữu cơ, peptid, đặc biệt các peptid gây giãn mạch và tăng tính thấm mao quản gọi là các chất trung gian mạch hoạt.

3.1.3. Giải phóng các chất trung gian mạch hoạt: các chất trung gian mạch hoạt có thể sinh ra từ: các sản phẩm hoại tử (histamin), các dường bào (histamin, serotonin), huyết tương của máu (plasmakinin), các phức hợp kháng nguyên - kháng thể (chất phản ứng chậm A).

a) Histamin: histamin là dẫn chất của histidin, một acid amin bình thường có ở trong tất cả các protein của chất nguyên sinh tế bào. Khi tế bào thoái hoá, histidin bị khử carboxyl và giải phóng ra histamin. Histamin còn nằm trong nguyên sinh chất của các dường bào dưới hình thái những hạt lác sắc bắt màu đỏ tia với phẩm xanh toluidin (lạc sắt là hiện tượng vật bị nhuộm khác màu với phẩm nhuộm, ví dụ: phẩm xanh toluidin màu xanh, nhưng lại làm cho các hạt chứa histamin có màu đỏ tím). Các dường bào hoặc bị kích thích (do pH hạ thấp, do reagin bám trên bề mặt tế bào, v.v..) hoặc bị tan rã, đều giải phóng ra histamin, làm mở rộng các tiểu động mạch, gây xung huyết, tăng tính thấm mao quản. Các dường bào là những tế bào hình sao thường nằm quanh các huyết quản, có nhiều ở dưới da, màng treo ruột, v.v..

b) Serotonin: cùng nằm trong các hạt lác sắc của dường bào gây co thắt tiểu tĩnh mạch, do đó làm giãn thụ động các mao quản đến và hình thành những "khe" trong nội mạc huyết quản khi làm cho các tế bào tách rời nhau, nhưng vẫn tôn trọng màng đáy.

c) Các kinin: có tác dụng phát động và duy trì viêm

- Khi viêm ở thời gian khởi phát:

Histamin và serotonin có nguồn gốc từ dường bào được giải phóng ra, sẽ gây: giãn mạch, hình thành dịch rỉ viêm, và gây đau. Giãn mạch ở thời gian này chủ yếu là các tiểu tĩnh mạch. Đây là giai đoạn chịu sự tác động của các kinin có hiệu lực ngắn ; sau đó sẽ nhường chỗ cho các kinin có hiệu lực dài hơn.

- Thời gian toàn phát của viêm:

Lúc này Bradykinin và kallikrein thay thế cho histamin và serotonin. Bradykinin được giải phóng do sự hoạt hoá các protease của huyết tương hay của các tế bào sẽ gây nên: vách tụ bạch cầu và tiểu cầu, xuyên mạch của bạch cầu.

Trong dịch rỉ viêm, ngoài các chất trung gian mạch hoạt kế trên, người ta còn thấy các chất trung gian khác mà phần lớn là các polypeptí - lúc bình thường chúng không có mặt trong các dịch của cơ thể. Các chất này duy trì hay tái phát động viêm, do đó làm cho viêm lan rộng và kéo dài.

Những polypeptid này là:

- Exsurin làm tăng tính thấm mao quản.
- Leucotaxin: tăng sự di cư của bạch cầu.
- L.P.F. (Leukocytic promoting factor): yếu tố kích động bạch cầu: làm tăng bạch cầu, tạo bạch cầu có hạt.
- Nécrosin: huỷ hoại collagen và gây huyệt khối các huyết quản nhỏ.

d) Chất phản ứng chậm A: là một phức hợp lipo - protein acid, bình thường không có trong các mô, nhưng khi có kết hợp kháng thể với kháng nguyên thì sẽ được sinh ra. Chất này gây co bóp cơ trơn, đặc biệt làm co phế quản và làm tăng tính thấm mao quản. Hiệu lực chậm hơn histamin. Các thuốc kháng histamin không ức chế được chất này.

Các chất trung gian mạch hoạt có thể trực tiếp tác động trên các tế bào nội mô hoặc trên các màng đáy, hoặc có thể gián tiếp bằng cách kích thích các nhánh thần kinh vận mạch tận cùng.

Các chất trung gian hoá học trong viêm đã được quan tâm từ rất lâu vì hai lý do:

- Dù bản chất của tổn thương như thế nào thì quá trình viêm đều xảy ra một cách giống nhau, và hầu hết đều theo một quy trình đáp ứng nhất định của cơ thể.
- Viêm phát triển trong các mô mà ở đó không có lưới thần kinh.

\* *Nguồn gốc của các chất trung gian là:*

- Huyết tương.
- Tế bào.
- Các mô bị huỷ hoại.

\* *Có thể chia chúng thành các nhóm sau:*

- Các amin mạch hoạt: histamin và serotonin
- Các Protéase huyết tương:
  - + Hệ kinin (gồm bradykinin và kallikrein)
  - + Hệ bổ thể (C<sub>3a</sub>; C<sub>5a</sub>; C<sub>5b</sub>; C<sub>9</sub>)
  - + Hệ đông máu - tiêu sợi huyết.

- Các peptid tơ huyết, các sản phẩm giáng hoá của tơ huyết.
- Các chất chuyển hoá của acid arachidonic (A.A):
  - + Theo con đường cyclooxygenase (gồm: Endoperoxid, prostaglandins, thromboxane).
  - + Theo con đường Lipoxygenase (Leukotriene) gồm: Hydroperoxyeicosatetraenoic acid (H.P.T.E) và Hydroxyeicosatetanoic acid (H.E.T.E).
- Các thành phần của lysosom (protéase).
- Các nhánh tự do của các dẫn chất có gốc từ oxygen.
- Các yếu tố hoạt hoá tiểu cầu.
- Các cytokin.
- Các yếu tố sinh trưởng.

### 3.2. Các biến đổi về thần kinh

Các chất hoại tử, các chất trung gian mạch hoạt, các acid hữu cơ đều có thể kích thích các dây thần kinh co mạch gây nên sự co thắt các cơ co thắt của tiểu động mạch, nhưng sau chúng bị mệt mỏi, rồi đi đến tê liệt nên các cơ co thắt lỏng dần ra, mạch máu bị giãn và máu dồn đến ổ viêm. Hiện tượng trên sinh ra do phản xạ trực thần kinh. Các dây thần kinh cảm giác mang xung động từ vùng bị kích thích đến chỗ chẽ đôi của thần kinh và từ đấy được dẫn truyền ngược đường đến các dây thần kinh vận mạch ngoại vi và gây giãn các tiểu động mạch. Nếu gây tê liệt thần kinh bằng cocain thì các hiện tượng trên không thấy xuất hiện.

Lewis (1924) bằng một thí nghiệm đơn giản đã quan sát những thay đổi của vùng viêm do tác động của dây thần kinh vận mạch. Lewis đã vạch mạnh vào da người trên cẳng tay và đã thấy ba phản ứng (ba đáp ứng của Lewis):

- Một vạch đỏ xuất hiện (từ 3 đến 8 giây, rõ rệt nhất khoảng 30 đến 50 giây), đỏ tại chỗ.
- Xung quanh vạch đỏ là một vùng có những nốt mẩn nhỏ, màu đỏ tươi hơn và có nhịp đập theo mạch (đỏ lan toả).
- Vạch đỏ sưng lên, phù tại chỗ, sưng mạnh nhất vào khoảng 3 đến 5 phút (hòn phù).

Theo Lewis, vạch đỏ sinh ra là do giãn mao mạch và tiểu tĩnh mạch, nỗi mẩn là hậu quả của giãn tiểu động mạch, phù thuộc vào cấu trúc toàn vẹn của các cấu trúc thần kinh, phù là do tăng tính thấm mao quản, các dịch từ trong huyết quản thoát vào trong mô kẽ. Ba đáp ứng này gây nên những hiện tượng giống như tiêm histamin vào da, vì vậy theo Lewis, phải

có một chất nào tương tự như histamin gây nên các phản ứng trên, và Lewis tạm gọi là chất giống như histamin gây nên các phản ứng trên, và Lewis tạm gọi là chất giống như histamin: chất H<sub>1</sub>. Chất này có lẽ nằm trong dịch thể.

### 3.3. Ảnh hưởng của các nội tiết tố đến viêm

#### 3.3.1. Nội tiết tố làm tăng viêm và chống hoại tử

- Mineralocorticoid
- Somatotrophin hypophysaire (STH)
- Thyreostimulin hypophysaire (TSH)

Chúng có tác dụng làm tăng sản xuất chất cơ bản liên kết ; thay đổi đậm độ Na<sup>+</sup> và K<sup>+</sup> trong tế bào, vì viêm gây ra sự thoát K<sup>+</sup> và cố định Na<sup>+</sup> trong tế bào.

#### 3.3.2. Loại chống viêm và gây hoại tử

- Corticoid
- Hormon adrénocorticotrophique hypophysaire (ACTH)

Tác dụng chống viêm, phong bế các hiện tượng huyết quản - huyết và tế bào; làm tăng tỷ giá các antyprotease trong các dịch ngoài tế bào hoặc phong bế các chất gây giãn mạch ở huyết tương, ức chế di động bạch cầu, làm tiêu các lymphô bào, do đó chống lại sự hình thành các u hạt, làm giảm phản ứng miễn dịch do huỷ lymphô bào và giảm khả năng thực bào của đại thực bào (nếu có ít đại thực bào thì các chất này lại kích thích hoạt động thu bắt).

#### 3.3.3. Ngoài ra còn có sự tham gia của hệ thống

- Dưới đồi - hạ não - thượng thận
- Giao cảm - tuỷ thượng thận

Dưới tác động của Histamin, catecholamin được chế tiết và sẽ gây giải phóng A.C.T.H qua trung gian dưới đồi và thượng thận.

*Tóm lại:* trong phần các hiện tượng hoá sinh, các tổn thương công phá gây nên những biến động sâu sắc, đặc biệt là sự hoạt hoá các lysosom. pH của các mô bị hạ thấp có tác dụng diệt khuẩn, kích thích sự sinh sản tế bào, tạo môi trường cho sự hoạt động của các bạch cầu đa nhân. Các chất trung gian mạch hoạt làm mất các chất gắn giữa các tế bào nội mô, gây giãn mạch, tăng tính thấm mao quản, hoặc trực tiếp hay gián tiếp qua vai trò của các dây thần kinh vận mạch.

Các hiện tượng hoá sinh đã chuẩn bị đầy đủ các điều kiện cho phản ứng huyết quản - huyết tiếp diễn.

## 4. CÁC HIỆN TƯỢNG HUYẾT QUẢN - HUYẾT

Bao gồm các hiện tượng:

- Xung huyết: gồm xung huyết động và xung huyết tĩnh.
- Rỉ viêm và phù.
- Thâm nhiễm bạch cầu đa nhân: thành tụ bạch cầu, xuyên mạch bạch cầu, hoá ứng động, hiện tượng thực bào (thực tượng).
- Hậu quả của hiện tượng phản ứng huyết quản - huyết.

Chúng ta lần lượt nghiên cứu từng hiện tượng

### 4.1. Xung huyết

#### 4.1.1. Xung huyết động

Khi hệ thống mao quản bị giãn, máu sẽ dồn đến vùng ổ viêm làm cho khói lượng máu tăng lên. Vách mao quản gồm hai lớp: lớp tế bào nội mô và lớp màng đáy. Cả hai lớp này đều bị tổn thương.

- Tổn thương tế bào nội mô: bề mặt của nội mạc huyết quản trở nên thô ráp do các tế bào nội mô sưng, nguyên sinh chất có nhiều nhú lồi vào trong lòng của huyết quản, đồng thời bề mặt dính quanh, một phần chính do các nhú này nhưng bản thân tế bào nội mô cũng tiết ra những chất nhầy, ngoài ra có thể có sự lắng đọng tơ huyết bị trùng hiệp hoá từng phần. Bình thường nếu ta tiêm một hỗn dịch graphit vào các mao quản, chỉ thấy graphit bám vào chất gian bào giữa các tế bào nội mô. Nhưng khi có viêm, toàn bộ bề mặt của mao quản đều dính graphit. Do các tế bào nội mô sưng, bờ của tế bào tách rời nhau hình thành những kẽ hở không liên tục nhưng cũng đủ để các dịch trong mao quản thoát ra ngoài khá mạnh mẽ.

- Tổn thương màng đáy: màng đáy bị mềm lỏng để các chất dịch và các tế bào dễ đi qua. Nếu tiêm xanh Evans là chất màu có những phân tử lớn, bình thường chúng không thể nào đi qua mao quản được, nhưng khi có viêm, chúng dễ dàng lọt qua tế bào nội mô và màng đáy để thẩm vào mô kẽ.

- Tổn thương vách mao quản dẫn đến tăng tính thấm mao quản là hiện tượng hết sức cơ bản trong viêm.

Thay đổi thành phần máu: chất dịch trong máu thoát vào trong mô kẽ gấp từ 3 đến 7 lần bình thường. Chất dịch thoát nhiều hay ít phụ thuộc vào:

Tính chất và cách tác động của sự xâm phạm.

Trạng thái và sự thay đổi của vách mao quản.

Dịch rỉ viêm lúc đầu là chất lỏng không có những phân tử protein lớn. Nhưng sau đó, nhanh chóng các muối khoáng, protein phân tử lớn, albumin, kháng thể, fibrinogen và các loại tế bào của máu di vào mô kẽ.

#### 4.1.2. Xung huyết tinh

Khi chất dịch thoát quản, độ quanh của máu tăng lên, các hồng cầu nầm sát vào với nhau làm thành những chuỗi dài gây vít tắc lồng các mao quản. Dòng máu chảy chậm hẳn lại. Nếu tế bào nội mô bị tổn thương nặng, có thể hình thành những huyết khối lan tới các tiểu tĩnh mạch và cả đến các bạch huyết quản. Tất cả những điều kiện gây nên sự ngưng kết tiểu cầu đều tán trợ sự xuất hiện huyết khối.

Dòng máu đến ổ viêm có thể bị ngưng trệ hoàn toàn, vì vậy mới có hiện tượng xung huyết tinh.

#### 4.2. Rỉ viêm và phù viêm

Phù viêm là hiện tượng tích tụ các chất dịch rỉ viêm trong các khoang liên mao quản. Nó là hậu quả của tổn thương tế bào nội mô và màng dày đưa đến tăng tính thấm mao quản. Dịch rỉ viêm có rất nhiều protein, albumin, cao hơn 2,5g trong 100ml dịch. Vì vậy mà phản ứng Rivalta (+). Ta có thể dùng phản ứng này để đánh giá dịch do thủng thấu hay do phù viêm (ví dụ: phân biệt một nước báng đơn thuần do xơ gan hay một nước báng bị nhiễm khuẩn thứ phát do chọc dò nhiều lần).

Trong dịch rỉ viêm có nhiều tơ huyết hình thành những hàng rào tơ huyết, nhiều kháng thể, opsonin, bactericidin,  $\text{Ca}^{++}$ , v.v... Như vậy, phù viêm trong những điều kiện thích hợp có nhiều tác dụng hữu ích:

- Nó làm loãng tác nhân gây bệnh, làm giảm hiệu lực của chúng.
- Nó tham gia vào việc phát động những phản ứng miễn dịch, những tế bào có năng lực miễn dịch để bảo vệ cơ thể chống nhiễm khuẩn.
- Tơ huyết cố định trong mạng lưới những vi khuẩn, hạn chế không cho ổ viêm lan rộng.

Chúng ta có thể tóm tắt các chuỗi phản ứng về rối loạn huyết động học trong ổ viêm trên một giản đồ như ở hình 16

#### 4.3. Thâm nhiễm bạch cầu đa nhân

Bạch cầu đa nhân đóng một vai trò hết sức quan trọng trong phản ứng huyết quản - huyết. Trong rất nhiều loại viêm, chúng được huy động đầu tiên và rất có hiệu lực để tiêu diệt, loại trừ vật lạ hoặc các vi cơ thể. Chúng được sản xuất ra từ tủy xương và tiến đến vùng ổ viêm một cách nhanh chóng.

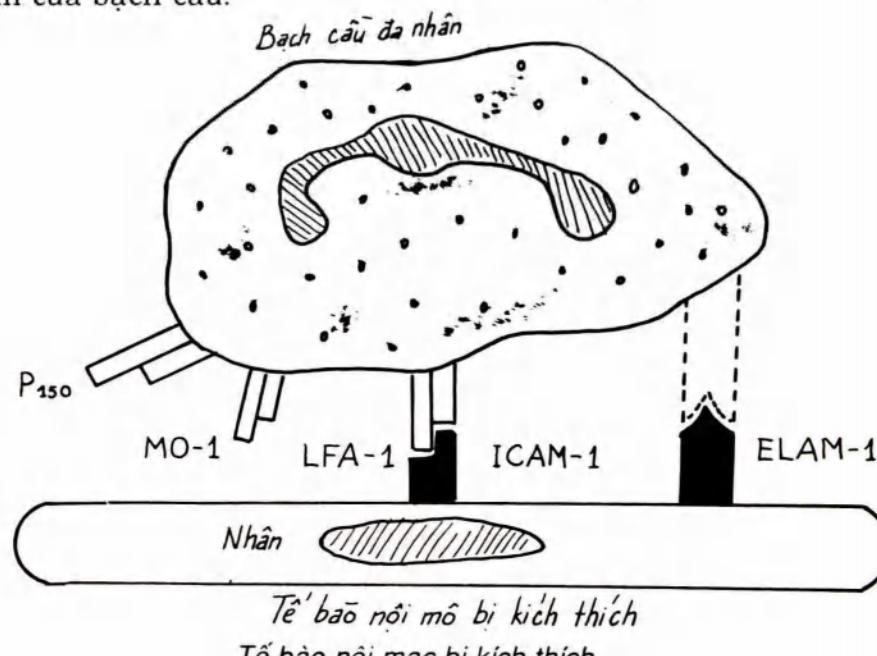
- Vách tụ bạch cầu: bình thường, các bạch cầu đa nhân trung tính đi ở giữa trực của các huyết quản, nhưng khi đến ổ viêm, chúng rẽ sang hai bên và tụ tập ở mặt trong của nội mạc huyết quản.

Có nhiều nguyên nhân gây nên hiện tượng vách tụ bạch cầu:

- + Bề mặt của nội mạc huyết quản có nhiều nhú nguyên sinh chất.
- + Sự dính quanh của bề mặt nội mạc.
- + Bản thân các bạch cầu đa nhán khi tụ tập cũng tiết ra một số protein kiềm loại histon có tác dụng gọi bạch cầu đến.
  - + Gần đây, người ta phát hiện được trên bề mặt các bạch cầu bình thường và trong các túi nội bào của chúng có các phân tử dính có bản chất là glycoprotein. Nhờ các phân tử dính mà bạch cầu sẽ bám dính vào các tế bào nội mạch bị kích thích trong quá trình viêm. Đó là các chất:
    - + L.F.A. (Leukocyte factor for adhesion)
    - + MO<sub>1</sub>
    - + P<sub>150</sub>

Các phân tử dính này được hoạt hoá và tăng nhanh về số lượng cũng như chất lượng dính là nhờ một số chất trung gian trong viêm, như:

- + Mảnh bổ thể (C5a) và Leukotriene B4 (T.T. B4): có tác dụng kích thích các phân tử dính của bạch cầu.



Hình 15. Minh họa các

phân tử dính mạc bạch cầu với tế bào nội mạc.

ICAM - 1 là chất liên kết cho LFA - 1 (ELAM: phân tử dính nội mạc bạch cầu),

ICAM: phân tử dính nội tế bào, LFA: yếu tố dính bạch cầu, MO-1 ;  
P150: yếu tố dính bạch cầu.

ICAM - 1: làm trung gian cho dính lymphô, bạch cầu đa nhán trung tính, bạch cầu đơn nhân với tế bào nội mạc.

+ Interleukin 1 (I.L1): các nội độc tố vi khuẩn ; phân tử dính nội mô bạch cầu (E.L.A.M) ; các phân tử dính nội bào (I.C.A.M): gây kích thích các phân tử dính nội mạc.

+ Yếu tố gây hoại tử u (T.N.F): có cả 2 tác dụng trên - Kích thích cả các phân tử dính của bạch cầu và các phân tử dính của nội mạc.

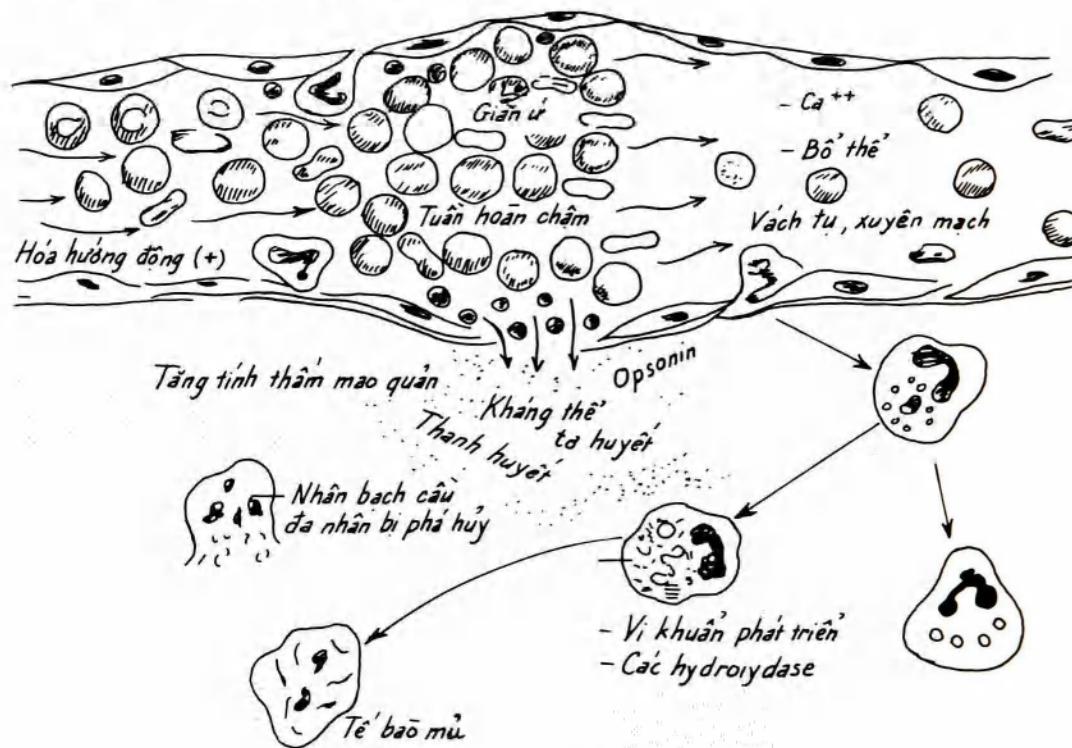
Những cơ chế trên đây đều tác động đến sự tập trung bạch cầu đa nhân, nhưng chúng ta cần nhấn mạnh đến tính chủ động của chúng. Chúng là những tế bào đầy hoạt tính, rất sẵn sàng thu bắt vật lạ và tiêu hoá các vật đó, vì chúng có đầy đủ các enzym thuỷ phân nằm trong các hạt trung tính, thực chất là những túi lysosom. Khi chúng tiến đến ổ viêm, nhanh chóng bám vào vách huyết quản, áp sát vào rồi thò giáp túc tìm đường đi ra ngoài.

- *Xuyên mạch bạch cầu* (Hình 16): Bạch cầu đa nhân xuyên qua vách mao quản bằng nhiều cách:

+ Chúng tìm các khe hở mở ra giữa các tế bào nội mô khi tế bào này bị sưng lên rồi luồn giáp túc, uốn mình chui qua.

+ Chất xi măng gian bào này đã bị lỏng lẻo, mềm yếu nên dễ bị tách rời.

+ Những bạch cầu đa nhân có lẽ chủ yếu là tiết ra những enzym làm tiêu mô nên có thể xuyên thẳng qua tế bào, qua màng đáy mà không để lại vết tích. Trong trường hợp sự chế tiết enzym quá nhiều có thể đưa đến huỷ hoại huyết quản, gây chảy máu, phù (phản ứng Arthus).



Hình 16. Xuyên mạch và thực bào

thời gian đầu từ 6h đến 24h; sau đó được thay thế bằng các bạch cầu đơn nhân (bạch cầu đơn nhân sống lâu hơn ở trong các mô). Việc huy động các loại tế bào viêm còn phụ thuộc vào các tác nhân gây bệnh, như:

Với viêm do pseudomonas gây nên thì bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế từ 2 đến 4 ngày; sau đó được thay thế bằng bạch cầu một nhân.

Với nguyên nhân do virus gây ra thì bạch cầu một nhân là các tế bào được động viên đến trước tiên.

Bạch cầu ưa toan gặp chủ yếu trong phản ứng quá mẫn và viêm do một số ký sinh vật gây ra.

- *Hóa ứng động:*

Hóa ứng động là phản ứng hướng sự chuyển động của một tế bào hay một cơ thể gây nên do một chất ở xung quanh. Các tác nhân chủ yếu gây hóa ứng động là:

- + Các sản phẩm của vi khuẩn
- + Thành phần của hệ bổ thể (chủ yếu là C<sub>5a</sub>).
- + Các sản phẩm chuyển hóa acid arachidonic theo con đường lipoxygenase (đặc biệt là chất leukotriene B<sub>4</sub>).

Do trên bề mặt của màng bạch cầu có các thụ cảm đặc hiệu đối với các tác nhân gây hóa ứng động. Quá trình gắn các tác nhân gây hóa ứng động với các thụ cảm (receptor) đặc hiệu xảy ra rất nhanh. Chỉ cần 20% các thụ cảm tham gia vào quá trình gắn này sẽ gây ra hiện tượng hóa ứng động dương tính, tức là thu hút bạch cầu tới ổ viêm.

Sau khi xảy ra quá trình gắn tác nhân hóa ứng động với thụ cảm trên màng bạch cầu, sẽ có hiện tượng hoạt hóa phospholipase C qua trung gian protein Gc, dẫn đến sự thuỷ phân phospholipid của màng tế bào (cụ thể là phosphatidylinositol 4,5 - biphosphate (PIP<sub>2</sub>) thành inositol - 1,4,5 triphosphate (IP<sub>3</sub>) và diacylglycerol (DAG)). IP<sub>3</sub> gây nên sự giải phóng calci từ các kho dự trữ trong nội bào, và do đó làm tăng nồng độ Ca<sup>++</sup> trong dịch nội bào (cytosol), sẽ phát động những thành phần co bóp làm cho tế bào chuyển động. Ca<sup>++</sup> nội bào tăng cũng hoạt hóa phospholipase A<sub>2</sub> làm biến chuyển phospholipid màng thành acid arachidonic (là một trong các nguồn tạo ra tác nhân hóa ứng động).

Như vậy, dưới tác động của nồng độ Ca<sup>++</sup> trong dịch nội bào và các protein điều hoà khác (gelsolin, profilin, protein gắn actin, calmodulin) làm cho các thành phần actin và myosin trong giả túc của bạch cầu hoạt động tạo nên sự di chuyển của bạch cầu tới ổ viêm.

Hóa ứng động có thể âm tính: các vi khuẩn không sinh mủ có thể sinh ra những chất không gây hóa ứng động (ví dụ như trực khuẩn thương hàn). Một

số chất như kinin, corticoid không thu hút bạch cầu, hơn nữa còn làm giảm bạch cầu.

Hoá ứng động có thể coi như là hiện tượng thông tin trên mức tế bào, có tầm quan trọng lớn để phát động sự tiếp xúc giữa vật lạ và các thực bào. Nếu sự thông tin này bị trớ ngại sẽ không có sự tụ tập bạch cầu da nhân tối ő viêm để làm nhiệm vụ dọn sạch rất thiết yếu làm cho mô thuần khiết.

- *Hiện tượng thực bào* (thực tượng): thực tượng là đặc tính của một số tế bào thu hút và tiêu hoá những vật sống hay những mảnh tro. Metchnikoff (1892) là người đầu tiên nhấn mạnh đến hiện tượng này và đã dành gần như suốt suối đời để nghiên cứu và thuyết phục những bác học cùng thế hệ về ý nghĩa của các thực bào trong việc bảo vệ cơ thể chống lại các vi khuẩn.

Ngày nay không còn nghi ngờ nữa là không phải riêng bạch cầu da nhân mà cả một hệ tế bào rộng lớn, đâu đâu cũng có mặt trong cơ thể, hình thành một màng lưới hết sức hữu hiệu chống vật lạ.

Các bạch cầu da nhân có tính di động cao, luôn luôn chuyển động và nhạy bén với sự thay đổi của môi trường và sự có mặt của những tiểu phần lạ. Tơ huyết cố định các vi khuẩn trong các mạng lưới của nó - opsonin, các kháng thể ở những vật đã có miễn dịch sẽ phủ lên bề mặt các vi khuẩn làm tăng cường mạnh mẽ hoạt động thực bào của bạch cầu da nhân.

Thực bào được tiến hành theo 3 bước:

Nhận dạng và gắn

Thu hút (nuốt)

Giết hoặc phân huỷ các chất thực bào.

\* *Nhận dạng và gắn:*

Bạch cầu da nhân trung tính và đại thực bào nhận dạng và thu hút các vi khuẩn, các dị vật. Nhưng phần lớn các vi cơ thể sẽ không được nhận dạng, nếu chúng không được bao phủ bằng những yếu tố huyết thanh gọi là opsonin.

Có 2 loại opsonin chủ yếu là:

+ IgG (nhóm 1 và 3): là các kháng thể tự nhiên kháng lại các phần tử bị thu hút.

+ C3b (còn gọi là mảnh opsonin của C<sub>3</sub>): được sinh ra do sự hoạt hoá bổ thể theo các cơ chế miễn dịch đặc hiệu hay không đặc hiệu.

Sau khi các tiểu phần (vi khuẩn và các dị vật) bị opsonin hoá, chúng sẽ được gắn đặc hiệu vào các nhóm thụ cảm tương ứng trên bề mặt màng bạch cầu trung tính và đại thực bào. Một nhóm thụ cảm giành cho mảnh Fc của các phân tử IgG (gọi là Fc<sub>γ</sub>R) và một nhóm thụ cảm khác cho C3b. (Hình 17b)

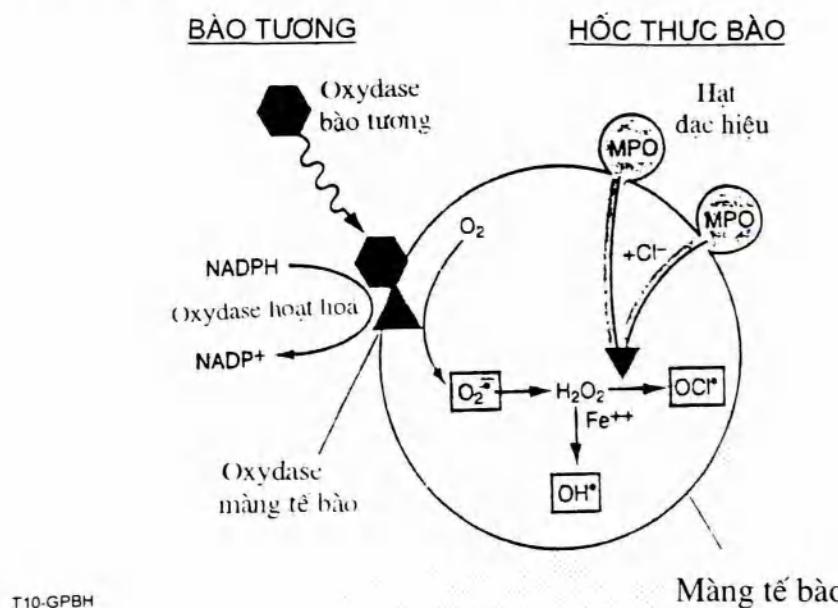
#### \* Thu hút (nuốt):

Ngay sau khi các tế bào thực bào nhận dạng được các tiểu phần lạ, chúng sẽ lập tức bắt lấy các vật lạ đó bằng cách gắn tiểu phần đã bị opsonin hoá với nhóm thụ cảm FC<sub>γ</sub>R và nhóm thụ cảm C3b. Tại vùng đó, bào tương của tế bào kéo dài ra tạo thành giả túc tiến đến bao quanh lấp đồi tượng, rồi sáp giả túc lại thành một hốc thực bào, màng của hốc thực bào chính là màng nguyên sinh chất. Ngay chính lúc các giả túc chưa khép lại, một số lysosom đã tiến sát hốc thực bào đang được hình thành, hòa nhập với màng của hốc này, rồi thả các enzym của lysosom vào đó (Hình 17b).

Trong quá trình này, ít nhiều có sự rò rỉ các enzym thuỷ phân cũng như các sản phẩm chuyển hóa (ví dụ như hydrogen peroxid; các sản phẩm chuyển hóa acid arachidonic: prostaglandin và leucotriene) của các bạch cầu đang thực bào ra môi trường gian bào. Quá trình này gọi là sự "tái suất trong khi ăn". Đây là điều rất quan trọng vì đã để thoát các enzym có hoạt tính tiêu protein và các chất trung gian mạch hoạt gây tổn hại cho mô, các huyết quản và các loại tế bào ở quanh ổ viêm. Chính vì vậy mà hiệu lực của các kích thích khởi đầu của viêm lại được khuyếch đại.

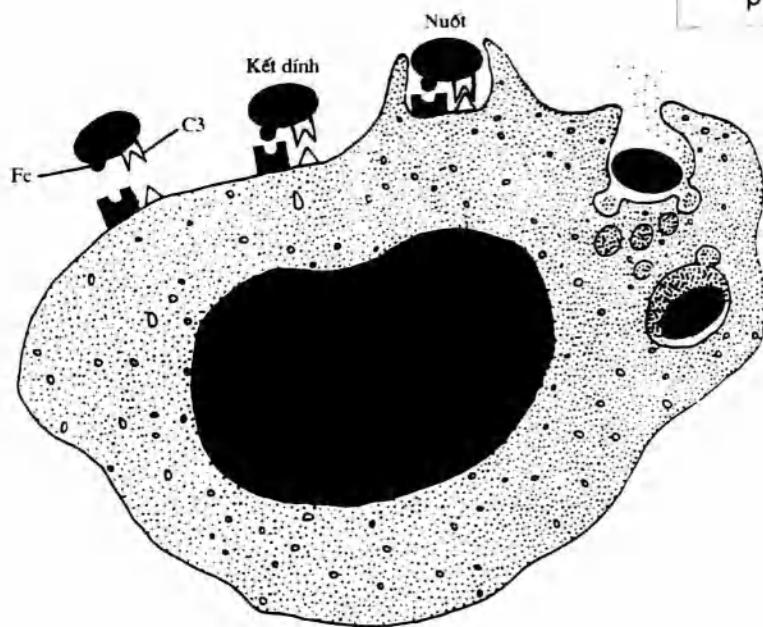
#### \* Giết hoặc phân hủy các chất thực bào:

Đây là bước cuối cùng của quá trình thực bào. Lúc này, các lysosom (trong bạch cầu da nhân và đại thực bào) được huy động đến quanh hốc thực bào, sát nhập với màng của hốc thực bào, rồi đổ các enzym thuỷ phân vào đó, làm tiêu tan các vật bị thực bào theo con đường thuỷ phân liên kết acid muramic - N - acetyl - glucosamin, có ở trong vỏ glycopeptid của tất cả các vi khuẩn. Đồng thời, các tế bào thực bào còn có cơ chế diệt khuẩn phụ thuộc oxygen, nhằm tạo ra được HOCl và OH qua trung gian H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, nhờ sự hỗ trợ của một loại enzym Myeloperoxidase. Đó là các chất oxy hoá mạnh, có tác dụng diệt khuẩn hữu hiệu.



Hình 17a. Tóm tắt cơ chế diệt khuẩn phụ thuộc oxy trong hốc thực bào.

Sát nhập hốc thực bào  
với lysosome và giải  
phóng các hạt



Hình 17b. Hiện tượng thực bào (như vi khuẩn) liên quan đến việc liên kết và gắn mảng Fc và C3b với các cảm thụ (receptor) trên màng bạch cầu, nuốt, và hòa nhập các hạt đặc hiệu với hốc thực bào. Trong quá trình thực bào các enzym thuỷ phân của các hạt có thể được phóng thích ra khoang gian bào.

Myeloperoxidase (MPO) có trong các hạt đặc hiệu của bạch cầu hạt. Đó là các chất oxy hoá mạnh, có tác dụng diệt khuẩn hữu hiệu (Hình 17a)

Hoạt động của bạch cầu đa nhân thể hiện hết sức rõ rệt trong các phế viêm. Ở trong giai đoạn ba của bệnh (giai đoạn gan hoá xám), bạch cầu đa nhân nằm đầy trong các phế nang, sẽ thực bào các phế cầu khuẩn. Các enzym của thực bào được hoạt hoá sẽ tiêu diệt vi khuẩn, làm tiêu lỏng các tơ huyết. Các chất đông đặc trong cả một thuỷ phổi sẽ bị lỏng dần và sẽ được thành thải ra ngoài theo đường các phế quản. Các phế nang hết bị vít tắc, lại được thông khí, trở lại mềm mại và bệnh nhân có thể hồi phục hoàn toàn.

Tuy phần lớn các vi cơ thể dễ dàng bị các tế bào dọn sạch, nhưng một số vi cơ thể có độc tính cao, có thể tiêu diệt lại các tế bào đã bắt giữ chúng.

Ví dụ như trực khuẩn lao, có thể tồn tại trong các tế bào thực bào, các cơ chế diệt khuẩn của các tế bào này không còn tác dụng với chúng. Do đó, vô tình chúng được các tế bào che chở tránh tác dụng của các thuốc đặc trị. Từ đó, chúng có thể reo rắc bệnh qua các hạch và đường bạch huyết. Vì vậy mà khoá tiêu diệt được chúng.

Bạch cầu đa nhân đóng một vai trò trung tâm trong hiện tượng huyết quản - huyết. Chúng thường xuyên đảm bảo chức năng dọn sạch trong cơ thể,

có mặt trước tiên và hầu hết trong nhiều loại nhiễm khuẩn. Sự hoạt động của chúng có tính quyết định đến hậu quả không những của từng giai đoạn mà còn của toàn quá trình viêm diễn biến sau này.

#### **4.4. Hậu quả của hiện tượng phản ứng huyết quản - huyết**

- Hồi phục hoàn toàn: ngay trong cuối giai đoạn huyết quản - huyết, viêm đã có thể kết thúc một cách tốt đẹp. Các vi khuẩn bị tiêu diệt hoàn toàn, các chất gây trở ngại được loại bỏ, các huyết quản lại thông thoáng, nước phù viêm rút hết nhanh chóng; đó là sự hồi phục toàn vẹn, viêm không để lại dấu vết gì.

- Quá trình viêm tiếp diễn: bạch cầu đa nhân không thể hoàn thành được nhiệm vụ dọn sạch, cơ thể phải huy động hàng loạt những tế bào một nhân có nhiều hình thái khác nhau để ứng phó và viêm chuyển sang giai đoạn phản ứng mô.

- Xấu:

+ Tại chỗ: các bạch cầu đa nhân bị chết do độc tố vi khuẩn, nhiều tế bào bị huỷ hoại, những ổ viêm vẫn bị khu trú xung quanh có một diêm bạch cầu tơ huyết, và xa hơn nữa là những tế bào một nhân phản ứng. Ta có một áp xe.

+ Lan toả ra một vùng hoặc toàn thân: cả một khu vực bị nhiễm khuẩn lan rộng, phù mạnh mẽ (hình ảnh điển hình một đinh râu) nhưng rồi cũng có sự khu trú và bệnh nhân khỏi.

+ Nhiễm khuẩn huyết hoặc mủ huyết, nhiều áp xe trong nhiều phủ tạng, có thể khỏi nếu điều trị kháng sinh, các thuốc chống viêm thích hợp nhưng cũng có thể dẫn đến tử vong.

### **5. CÁC HIỆN TƯỢNG VỀ TẾ BÀO VÀ MÔ**

Kế tiếp theo các hiện tượng huyết quản - huyết là các hiện tượng về tế bào và mô, với nhiều loại tế bào một nhân được huy động để thay thế cho bạch cầu đa nhân. Bạch cầu một nhân di cư đến từ nhiều nguồn gốc hoặc từ tủy xương hoặc từ các phủ tạng khác như hạch bạch huyết, mảng Peyer, lách, v.v...

Các hiện tượng về tế bào và mô phụ thuộc vào:

- Sự mất chất nhiều hay ít
- Tác nhân gây viêm
- Đặc điểm của bản thân mô bị viêm
- Tình trạng của cơ thể, miễn dịch bình thường hoặc suy giảm hoặc quá mẫn.

Cơ thể động viên ba hệ tế bào cơ bản: hệ lympho - đơn bào; hệ liên kết, hệ biểu mô.

Trong mỗi hệ đều có những hiện tượng sinh sản, thay hình tuỳ theo những đặc tính riêng.

## **5.1. Hệ lympho - đơn bào (Hình 18)**

Hệ lympho - đơn bào là một hệ tế bào trung diệp rộng lớn, phân bố khắp cơ thể, rất khác nhau về hình thái, nhưng cùng đảm nhiệm những chức năng có liên quan mật thiết với nhau, đó là:

- Thực bào và thông tin
- Sản xuất các kháng thể
- Loại trừ vật lạ (ngoại xâm và nội biến).

Chúng ta lần lượt nghiên cứu về nguồn gốc, đặc điểm của từng loại tế bào, sự hiệp đồng chức năng giữa các tế bào trong hệ.

### *5.1.1. Nguồn gốc của hệ lympho - đơn bào*

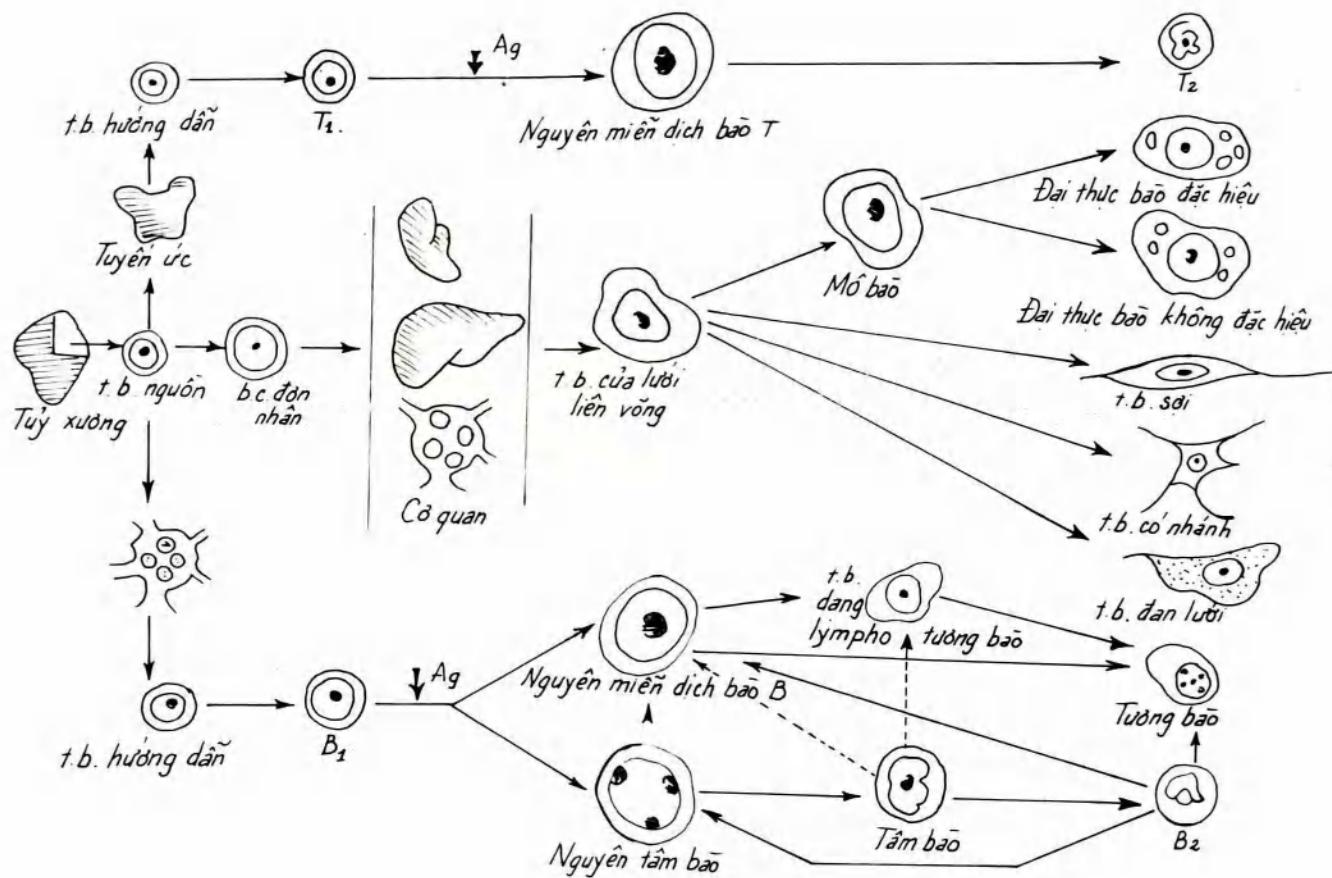
Hệ lympho - đơn bào được sinh ra từ tủy xương rồi từ đó được phân ra thành ba dòng: dòng bạch cầu đơn nhân sau này trở thành các đại thực bào; dòng tiền lympho bào T; dòng tiền lympho bào B.

a) Dòng bạch cầu đơn nhân: đi vào nhiều phủ tạng và được biệt hóa thành những loại mô bào:

- Ở gan thành những tế bào Kupffer
- Ở lách, hạch, thành các tế bào liên vũng - mô bào.
- Ở dưới da thành những mô bào.

Đó là những tế bào được gọi là những tế bào "trinh bạch" chờ đợi để làm nhiệm vụ.

b) Dòng tiền lympho bào T: các tế bào của dòng tiền lympho bào T đi qua tuyến úc để trở thành lympho bào T và khi gặp các tế bào khác của cơ thể như tế bào gan, thận, não, v.v... được coi như là những kháng nguyên của bản thân cơ thể, các tế bào T trở thành những lympho bào T có trí nhớ miễn dịch, đời sống dài tới vài năm. Chúng bảo vệ cơ thể, có khả năng đáp ứng hồi ký (khi đã gặp một kháng nguyên lạ thì lần sau nếu các kháng nguyên này vào trở lại cơ thể, chúng sẽ nhận dạng và tìm cách tiêu diệt) và trở thành những lympho bào có khả năng làm chết các tế bào hoặc các vi cơ thể. Chúng có những kháng thể cố định gắn vào màng nguyên sinh chất.



Hình 18: Hệ thống lympho - đơn bào

c) Dòng tiền lympho bào B: dòng tiền lympho bào B đi qua túi Fabricius (một cấu trúc Lympho - biểu mô giống như túi mọc từ túi lồi của lưng ở xoang cổng các loài có cánh ., trong có chứa nhiều nang lympho). Túi này tạo ra các lympho bào trong thời kỳ cơ thể chưa trưởng thành, để trở thành lympho bào B. Khi gặp các kháng nguyên của cơ thể, chúng cũng biến thành những tế bào có trí nhớ miễn dịch, đời sống dài. Chúng trở thành những tương bào sản xuất ra những kháng thể lưu động hình thành miễn dịch dịch thể. Ngày nay người ta biết là các kháng thể lưu động bao gồm hai loại:

Loại độc với tế bào sau khi cố định bổ thể.

Loại tạo thuận hay kháng thể bao vây làm cản trở tác động của các tế bào có năng lực miễn dịch. Ở người, không có túi Fabricius, nhưng có lẽ là những phủ tạng biệt hóa và tạo lympho bào B nằm rải rác trong nhiều nơi của cơ thể, chủ yếu là ở đường tiêu hóa (hạch hạnh nhân, các nang lympho trong ruột non, ruột cuối (mảng Peyer), ruột thừa, ruột già).

### 5.1.2. Đặc điểm của từng loại tế bào

- *Lympho bào*: nhỏ nhất trong các loại tế bào. Tế bào tròn (6 - 8 $\mu$ m đường kính), nhân thăm màu, chiếm gần hết nguyên sinh chất. Người ta cho đây là

loại tế bào nguồn có thể biến ra thành nhiều loại tế bào của hệ lympho - đơn nhân. Có hai loại:

Loại T: nguyên sinh chất ít nhú

Loại B: nguyên sinh chất có nhiều nhú, tính di động cao hơn loại T.

- *Tế bào liên vông*: tế bào to ( $20 - 25\mu m$ ), có nhiều đuôi, rẽ, cố định, nằm trong hạch, lách, tuy xương. Là một loại tế bào nguồn có thể sinh ra tất cả các tế bào của hệ lympho đơn nhân? Ngày nay người ta cho rằng lưới liên vông gồm bốn loại tế bào.

Tế bào có nhánh

Mô bào

Tế bào xơ

Tế bào đan lưới.

- *Bạch cầu đơn nhân*: tế bào to ( $14 - 20\mu m$ ), hình tròn hoặc bầu dục, bờ nguyên sinh chất không đều, nhân khó bắt màu, hình bầu dục hoặc có khe. Dễ dàng biến thành các đại thực bào, đặc biệt khi di vào mô kẽ.

- *Mô bào*: tế bào to ( $15 - 20\mu m$ ), nguyên sinh chất hình sao, cố định trong mô liên kết, nhưng dễ biến thành hình cầu hay hình bầu dục. Nhân thâm màu. Nguyên sinh chất có nhiều lysosom.

Dễ dàng trở thành đại thực bào và di động nhanh.

- *Đại thực bào*: tế bào rất to ( $20 - 30\mu m$ ), nguyên sinh chất có nhiều giáp: trong có nhiều lysosom, hốc thực bào, thể thực bào. Các chức năng của đại thực bào:

Nhận dạng kháng nguyên, thông tin

Thực bào, quét dọn

Tiêu diệt đặc hiệu bằng cách tiếp xúc trực tiếp.

- *Tương bào*: tế bào trung bình ( $7 - 15\mu m$ ), nguyên sinh chất hình bầu dục kiềm tính, có nhiều bào quan: lưới nội nguyên sinh có hạt và không có hạt, ribosom tự do, polysom. Bộ máy Golgi phát triển. Nhân hình cầu, có chất màu đậm hình nan hoa, nằm lệch về một bên. Sản xuất ra các kháng thể lưu động.

- *Tế bào ưa kiểm mạnh* (nguyên bào miễn dịch): tế bào to ( $20 - 25\mu m$ ). Nguyên sinh chất ưa pyronin mạnh, có nhiều ribosom. Nhân to, hạch nhân rõ.

- Hình thái trung gian chuyển tiếp của lympho bào T hoặc lympho bào B trước khi trở thành lympho bào T hoặc lympho bào B, tương bào.

Tóm lại, các đặc điểm hình thái của các tế bào trong hệ lympho - đơn bào có thể phân chia ra làm ba nhóm:

Nhóm I: nhóm tế bào nguồn (lympho bào, tế bào liên vông) nhân choán gần hết nguyên sinh chất, trong đó có ít bào quan, sẵn sàng phân chia và biến hình.

Nhóm II: nhóm tế bào thực hiện:

Lympho bào T điều hoà và tìm diệt

Lympho bào B trở thành tương bào

Có các bào quan để sinh tổng hợp các protein (kháng thể cố định và kháng thể lưu động).

Nhóm III: các tế bào thuộc loại thực bào, thông tin (mô bào, bạch cầu đơn nhân) trở thành đại thực bào. Nguyên sinh chất có nhiều lysosom, hốc thực bào, polysom sản xuất các enzym để tiêu hoá.

### 5.1.3. *Sự hiệp đồng chức năng giữa các tế bào*

Tùy theo tính chất của sự xâm phạm (tế bào, virus, vi khuẩn, chất hoá học) hệ lympho - đơn nhân sẽ động viên, sinh sản, biến hình thành loại tế bào này hay tế bào khác để đối phó.

Thông thường nhiều tác nhân gây viêm được coi như là những kháng nguyên sẽ được nhận dạng do các đại thực bào và được phâb tích về mặt phân tử như một trạm giải mật mã rồi truyền đi thành những thông tin cho các tế bào của hệ. Các chất liệu thông tin có lẽ là những acid ribonuclein hỗn hợp với các kháng nguyên (siêu kháng nguyên) được giải phóng ra ngoài môi trường hoặc tập trung trên bề mặt của đại thực bào.

Nếu tác nhân gây viêm là những tế bào, sẽ có sự phát động bộ máy miễn dịch tế bào; nếu là những vi cơ thể, sẽ có sự hoạt hóa bộ máy miễn dịch dịch thể, nhưng hai dòng này quan hệ rất chặt chẽ với nhau, có sự kích thích hoặc ức chế tương hỗ.

Khi có nhiều các chất cặn bã cần thải bỏ, sẽ có sự động viên các bạch cầu đơn nhân, mô bào trở thành đại thực bào để làm nhiệm vụ dọn sạch (ví dụ: phế viêm trong giai đoạn tiêu biến).

Các lympho bào tác động trở lại đối với đại thực bào qua vai trò của những lymphokin là những chất do lympho bào sản xuất ra hòa tan được trong môi trường (ví dụ yếu tố ức chế di tản đại thực bào, yếu tố hoá ứng động đại thực bào, yếu tố tụ tập đại thực bào, v.v...).

Ta đã thấy trong những phản ứng mêt, khi viêm kéo dài, hầu hết các tế bào của hệ lympho - đơn bào được huy động, nhưng loại nào chiếm ưu thế là tuỳ ở tác nhân gây viêm, vì vậy viêm và miễn dịch khó có thể tách rời; viêm có tính bao quát hơn, còn miễn dịch là bảo vệ đặc hiệu. Khi vật có miễn dịch, viêm sẽ biểu hiện đáp ứng nhanh chóng và biểu hiện chậm hơn ở một cơ thể chưa có miễn dịch.

Nếu cơ thể quá mẫn thì phản ứng mêt cũng sẽ xảy ra rầm rộ, có khi đưa đến những tổn thương nặng nề, trầm trọng (viêm trong phản vệ, viêm dị ứng...).

## **5.2. Hệ liên kết**

Khi mô kẽ bị phù viêm, các tế bào trước kia trong trạng thái thâm lặng sẽ được hoạt hoá. Nhiều tế bào trở nên di động hoặc sinh sản. Tuỳ theo sự mất chất mà sẽ có sự tăng sinh các tế bào xơ, tăng sinh các dây keo hoặc thoái hoá.

Đặc biệt để đáp ứng với sự tăng cường chuyển hoá của vùng quanh ổ viêm, các nụ huyết quản mọc ra từ những tế bào nội mô mao quản biệt hoá dần dần thành những huyết quản thực sự để đưa máu và tế bào viêm đến (đó là những huyết quản tân tạo), thường thấy trong mô hạt ở những loại viêm trở thành bán cấp (Hình 19).

## **5.3. Hệ biểu mô**

Tuỳ theo sự phá hoại nhiều hay ít và tuỳ theo từng phủ tạng mà có sự sinh sản các tế bào biểu mô, bù lại những phần bị hủy hoại. Các biểu mô thay hình rất ít, nhưng trong viêm kéo dài thường có hiện tượng dị sản (ví dụ dị sản biểu mô trụ thành biểu mô dạng thượng bì như trong viêm cổ tử cung, viêm phế quản, v.v...).

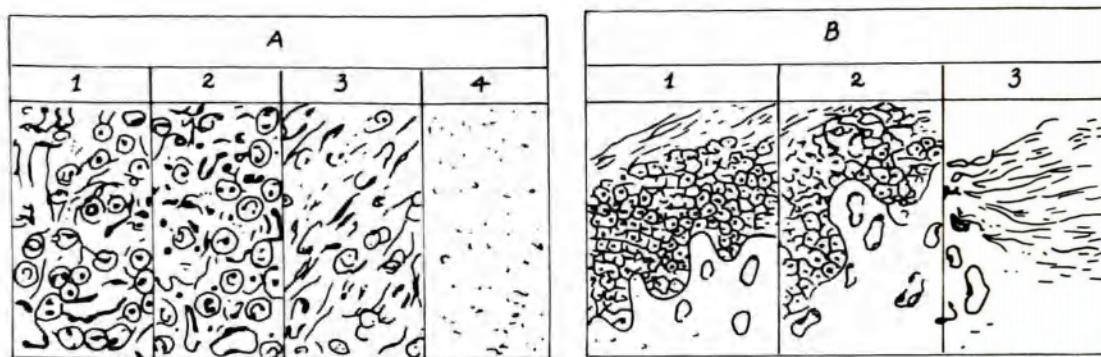
# **6. HIỆN TƯỢNG HÀN GẮN HOẶC HỦY HOẠI**

## **6.1. Quá trình hàn gắn**

Nếu ổ viêm được dọn sạch mau chóng (ví cơ thể bị tiêu diệt, các chất cặn bã được tiêu thoát) do các bạch cầu đa nhân, đại thực bào, v.v... phù rút dần, các đường huyết quản và bạch huyết quản thông suốt, vùng ổ viêm đi vào quá trình hàn gắn. Các tế bào xơ sẽ tái tạo lại dần dần và có sự sắp xếp theo như cấu trúc cũ. Các huyết quản sẽ thoái hoá, thường là sự tiêu tưới máu cho vùng sẹo kém hơn trước. Nếu hoại tử và mất chất nhiều, xơ hoá rộng, ảnh hưởng lớn đến chức năng của phủ tạng.

## **6.2. Quá trình hủy hoại**

Nếu các kích thích gây viêm không giảm đi (ví khuẩn, chất độc, tác nhân vật lý, chất hoại tử, v.v...), tế bào và mô sẽ bị huỷ hoại, quá trình viêm sẽ tiếp diễn, chuyển từ cấp sang bán cấp hoặc mạn tính. Có thể có sự hàn gắn từng phần nhưng sự huỷ hoại chưa chấm rút và lúc thì rầm rộ, lúc âm ỉ. Viêm càng kéo dài thì quá trình sửa chữa càng khó khăn, dù khỏi cũng tổn thương nặng nề đến chức năng. Viêm mạn tính có thể đưa đến tử vong trong những đợt hồi cấp, khi sức chống đỡ của cơ thể kém (hình 19).



Hình 19. Hậu quả của viêm

- A. Xấu: 1. Viêm cấp: bạch cầu đa nhân. 2. Viêm bán cấp: bạch cầu đa nhân - lympho bào.  
3. Viêm mạn: tế bào xơ - xơ - tương bào. 4. Áp xe: các mảnh hoại tử  
B. Tốt: 1. Phục hồi hoàn toàn; 2. Lên xẹo; 3. Xơ hoá

## 7. PHÂN LOẠI VIÊM THEO GIẢI PHẪU BỆNH – LÂM SÀNG

Có nhiều cách phân loại viêm, nhưng chúng ta cần chú ý đến những cách phân loại sau:

- Theo tiến triển của viêm.
- Theo các thể Giải phẫu bệnh của viêm.

### 7.1. Phân loại theo tiến triển của viêm

Chúng ta chia ra:

- Viêm cấp: ưu thế của những hiện tượng rỉ viêm.
- Viêm bán cấp: các hiện tượng tế bào chiếm ưu thế.
- Viêm mạn: các phản ứng rất mạnh của chất căn bản.

Ba loại viêm nói trên cho một quan niệm về mặt thời gian và tùy thuộc vào:

+ Tác nhân gây bệnh:

Ví dụ: Vi khuẩn tụ cầu và vết đạn thường gây nên những phản ứng cấp.

+ Cơ địa:

Hiện tượng mẫn cảm bao trùm tất cả:

Người đã cảm ứng một lần với tác nhân gây bệnh thì phản ứng lần thứ hai sẽ theo một cách khác. Sự thay đổi của phản ứng hay dị ứng có thể biểu hiện tăng hay giảm.

Quá mẫn: phản ứng mạnh

Liệt mẫn cảm: phản ứng yếu.

Quan niệm về cơ địa đã giải thích được tại sao cùng một loại vi khuẩn, gây nên những phản ứng khác nhau trên từng cá thể.

### *7.1.2. Viêm cấp*

Hiện tượng huyết quản - huyết là chủ yếu: xung huyết, phù, rỉ viêm, xuất ngoại bạch cầu.

Phản ứng cấp tính phụ thuộc vào:

- Tác nhân gây bệnh: tổn thương công phá mạnh.
- Cơ thể quá mẫn.

Tiến triển có thể:

- Thực sự cấp tính, tiêu biến trong vài giờ.
- Trở thành mạn. Ví dụ: vết thương bẩn, đạn còn lưu trong vết thương, tác nhân gây bệnh tồn tại làm cho tiến triển viêm dai dẳng.
- Theo nhiều đợt:

Ví dụ: ổ áp xe túi hóa, viêm tai - xương chũm hồi phát.

### *7.1.3. Viêm bán cấp*

Hình ảnh điển hình là tổ chức hạt bán cấp gồm có:

- Tương bào
- Đại thực bào
- Tổ chức bào (mô bào)
- Tế bào xơ non

Thường đến sau viêm cấp hay đến ngay từ đầu:

Sau viêm cấp: viêm vòi trứng do Coli; sau một viêm nguyên phát cấp tính, có những đợt bán cấp theo nhịp với chu kỳ kinh.

Viêm bán cấp thường dẫn đến viêm mạn.

### *7.1.4. Viêm mạn*

Hiện tượng chủ yếu là: quá sản tế bào và xơ hoá của chất căn bản.

Ví dụ:

- Xơ hoá các vách phế nang trong lao phổi
- Xơ hoá màng phổi trong lao mạn
- Viêm xương tủy xương mạn, v.v...

## **7.2. Theo các thể giải phẫu bệnh**

### *7.2.1. Viêm huyết quản rỉ ướt*

Thuộc loại viêm cấp tính, gồm hai hiện tượng:

- Viêm xung huyết - chảy máu: với những tổn thương điển hình: giãn các

mao quản một cách dữ dội, gây cảm giác nóng bỏng. Gặp trong: bỏng nhiệt, bỏng nắng, nổi mẩn da trong các bệnh nhiễm trùng.

- Chảy máu do thoát quản hoặc vỡ mao quản:

Thường gặp trong các bệnh:

Thuỷ đậu, đậu mùa

Nhiễm khuẩn do não mô cầu (Méningocoque) thường kèm theo viêm thượng thận chảy máu (hội chứng Waterhouse và Friderichsen).

Bệnh cúm chảy máu gây ngạt thở

#### 7.2.2. *Viêm thanh dịch(phù),viêm long với các biểu hiện:*

- Phù:

+ Mô bị phù do hiện tượng thoát quản

+ Phù phổi cấp trong cúm do các phế nang bị dịch tràn ngập do hiện tượng thoát quản.

+ Shock phản vệ.

- Viêm long:

+ Dịch rỉ albumin

+ Do chế tiết nhiều chất nhầy (gặp trong viêm phế quản, viêm cổ tử cung, viêm mũi, ...)

+ Có các tế bào: đại thực bào, ít bạch cầu đa nhân.

#### 7.2.3. *Viêm tơ huyết*

Cũng có tổn thương như trong viêm thanh dịch - viêm long, nhưng khác là có rất nhiều sợi fibrin và nhiều loại tế bào tự do: bạch cầu đa nhân, lympho bào, mô bào, ...

Tổn thương này, có thể xảy ra ở nhiều vị trí, nhiều loại mô khác nhau:

- Ở biểu mô phủ (gọi là viêm giả mạc)

- Ở bề mặt thanh mạc (viêm thanh mạc tơ huyết)

- Ở trong các phủ tạng

- Ở trong các hốc tự nhiên của cơ thể (viêm phế nang tơ huyết)

Tổn thương viêm tơ huyết dễ gây xơ hóa và nhục hoá.

#### 7.2.4. *Viêm sinh huyết khói*

Nhiều trường hợp huyết khói làm lấp các tiểu động mạch, tiểu tĩnh mạch. Nguy hiểm khi ở tim và các động mạch lớn. Thường gặp trong nhiễm khuẩn huyết do các vi khuẩn khu trú trực tiếp vào nội mạc huyết quản, hoặc do các độc tố vi khuẩn làm hư hại, sẽ phát động sự đông máu nội quản. Huyết khói

trong các viêm nội tâm mạc loét sùi hay gặp ở van tim trái, có thể bong ra các mảnh loét sùi chứa đầy vi khuẩn, theo tuần hoàn gây tắc một vùng của phủ tạng nào đó.

#### 7.2.5. Viêm mù

Do bạch cầu đa nhán bị huỷ hoại (tế bào mù) và các mô bị hoại tử tạo ra. Thường do các vi khuẩn sinh mù (liên cầu, tụ cầu); nhưng đồng thời cũng có tồn thương sinh mù vô khuẩn với cơ chế phức tạp hơn nhiều:

- Bạch cầu đa nhán bị huỷ hoại do chất độc không phải của vi khuẩn
- Hoặc do hiện tượng tự huỷ: chính các enzym trong lysosom của chúng gây ra (hiện tượng "tái xuất trong khi ăn" hoặc "hút nội bào đảo ngược") với các tổn thương hay gặp:
  - **Ố dò mù (empyème):** thường là từ các ổ mù ở phổi, bao khớp, túi mật, vòi trứng...
  - **Phlegmon** (viêm tấy, hậu bối): tổn thương viêm lan toả, khuyếch tán, không rõ giới hạn; chủ yếu nằm ở mô liên kết - với đặc điểm: mù lỏng, bẩn, các chất thanh dịch + máu thâm nhập vào các mô, đi theo các kẽ tế bào (khoảng gian bào) và các bao gân (thường do liên cầu khuẩn tan huyết tiết ra các enzym hyaluronidase, fibrinolysin). Đồng thời có kèm theo sự suy giảm miễn dịch của cơ thể.

#### 7.2.6. Áp xe

Các chất mù được khu trú lại, được bao quanh bởi một mô hạt điển hình (màng mù).

Trên lâm sàng, chia ra hai loại áp xe:

- Nóng: do các vi khuẩn sinh mù thường gặp.
- Lạnh: thường do lao: ở đây, quá trình viêm mù kéo dài, khó điều trị.

Áp xe có thể khởi do điều trị tích cực, lâu dài; nhưng bao giờ cũng để lại một sẹo xấu. Hoặc có thể biến thành một ổ dò mù.

#### 7.2.7. Viêm hoại thư

Đây là một tổn thương hoại tử do thiếu máu, dịch rỉ viêm rất nhiều, nhưng ít bạch cầu xuyên mạch. Dễ hình thành huyết khối ở các tiểu động mạch. Thường do Clostridium perfringens có độc tố rất mạnh gây ra hiện tượng hoại tử, viêm tấy và sinh hơi. Gặp trong bệnh hoại thư phổi, viêm tử cung hoại thư (sau nạo thai).

#### 7.2.8. Viêm hạt

Một số tác nhân trong viêm mạn tính tạo ra hình ảnh tổn thương đặc

trứng, gọi là viêm u hạt. Ví dụ như các bệnh: lao, hủi, giang mai, bệnh mèo cào, schistosomiasis, nấm, bệnh do bụi và kim loại vô cơ (silicosis, berylliosis), hoặc còn chưa rõ nguyên nhân (sarcoidosis). Các u hạt có kích thước nhỏ từ 0,5 đến 2 mm, là tập hợp các đại thực bào đã bị thay đổi hình dạng, gọi là "tế bào dạng biểu mô", thường được vây quanh bằng một vòng đai lympho bào. Để hình thành tổn thương u hạt này, cần phải có mặt một hoặc cả hai yếu tố: miễn dịch qua trung gian tế bào T (với sản phẩm là  $\gamma$ -interferon) và sự tồn tại các dị vật đóng vai trò chất kích thích khó bị tiêu huỷ.

## 8. CÁC YẾU TỐ LÀM THAY ĐỔI CHẤT LƯỢNG ĐÁP ỨNG HỒI PHỤC TRONG VIÊM

Có rất nhiều yếu tố địa phương và toàn thể của cơ thể vật chủ ảnh hưởng tới đáp ứng hồi phục trong viêm. Sau đây là một số yếu tố quan trọng nhất được đề cập.

### 8.1. Tác động toàn thân

#### 8.1.1. Dinh dưỡng

Cần phải cung cấp cho cơ thể đầy đủ các chất protein, đặc biệt là các acid amin: methionin và cystine. Về vitamin, cần thiết nhất là vitamin C, nó làm tăng khả năng chuyển đổi proline thành hydroproline và lysin thành hydroxylysin. Khi thiếu các chất này sẽ không thể tổng hợp các sợi collagen bình thường được. Chất kẽm (Zinc) làm tăng khả năng hoạt động của nhiều enzym, như: các metalloenzym và DNA và RNA polymerase giúp cho việc hàn gắn tổn thương nhanh chóng.

#### 8.1.2. Các xáo trộn về huyết học

Như thiếu bạch cầu trung tính trong máu tuần hoàn (trong bệnh giảm bạch cầu hạt) hoặc là thiếu yếu tố hoá ứng động bạch cầu và khả năng thực bào, thường dẫn đến dễ mắc các bệnh nhiễm khuẩn, đồng thời làm chậm lại quá trình hàn gắn và phục hồi mô tổn thương.

#### 8.1.3. Bệnh đái đường (Diabetic)

Bệnh nhân rất dễ bị các bệnh nhiễm khuẩn, do giảm yếu tố hoá ứng động bạch cầu trung tính và giảm khả năng thực bào.

#### 8.1.4. Các chất glucocorticosteroid

Có khả năng chống viêm rõ ràng, do chúng làm tăng quá trình tổng hợp một nhóm protein được gọi tên là lipocortin. Lipocortin ức chế phospholipase A<sub>2</sub> - là một loại enzym cần thiết để chuyển đổi các phospholipid màng thành acid arachidonic. Do đó, làm giảm sự tổng hợp acid arachidonic - một chất trung gian làm tăng quá trình viêm.

## **8.2.Tác động địa phương**

**8.2.1.** Nhiễm khuẩn là một trong các nguyên nhân địa phương quan trọng nhất làm chậm sự hàn gắn tổn thương.

**8.2.2.** Việc cung cấp đầy đủ máu cho vùng tổn thương được coi là yếu tố chủ đạo cho cả quá trình viêm cũng như hiện tượng hồi phục tổn thương.

**8.2.3.** Dị vật: muốn cho việc hàn gắn và phục hồi mô tổn thương một cách nhanh chóng, cần phải làm cho sạch vết thương càng sớm càng tốt: Loại trừ các phần mô bị chết, cắt lọc vết thương, loại bỏ dị vật. Hiện nay, người ta còn chú ý đến các loại chỉ khâu trong phẫu thuật mà trước đây không được quan tâm lắm trong vấn đề viêm, do chỉ khâu thường gây kích thích một phản ứng viêm và một phản ứng chống lại dị vật trong các mô.

## **9. KẾT LUẬN**

Viêm là một quá trình sinh học hết sức phức tạp bao gồm nhiều hiện tượng sinh hoá, vật lý, liên quan chặt chẽ với nhau. Viêm là một quá trình liên tục, nếu xem xét tách rời từng hiện tượng thì hình như có những rối loạn có hại, nhưng trên toàn cuộc phải đánh giá viêm tùy theo hậu quả của viêm tác động như thế nào đối với cơ thể, vì vậy nên người thầy thuốc phải hiểu được những quy luật của viêm để giúp đỡ cơ thể mau chóng lập lại sự cân bằng, thích ứng với môi trường để phát triển.

# VIÊM ĐẶC HIỆU

## 1. VIÊM LAO

### 1.1. Đại cương

#### 1.1.1. Định nghĩa

Viêm lao là phản ứng của cơ thể đối với sự xâm phạm của trực khuẩn Koch (Mycobacterium tuberculosis)

#### 1.1.2. Sơ lược lịch sử của bệnh lao

Từ thượng cổ người ta đã biết bệnh lao do những tổn thương tiêu xương còn di tích đẻ lại. Ví dụ đầu tiên mà có lẽ người ta biết cho đến hiện nay là bệnh lao cột sống từ thời kỳ đồ đá (5000 năm trước công nguyên). Trải qua nhiều thế kỷ, người ta đã mô tả bệnh lao dưới nhiều thể và cho là nhiều bệnh khác loại, mãi cho đến thời Laennec (1781-1826) chính ông là một người bị lao phổi đã chứng minh sự thống nhất của bệnh lao, cho đó là một bệnh riêng biệt có thể gây thương tổn ở nhiều vị trí của cơ thể. Sau đó Villeman (1827 - 1892) đã truyền được bệnh cho súc vật. Sau cùng Robert Koch đã tìm thấy trực khuẩn lao (1843 - 1910).

#### 1.1.3. Đặc điểm của trực khuẩn lao

Trực khuẩn lao thuộc nhóm vi khuẩn kháng acid và cồn, ái khí. So với các vi khuẩn khác, trực khuẩn lao có khả năng sinh sản yếu. Chúng phân chia chủ yếu ở trong tế bào, vì vậy chúng gây tổn thương cho tế bào, và ngược lại nơi đề kháng của cơ thể đối với khuẩn lao cũng xảy ra ở mức tế bào. Khuẩn lao không làm cho thực bào chết nếu số lượng của chúng không lớn lắm, chúng tác động trên thực bào không phải do các độc tố hoà tan mà do những thành phần cấu tạo của nó thường gắn liền với màng của trực khuẩn như các chất lipid, glucid, phosphatit v.v... Khi các chất này được phân lập và được đưa vào tế bào, chúng gây ra những hiệu lực gần giống như trực khuẩn lao: Đó là sự xuất hiện những tế bào bán liên, tế bào khổng lồ và cuối cùng là những hạt viêm như trong bệnh lao.

Lederer (1960) đã chiết suất được 1 lipid độc tính gọi là "yếu tố dây". Yếu tố này phân lập được từ các chủng hình thành dây. Nếu tiêm từ 3 đến 5 liều

mỗi liều 5mg yếu tố dây thuần khiết vào phúc mạc của chuột nhắt thì ít nhất một nửa số chuột bị chết. Nếu tiêm một lần từ 10 đến 25mg vào tĩnh mạch thì cũng có hiệu lực tương tự. Sức vật chết do chảy máu trong phổi. Yếu tố dây này là 6 - 6'dimycolat trehalose.

Trục khuẩn lao còn gây nên hoại tử hoặc các bã đậu hoá có lê liên quan nhiều đến phản ứng dị ứng trầm trọng xảy ra ở một sinh vật đã mẫn cảm với một thành phần protein của khuẩn lao. Sự mẫn cảm này có thể là hậu quả của lần tiêm chủng hay nhiễm khuẩn lao trước, nhưng cũng có thể phát triển trong giai đoạn nhiễm bệnh lần đầu tiên.

#### *1.1.4. Tình hình lây truyền của bệnh lao*

Bệnh lao là một bệnh rất phổ biến, trên thế giới cũng như ở trong nước ta. Cho đến năm 1950 hàng năm trên thế giới có tới 5 triệu người chết vì bệnh lao và khoảng 50 triệu người bị mắc bệnh. Càng ở những nước kinh tế nghèo nàn và lạc hậu bệnh càng phát triển, tuy nhiên bệnh có chiều hướng giảm dần do việc cách ly, phòng bệnh tốt, việc tiêm chủng BCG hàng loạt, việc phát hiện bằng X quang hàng loạt. Ở miền Bắc Việt Nam chỉ số mắc bệnh chung trước là 1,12%, gần đây giảm còn 0,61%.

### **1.2. Tổn thương cơ bản của viêm lao**

#### *1.2.1. Đại thể*

Laennec có phân loại 2 dạng tổn thương:

- Thể riêng lẻ: tổn thương làm thành thể cục, ranh giới rõ rệt.
- Thể xâm nhập: Tổn thương khuyếch tán, ranh giới không rõ rệt.
  - a) Thể riêng lẻ hay ổ lao thành cục (hình 20d)
    - Hạt lao: cục tròn rất nhỏ, bằng đầu đinh ghim, không màu sắc, hoặc trung tâm có một đốm vàng (hạt bán kê): không tụ tập lại, rai rác trong một hay nhiều phủ tạng.
    - Củ kê hay củ lao: to hơn các hạt lao, củ kê bờ không đều, hợp thành chùm hay hình hoa hồng, có xu hướng sát nhập lại thành những củ lớn hơn củ sống.
    - Củ sống: bờ khúc khuỷu, trung tâm là một mô hoại tử màu vàng nhạt, lõi nhão như bã đậu.
  - b) Thể xâm nhập: hợp thành những đám khuyếch tán, ranh giới không rõ rệt, có ba dạng:
    - Củ túi hoá: củ lao tiến triển đã lâu, có vỏ xơ bọc xung quanh; trung tâm đồng đều, quanh có một vành rõ và đặc. Các củ sống và túi hoá đều có thể bị calcin hoá trở thành: cứng, trắng nhòe, co rúm lại.
    - Củ rỗng: có lỗ rỗng trung tâm, không có vỏ bao bọc.
    - Củ vôi hoá: có lỗ rỗng trung tâm, có vỏ bao bọc.

- Dạng nhầy: màu trắng đục, loại này do hoại tử lao bị phù vì những rối loạn huyết quản tại chỗ.

- Dạng xám: hiem gấp, xâm nhập đồng đều.

- Dạng vàng sống: màu vàng nhạt, có những đám đặc, chắc và khá to, hậu quả của sự bã đậu hoá của các dạng xâm nhập trên, dạng này có thể tiến triển thành nhuyễn hoá và làm thành một đám lỏng mủ hoá: hoặc xanh nhạt, hoặc thành 2 phần vừa đặc như sữa vừa như bã đậu mềm.

c) Hậu quả của sự nhuyễn hoá lao: khi các tổn thương trên bị nhuyễn hoá thì chúng sẽ biến thành mủ lao:

\* Nếu tổn thương xảy ra trên một niêm mạc hay trên da thì sẽ hình thành một áp xe lao, sau khi thoát mủ sẽ để lại một vết loét.

Quá trình loét này ngày càng ăn sâu và lan ra chu vi làm cho bờ loét không đều, nham nhở, sần sùi, có những đường hầm. Tổn thương kéo dài lâu ngày thường làm thành những lỗ rò.

\* Khi sự nhuyễn hoá xảy ra trên một nhu mô áp xe, thoát mủ và sự mất chất sẽ hình thành một hang lao. Hang lao là hậu quả:

+ Của sự thoát mủ do một đường thông:

- Phổi là do phế quản
- Thận là do niệu quản
- Gan là do các ống mật v.v...

+ Của sự xơ cứng của vách xung quanh làm cho hốc lao luôn luôn mở rộng.

Hang lao có thể gặp ở một số phủ tạng, nhưng rất hay thấy ở phổi, do đó nguy hiểm vì vi khuẩn lao sẽ bị reo rắc ra ngoài do bệnh nhân ho và khạc đờm. Hang lao có thể có 3 loại:

- Hang lao rỉ ướt: bờ nham nhở, vách dày, đầy chất bã đậu, hoại tử lao đang tiến triển.

- Hang lao nang: bờ đều hơn, còn lớp một lớp bã đậu mỏng do sự thoát mủ còn sót lại.

- Hang lao xơ: vách nhẵn nhụi do mủ lao đã thoát hoàn toàn. Không còn bã đậu, vách là một vỏ xơ.

Bao giờ hang lao cũng thông với một phế quản, nên trên X quang thường thấy hình cái vọt.

Phế quản thông hầu như bao giờ cũng bị viêm. Hang lao có xu hướng tồn tại lâu dài hay có hai biến chứng:

Võ hang lao: hang to dần, võ vào các hố màng phổi trừ màng phổi bị dính đúng vùng đó. Sự võ này làm thành một đường thông trực tiếp: phế quản - hang - màng phổi, và như vậy có sự tràn khí phế mạc tự nhiên.

*Ho ra máu sét đánh*: khi hoại tử bã đậu sát với một huyết quản nhỏ, vách của huyết quản bị hoại tử hình thành một phồng mạch nhỏ gọi là **phồng mạch Rasmussen**, khi vỡ đột nhiên gây nên ho ra máu. Hiện tượng này nói chung hiếm, còn thông thường những ra máu nhỏ là do chảy máu thoát quản hồng cầu.

### 1.2.2. Vi thể<sup>2</sup>

Trong viêm lao, chúng ta cũng có thể thấy xuất hiện các phản ứng tương tự như ở trong viêm nói chung:

- Phản ứng rỉ viêm hay huyết quản - huyết.
- Phản ứng nang hay phản ứng mô
- Phản ứng sửa chữa hay huỷ hoại

Tất nhiên trong viêm lao mỗi loại phản ứng đều có tính riêng biệt của nó gây nên những hình ảnh đặc hiệu, do đó chúng ta có thể chẩn đoán một viêm lao dựa vào tổn thương hình thái học.

a) Phản ứng rỉ viêm: trên thực nghiệm, người ta có thể truyền cho súc vật bằng tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, hoặc cho hít bằng khí dung những trực khuẩn lao và hiểu được quá trình hình thành một tổn thương lao.

Vài giờ sau khi trực khuẩn lao lọt vào trong mô của một động vật bình thường, các bạch cầu đa nhân trung tính tiến lại vùng bị ô nhiễm, từ các mao quản xung quanh vùng và bắt đầu ăn các trực khuẩn đó. Nhưng phản ứng tế bào này không mạnh mẽ như trong nhiễm khuẩn do các vi khuẩn sinh mủ, mà thường chở rất nhanh cho các đại thực bào. Chúng ăn cả các bạch cầu đa nhân lẫn những vi khuẩn tự do sau ngày thứ nhất và hết ngày thứ hai thì đại thực bào tràn ngập ổ viêm và hầu hết trực khuẩn lao đã bị thực bào.

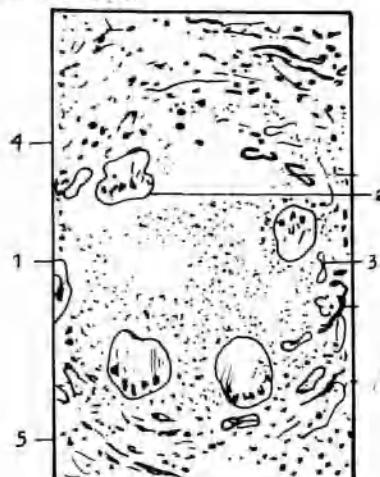
Không phải tất cả các trực khuẩn bị thực bào đều chết hết, một số có thể nhân lên ở trong tế bào. Một số đại thực bào bị trực khuẩn giết hại nhưng một số tế bào sống sót sẽ có những biến đổi khác thường. Trong vòng 48 giờ đã thấy xuất hiện những tế bào to, nửa giống biểu mô, nửa giống tế bào liên kết, đa giác hoặc hình thoi. Tế bào sáng, nhân hình bầu dục, vặn vẹo như vỏ đỗ hay dép, nguyên sinh chất không rõ, nối đuôi nhau thành một mạng lưới: đó là những tế bào gọi là dạng biểu mô. Ngoài các loại tế bào này, còn có thể thấy một số đại thực bào có nhiều nhân nhưng chưa trở thành tế bào khổng lồ.

Trực khuẩn lao có thể tìm thấy được trong dịch rỉ viêm hoặc trong các đại thực bào.

#### b) Phản ứng nang

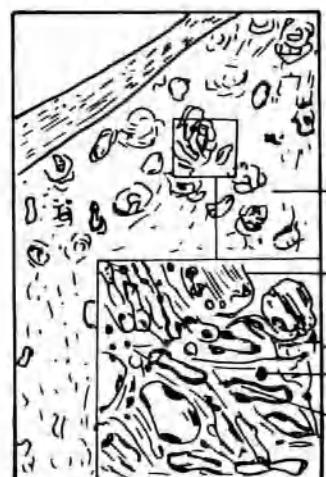
Trong vòng 2 đến 3 tuần, hạt lao là hậu quả sự tụ tập những đại thực bào, có thể có đường kính khoảng 1 milimét và mắt thường nhìn thấy như một điểm nhỏ, màu sáng trong, bằng đầu đinh ghim. Hạt lao có hình nang tròn, với một khu trung tâm và hai vùng chu vi.

Ở khu trung tâm là một hay nhiều tế bào khổng lồ rất to ( $300\mu\text{m}$ ), có đến hàng trăm nhân gọi là tế bào Langhans. Các nhân này xếp thành một vành mỏng ngựa hay hình vành khăn. Nguyên sinh chất nhuộm đỏ nhạt với phẩm eosin, bờ không đều và không rõ rệt. Các tế bào ở khu trung tâm có thể bị hoại tử bã đậu.



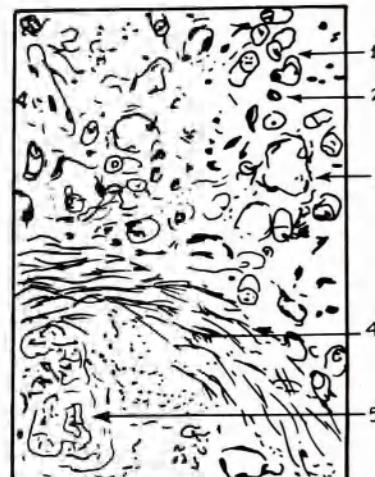
Hình 20a. Nang lao

1. Hoạt tử bã đậu;
2. Tế bào khổng lồ Langhans;
3. Tế bào bán liên;
4. Lympho bào;
5. Tế bào xơ



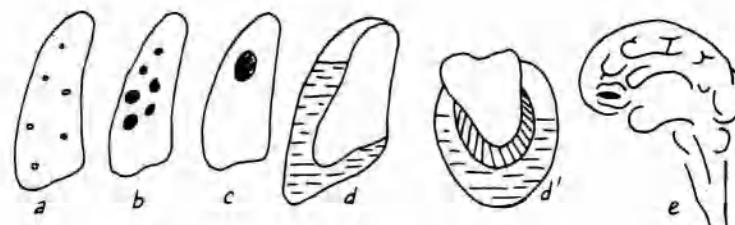
Hình 20b. Hủi củ

1. Tế bào khổng lồ;
2. Tế bào bán liên;
3. Lympho bào;
4. Nang hủi



Hình 20c. Giang mai

1. Tương bào;
2. Lympho bào;
3. Huyết quản;
4. Xơ hóa;
5. Hoai tử dở dang



Hình 20d. Hình ảnh đại thể của tổn thương lao

- a) Hạt lao (lao hạt - lao kê);
- b) Củ lao;
- c) Xâm nhập lao;
- d) Lao nước (tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim);
- e) Củ lao.

Quanh khu trung tâm là những tế bào dạng biểu mô sắp xếp lộn xộn hoặc thành vòng hướng tâm. Ngoài cũng là một vành lymphô bào xen lẫn với ít sợi liên vông rất mảnh hoặc một ít tế bào xơ.

Toàn bộ cấu trúc nói trên là một nang lao điển hình. Khi có đầy đủ thành phần như vậy có thể chẩn đoán tương đối chính xác một viêm lao, chúng ta cần chú ý là trong phản ứng nang khó tìm được trực khuẩn lao, chỉ có thể thấy một số trực khuẩn trong các tế bào khổng lồ hoặc bán liên.

Người ta đã bàn cãi rất nhiều về nguồn gốc của đại thực bào, tế bào dạng biểu mô, tế bào khổng lồ. Hiện nay nhiều tác giả cho rằng các tế bào dạng biểu mô sinh ra từ các bạch cầu đơn nhân của máu di chuyển đến ổ viêm, còn một số tác giả vẫn nghị đến vai trò quan trọng của các mô bào trong mô liên kết. Khi các bạch cầu đơn nhân ăn trực khuẩn lao vào trong nguyên sinh chất, chúng

biến hình thành tế bào dạng biểu mô, nhưng trong nhiều trường hợp không tìm thấy trực khuẩn trong tế bào này. Cũng có thể chỉ cần chúng ở gần những bạch cầu đơn nhân mang trực khuẩn là đã có thể biến hình thành tế bào dạng biểu mô, chúng ta cần chú ý rằng không phải chỉ riêng trực khuẩn lao gây nên sự sinh sản ra tế bào dạng biểu mô, mà một số vi khuẩn như Brucella, Tularaemia hoặc chất khác như parafin cũng gây nên phản ứng tương tự. Trong bệnh sacoid có rất nhiều tế bào dạng biểu mô nhưng chưa bao giờ tìm thấy vật gây bệnh trong các tổn thương.

Các tế bào không lồ sinh ra từ các tế bào dạng biểu mô do hai cơ chế: có thể chúng sát nhập nguyên sinh chất và nhân vào với nhau để hợp thành một tế bào lớn; nhưng cũng có thể chúng là những tế bào bệnh lý phân chia nhân theo kiểu giàn phân, nguyên sinh chất rất toan tính, biểu hiện của các tế bào đang trên đường thoái hoá, hoại tử.

Qua các hình ảnh trên, chúng ta thấy đặc điểm cơ bản của một nang lao điển hình là:

- Có hoại tử bã đậu ở trung tâm
- Không có huyết quản.

Hoại tử bã đậu là một loại hoại tử đặc biệt trong tổn thương do trực khuẩn lao. Các tế bào bị chết như đông lại, dính vào nhau, làm thành một đám vụn vỡ, lổn nhổn như bã đậu, lúc đầu xám nhạt, sau trở thành vàng nhạt, và nếu mổ hoá thì vàng xám. Chất bã đậu bắt màu toan tính, đỏ khi nhuộm eosin, trong đó có những mảnh tế bào, những sợi keo, sợi chun, sợi liên vông.

Sự hoại tử bã đậu tất nhiên liên quan nhiều đến sự nhân lên của trực khuẩn lao, nhưng đồng thời chịu ảnh hưởng rất lớn của hiện tượng dị ứng.

Nếu tiêm liều lượng cao một số những protein chiết xuất từ các trực khuẩn lao vào một con vật bình thường thì không có tổn thương rõ rệt, nhưng nếu chỉ tiêm một liều lượng nhỏ cũng đủ gây nên hiệu lực hoại tử mô ở con vật đã có bị nhiễm lao từ trước. Hiện tượng cảm ứng này chung cho toàn cơ thể.

Ví dụ: phản ứng tuberculin là một biểu hiện nhẹ của trạng thái này. Sự tổn thương tại chỗ là hậu quả tác động trong mô của những protein thuộc khuẩn lao đối với các lymphoblast của cơ thể.

Ngoài ra, các tế bào chết tại đây lại là những bạch cầu đơn nhân nên có thể sự hoại tử của các bạch cầu đa nhân thường gây nên chất mủ lỏng. Nang lao là cấu trúc không có huyết quản. Theo dõi sự hình thành một nang lao trên tai thỏ sau khi tiêm trực khuẩn lao, người ta thấy rằng từ ngày thứ 10 đến ngày thứ 24, trước hết là có sự giãn huyết quản rồi vách tụ, xuất ngoại bạch cầu. Dần dần máu quanh lại, ứ huyết và huyết khối xuất hiện. Sự tụ tập những bạch cầu đơn nhân chèn ép mạnh các huyết quản và khi quá trình lao tiến

triển, hoại tử lan rộng, các huyết quản này cũng bị tan rã, nang lao trở thành một cấu trúc hoại tử không huyết quản.

c) Phản ứng sửa chữa hay huỷ hoại: cũng như trong viêm nói chung, một viêm tiến triển lâu ngày sẽ đưa đến xơ hoá, ở viêm lao xơ hoá càng rõ rệt vì viêm lao chủ yếu là một viêm mạn tính, phản ứng xơ thường mạnh mẽ.

Quá trình xơ hoá có 2 trạng thái:

- Xơ hoá bao vây: tế bào xơ phát triển quanh tổn thương lao, dần dần bao bọc lấy tổn thương trong một vỏ xơ dày, đó là sự túi hoá tổn thương, mô bã đậu khô dần đi, calcicarbonat lắng đọng thành những hạt nhỏ hay thành đám lớn, chắc. Tuy bị calci hoá nhưng các tổn thương này có thể còn mang những trực khuẩn còn sống. Quá trình calci hoá này thường đặc biệt xảy ra ở các nang lympho, trên X quang xuất hiện như những điểm tròn đậm nét, trên đại thể là những hạt cứng lanh canh dưới lưỡi dao, màu trắng như phấn, trên vi thể là những đám bất hematoxylin màu tím thẫm.

- Xơ hoá xâm nhập: mô xơ không những bao vây tổn thương mà còn chui sâu vào trong chất bã đậu và thay thế cho chất này: đó là sự seo hoá. Sự thay đổi này sẽ hoàn toàn khi có ít hoặc không có bã đậu. Nhưng nếu tổn thương đã lan rộng thì sự xơ hoá khó mà hoàn toàn, những đợt tổn thương rỉ viêm lại xuất hiện tiếp đến phản ứng nang, rồi có thể xơ hoá và sự tiếp diễn như vậy sẽ đưa đến sự huỷ hoại lớn chức năng ở phủ tạng hoặc một lao toàn thân.

Trong những điều kiện nào đó, có sự suy yếu miễn dịch của cơ thể, tổn thương bã đậu mềm và lỏng ra, trở thành nhuyễn hóa. Có thể là các enzym tự tiêu vẫn tồn tại từ lâu nhưng vì pH môi trường thay đổi nên chúng trở nên hoạt động, hoặc cũng có thể các bạch cầu đa nhân xâm nhập vào tổn thương, đưa đến những enzym làm tiêu lỏng. Điều nguy hiểm nhất là khi xảy ra nhuyễn hóa thì số lượng trực khuẩn lao tăng lên mạnh, nhưng cũng có người cho rằng vì trực khuẩn lao nhân lên nên mới sinh ra nhuyễn hóa được.

Những điều kiện làm ảnh hưởng lớn đến sự tiến triển của tổn thương lao nặng về phía rỉ viêm hoặc về phía phản ứng mô đã được Pinner tổng hợp như sau:

**Phản ứng mô**

**Phản ứng rỉ viêm**

*Yếu tố của trực khuẩn lao*

Ít trực khuẩn

Nhiều trực khuẩn

Mạnh độc thấp

Mạnh độc cao

*Yếu tố túc chủ*

Sức đề kháng di truyền hay thể tạng

Mẫn cảm di truyền hay thể tạng

Cấu trúc mô đặc (ví dụ gan)

Cấu trúc mô lỏng lẻo (ví dụ phổi, màng não)

Ít quá mẫn

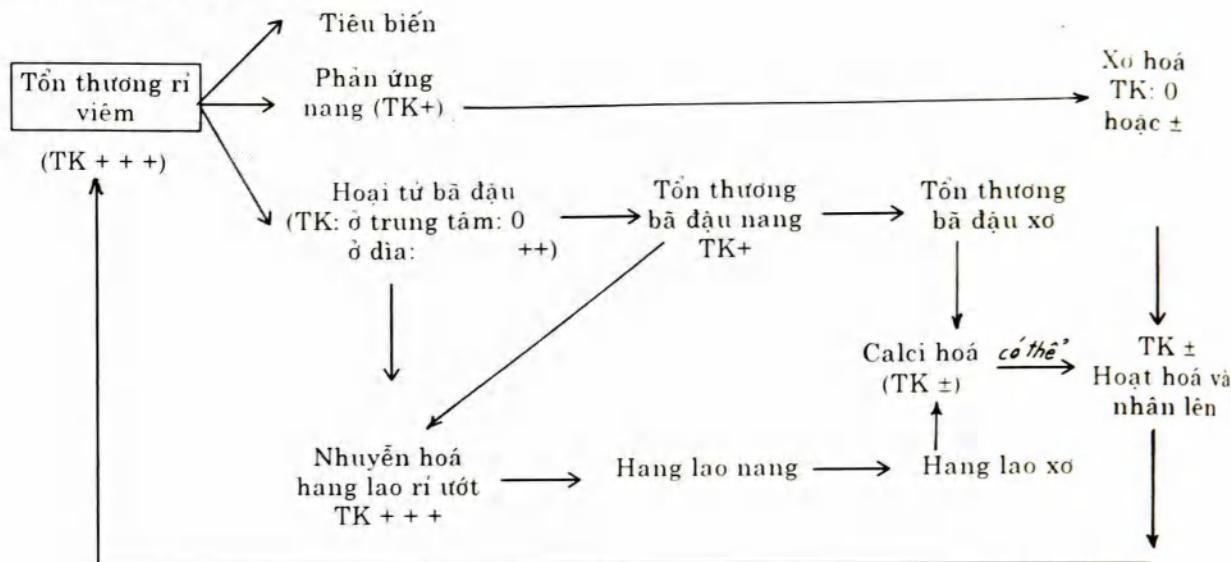
Quá mẫn cao

*Yếu tố của quá trình nhiễm khuẩn*

Nhiều ổ nhỏ trực khuẩn lao

Ít ổ lớn trực khuẩn lao

Chúng ta có thể tóm tắt quá trình tiến triển chung của một tổn thương lao theo giản đồ sau đây:



Hình 22. Quá trình tiến triển của một tổn thương lao

TK: Khuẩn Koch; 0: không có; ±: có hoặc không

Sau khi khuẩn Koch xâm nhập mô có thể có sự tiêu biến nhanh chóng của rỉ viêm.

Các tổn thương rỉ viêm có thể bị hoại tử bã đậu lớn, tiếp sau đó là sự biến đổi thành nang rồi xơ hoá: đó là loại tiến triển thông thường. Nhưng sự biến đổi thành nang có thể xảy ra ngay sau rỉ viêm.

Hoại tử bã đậu cũng như tổn thương nang đều có thể nhuyễn hoá. Tổn thương nang có thể tiến tới hoại tử và như vậy một chu kỳ mới của quá trình lao lại bắt đầu.

Các tổn thương nang có thể trong một số trường hợp đến sớm (sau các hiện tượng rỉ viêm kín đáo) rồi xơ hoá hoặc trở thành rỉ viêm và tiến triển theo diễn biến thông thường.

Sau cùng một ổ xơ hoá hoặc sẹo hoá có thể tái phát tại chỗ sau sự hoạt hoá và nhân lên của khuẩn Koch.

### 1.3. Quá trình nhiễm khuẩn lao

#### 1.3.1. Các yếu tố bệnh sinh chung

Sự tiếp diễn của các tổn thương lao không phụ thuộc vào sự ngẫu nhiên mà vào một số yếu tố trong đó hai loại có ảnh hưởng quan trọng:

- Đường lan truyền của khuẩn Koch.
- Trạng thái mẫn cảm của cơ thể.

*Đường lan truyền của khuẩn Koch:*

Khuẩn Koch có thể lan truyền trong cơ thể theo:

- Đường máu
- Đường bạch huyết
- Đường phế quản

Trên thực nghiệm:

- Đường hô hấp (đường phế quản) gây nên một lao phổi
- Đường tiêm dưới da gây nên một lao hạch
- Đường máu gây nên một lao hạch.

Trên người:

- Lao kê (lao hạt) là hậu quả của sự lây lan theo đường máu. Đường này chứng tỏ là sự reo rắc trực khuẩn không phải chỉ xảy ra ở phổi mà còn ở màng não và các phủ tạng khác.

- Sự phân bố theo phế nang tiểu thùy hoặc theo phân thùy trong lao phổi chứng tỏ đường lây lan theo phế quản.
- Các lao hạch theo một số tác giả là biểu hiện của đường lây theo bạch huyết.

Nhưng chúng ta cần phải thấy là trong cơ thể, khuẩn Koch không phải chỉ lan theo một đường, mà có thể khuếch tán.

#### *Trạng thái mãn cảm của cơ thể.*

a) Chính Koch là người đầu tiên đã tìm ra những cách phản ứng khác nhau của cùng một cơ thể bị nhiễm khuẩn lao:

Năm 1891, Koch, khi tiêm truyền khuẩn lao ở dưới da của một chuột lang, đã thấy xuất hiện ở nơi tiêm một cục cứng, cục này bị loét ra và tồn tại sau khi có sự lan truyền vào hạch và sự lan toả trực khuẩn.

Nhưng khi tiêm truyền lại chuột lang đã bị mãn cảm, Koch thấy là ở nơi tiêm xuất hiện một phản ứng viêm rất mạnh mẽ.

- Một cục viêm hình thành và bị hoại tử
- Mô hoại tử bị loại ra cùng với nhiều trực khuẩn lao.
- Tổn thương chỉ tiến triển tại chỗ và không có sự lan toả trực khuẩn.
- Phản ứng viêm ở con vật đã bị lao khác hẳn phản ứng của một con vật mới.

Hiện tượng này gọi là hiện tượng Koch.

Trong các trực khuẩn lao có chứa những protein gọi là tubeculin. Mẫn cảm tubeculin có giá trị chẩn đoán lớn: nó chứng tỏ cơ thể đã bị nhiễm lao, dù bệnh đã khỏi. Phản ứng tubeculin là phản ứng "quá mẫn loại chậm" vì nó xuất hiện sau nhiều giờ trong toàn cơ thể và biểu hiện ở da phải sau từ 1 đến 2 ngày;

nó khác hẳn với hiện tượng phản vệ xảy ra tức thì trong vòng 30 phút (ví dụ: phản ứng Arthus). Phản ứng quá mẫn loại chậm không thể truyền bằng huyết thanh cho vật khác được mà chỉ có thể truyền được bằng các lymphô bào.

b) Một cơ thể bị nhiễm khuẩn lao ở trong một trạng thái dị ứng lao: đó là sự song song tồn tại.

Một mặt của sự miễn dịch: cơ thể có sức đề kháng trong một mức độ nhất định đối với trực khuẩn lao, chính sức đề kháng này đã đưa đến hiện tượng Koch, tức là thải trừ nhanh chóng khuẩn Koch ra khỏi cơ thể. Tiêm phòng bằng BCG dựa trên quan điểm miễn dịch: gây một nhiễm khuẩn lao rất nhẹ trên một cơ thể mới bằng những trực khuẩn lao đã trở thành vô hại.

Mặt khác của sự quá mẫn cảm: cơ thể trở nên quá mẫn với các độc tố của khuẩn lao mà biểu hiện là sự dương tính của nghiệm chứng tuberculin. Tình trạng một cơ thể bị nhiễm khuẩn lao luôn luôn dao động giữa hai xu thế phản ứng: quá mẫn và miễn dịch.

Hai xu thế có thể biểu hiện đồng thời nhưng cũng có lúc xu thế này mạnh hơn xu thế kia. Chính vì vậy mà quá trình tiến triển của tổn thương lao rất phức tạp.

### 1.3.2. Các yếu tố cơ địa

Các lứa tuổi bị nhiễm lao có những cách phản ứng khác nhau. Tuỳ theo cơ địa mà các tổn thương có thể đơn giản hoặc phức tạp. Thông thường người ta chia ra làm 3 thể:

- Thể lao xơ nhiễm
- Thể lao của thiếu nhi
- Thể lao của thanh niên.

*1.3.2.1. Thể lao xơ nhiễm:* các tổn thương đầu tiên thường là ở phổi, gọi là tổn thương lao xơ nhiễm, khu trú thành một ổ nhỏ: hay gặp ở phổi phải, ở thùy trên, ở nhu mô phổi, sát dưới màng phổi. Thường chỉ có một ổ.

Tổn thương lao xơ nhiễm có thể gặp ở một số phủ tạng khác, nhưng hiếm hơn, ở mồm và họng, ở mắt, ở da (má, thân, ngón tay)

a) Một số tác giả (Kuss, Albrecht, Ranke) đã nhận xét thấy là ổ tổn thương ở nhu mô có kèm theo tổn thương lao ở hạch tương ứng. Người ta gọi là phức hợp nguyên thuỷ Ranke, hay là lao hạch - phổi, một tập hợp tổn thương gồm:

- Ổ tổn thương nhỏ hay mụn nhiễm lao: ở nhu mô phổi, có hoại tử bã đậu, thường có vỏ xơ bọc.

- Hạch lao tương ứng gồm một hay nhiều hạch ở rốn phổi: bị bã đậu hoá, thường là không bị nhuyễn hoá.

b) Lao hạch - phổi từng đám: ở một số người bị bội nhiễm, cả một thùy

phổi có thể bị tổn thương, đồng thời từng đám hạch bị nhiễm lao.

Đó là lao hạch - phổi từng đám, thường gặp:

- Ở trẻ con bị lây ở mẹ sang sau một thời gian dài
- Ở những người da đen di cư
- Ở những người bị tù dày.

c) Tiến triển: hầu như bao giờ những tổn thương lao xơ nhiễm cũng đều thoái triển, chỉ còn lại những vết tích nhỏ:

- Có khi là một ổ calci hoá trong nhu mô phổi
- Thường là một ổ hạch nhỏ calci hoá hoặc xơ hoá ở rốn phổi.

Trong đại đa số trường hợp (90%) lao xơ nhiễm tiến triển lang lê, về lâm sàng cũng như X quang, chỉ có thể phát hiện bằng sự dương tính của phản ứng Tuberculin.

Các hạch lao có thể bị nhuyễn hoá và mở vào trong các phế quản. Sự rò này thường hay gặp

Lao phế quản làm cho tiên lượng của người bị lao phổi trở nên trầm trọng  
Phế quản bị hẹp, thùy phổi có thể bị xẹp.

Trong một số trường hợp, các tổn thương lao xơ nhiễm là điểm xuất phát của sự lan ra toàn thân. Các hạch và nhiều phủ tạng đều có nhiều hạt lao.

Bệnh nhân có thể chết (trẻ sơ sinh, thiếu nhi, người bị tù dày). Nhưng ngay những thể trầm trọng cũng có thể tự nhiên khỏi.

**1.3.2.2 Thể lao của thiếu nhi:** nhiễm khuẩn lao hay xảy ra từ tuổi thiếu nhi (3 - 4 tuổi) cho đến tuổi thanh niên (tuổi dậy thì).

Trong tuổi thiếu nhi, tổn thương lao thường lan rộng một cách kín đáo, nhưng trong một số trường hợp có thể trở nên ô ạt sau lao xơ nhiễm và phức hợp nguyên thủy Ranke:

- Mụn nhiễm lao ở phổi thoái triển và bị xơ hoá bao vây, thường là bị calci hoá.
- Trái lại, ở hạch, tổn thương lao cứ tiếp tục phát triển từ các hạch khí - phế quản.
- Các hạch khác lần lượt bị tổn thương: bị bã đậu hoá, rồi trở thành nang và xơ hoá.

Đó là loại lao hạch của trẻ con và thanh niên.

Sau giai đoạn hạch, tiếp đến giai đoạn lan rộng vào các phủ tạng khác do các khuẩn Koch phá vỡ các huyết quản nhỏ và di chuyển vào trong máu.

Tùy theo khuẩn lao xâm nhập vào trong máu nhiều hay ít mà có những biểu hiện khác nhau:

- Lao hạt
- Ố lao lan xa
- Ố lao phổi.

a) Lao hạt hay lao kê:

- Thể lao lan rộng mạnh mẽ giống như thể lao do Villemin gây nên ở thỏ khi truyền bệnh bằng chủng lao người.

- Đặc điểm của thể này là có nhiều hạt lao rải rác, số lượng rất nhiều.

- Sự khu trú vào màng não rất là trầm trọng.

- Trước kia lao hạt gây tử vong cao, nhưng ngày nay các kháng sinh đã làm cho tiên lượng thay đổi hẳn.

b) Ố lao lan xa: thể lan rộng kín đáo, có nhiều ố lao lan xa vào:

- Xương khớp

- Thận

- Thượng thận

- Hạch

- Các thanh mạc: phúc mạc, màng phổi, màng não.

Thể trạng thường là bị suy sụp

c) Ố lao phổi: ở thiếu nhi, tổn thương lao thường ít khu trú ở phổi, nhưng đôi khi cũng có thể lao hạch - phổi.

- Thường là kín đáo và dễ thoái triển.

- Hoặc là đến sớm sau lao xơ nhiễm qua các: vách huyết quan, vách phế quản, vách bạch huyết quản.

- Các đường phân bố và lan tỏa của trực khuẩn không đủ để cắt nghĩa quá trình tiến triển của các tổn thương.

**1.3.2.3. Thể lao của thanh niên:** ở tuổi thanh niên, sự khu trú ở phổi là cơ bản. Sự lan rộng thường là hiếm.

a) Lao phổi thường là nguyên phát nhưng cũng có thể đến sau lao xơ nhiễm, hoặc các ố lao khác (xương - khớp, thận, niệu, sinh dục...)

b) Các thể lao phổi: Chúng ta có thể chia ra:

- Thể đơn giản gồm các tổn thương cùng một loại.

Ví dụ: ở lao hạt, toàn bộ hai phổi đều rải rác có hạt cấu tạo giống nhau: phế viêm bã đậu hoá: tổn thương bã đậu ở một thùy phổi.

- Thể phức tạp: nhiều loại tổn thương xen kẽ, đó là thể lao phổi mạn tính.

Ví dụ: lao phổi tiến triển từ đỉnh phổi đến nền phổi; ở đỉnh là hang lao ở giữa là những củ lao, ở nền là những hạt lao.

Nhưng ngày nay các thể rất phức tạp về mặt hình thể, tiến triển, vì có lẽ dưới tác động của các thuốc chống lao và sự tiêm phòng BCG.

c) Tiến triển: tổn thương khu trú chủ yếu ở phổi.

- Sự lan rộng hiếm, thường là ở giai đoạn cuối cùng: lao hạch, viêm màng não.

- Thường hay gặp tổn thương phổi hợp ở thanh quản và ruột.

d) Nguyên nhân của sự khu trú tổn thương lao ở phổi: nhiễm khuẩn lao xảy ra có thể do sự hoạt hoá của những ổ lao cũ đã khởi đầu từ khi còn bé nhưng cũng có thể là bị tái nhiễm.

Trong mỗi lứa tuổi đều có những thể lao khác nhau, chính là do phản ứng của cơ thể trong mỗi lứa tuổi không giống nhau và có liên quan chặt chẽ đến trạng thái miễn dịch và dị ứng.

## 2. VIÊM HỦI (PHONG)

### 2.1. Định nghĩa

Viêm hủi là những phản ứng của cơ thể đối với sự thâm nhập của trực khuẩn Hansen (*Mycobacterium leprae*).

### 2.2. Vấn đề viêm hủi

Ở nước ta bệnh hủi đã được biết từ lâu và được coi như là một bệnh hiểm nghèo, khó chữa, do đó trong nhân dân vẫn truyền tụng câu: "phong, lao, cổ, lại; tứ chứng nan y" (bệnh hủi, bệnh lao, bệnh báng nước, bệnh ung thư là bốn thứ bệnh khó chữa). Người hủi sống ngoài lề xã hội, bị ruồng bỏ, bị xua đuổi.

Bệnh hủi gặp nhiều ở vùng châu Á, châu Phi, hiện nay vẫn còn lưu hành. Ở châu Âu, bệnh hủi đã có hồi hoành hành ở thế kỷ thứ 3, cho đến bây giờ thì hầu như không còn nữa. Ở châu Mỹ, bệnh chỉ còn gặp ở châu Mỹ La Tinh.

Trực khuẩn hủi đã được Armauer Hansen phát hiện ra năm 1874, nhưng cho đến nay vẫn chưa thể cấy *Mycobacterium leprae* in vitro được. Tuy vậy từ năm 1960 do có nhiều cải tiến kỹ thuật nghiên cứu trực khuẩn hủi in vivo, nên người ta đã hiểu biết được sâu hơn một số mặt về bệnh sinh, về cơ địa miễn dịch của người bị bệnh hủi. Việc phát hiện tích cực bệnh hủi, cách ly, điều trị hữu hiệu bằng rifampicin: acedapson (4,4'-diacetyl diaminodiphenyl-sulphone) đã giúp cho người bị bệnh hủi khi đã sạch trực khuẩn có thể sống trở lại bình thường và công tác, xoá bỏ tất cả những quan niệm cũ về sự ghê tởm bệnh hủi.

### 2.3. Trực khuẩn hủi và bệnh hủi thực nghiệm

*Mycobacterium leprae* dài 1 - 6μm, dày 0.2 - 0.5μm, trông rất giống trực khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*), nhưng thường hợp thành những đám hình cầu (globi).

Đặc điểm cơ bản của trực khuẩn hủi là chỉ có thể sống trong tế bào, đặc biệt trong các tế bào đơn nhân của mô bị nhiễm khuẩn và thời gian sinh trưởng rất chậm. Có lẽ vì thế nên thời gian ủ bệnh rất lâu: thông thường từ vài năm đến 10 năm (ở trẻ em có thể trong vài tháng và ở người lớn có thể đến 30 năm) trực khuẩn hủi sống ở trong da, các màng nhầy của đường hô hấp trên, các bao thần kinh ngoại vi. Sự truyền bệnh có lẽ do đường hô hấp khi khuẩn Hansen được tung ra cùng với các chất nhầy từ mũi của người bị hủi hoặc do sự xúc tiếp trực tiếp với các u hủi bị lở loét. Trực khuẩn hủi lan rộng ra toàn cơ thể và gây nên những phản ứng kiểu dị ứng chậm; chính các phản ứng dị ứng đã đưa đến những sự rắc rối trong phân loại bệnh, nguồn gốc của những mâu thuẫn giữa nhiều tác giả.

Trên thực nghiệm kết quả thu được nhiều nhất ở chuột nhắt bình thường hoặc đã bị cắt bỏ tuyến ức và phỏng xạ toàn thân với liều 900R gọi tắt là T/900r. Các con vật này đều được tiêm trực khuẩn hủi vào gan bàn chân (Shepard, 1960; Rees, 1964).

Ở cả hai loại chuột, đầu tiên có sự sinh sản của trực khuẩn hủi khu trú ở gan bàn chân, rồi sau đó trực khuẩn lan rộng có hệ thống và gây nên tổn thương trực thần kinh ngoại vi và của trung bì. Các vị trí thuận lợi cho sự sinh sản của trực khuẩn và những biến đổi bệnh lý thường gặp ở da chân, tai, mũi, đuôi và màng nhầy của mũi. Một năm sau khi tiêm, các tế bào Schwann và các tế bào quanh các dây thần kinh của trung bì đều chứa trực khuẩn. Khoảng 8-10 tháng xuất hiện những tổn thương phá hoại đáng kể của các sợi thần kinh.

Các phản ứng tế bào gặp ở chuột bình thường và loại T/900 rất khác nhau.

Ở chuột bình thường: vào khoảng 20 tháng hoặc muộn hơn, các thay đổi mô học vẫn thuộc vào loại hủi B giống như của người.

Ở chuột T/900r: vào khoảng 8 tháng sau tiêm truyền, hình ảnh mô học giống hệt như của bệnh nhân loại hủi L. Sau một năm, một tỷ lệ các chuột bắt đầu trở lại hình ảnh của loại hủi B, giống như của người. Người ta có thể gây nên những thay đổi tương tự, nhưng với bệnh cảnh trầm trọng hơn, khi truyền những tế bào đồng gen của chuột bình thường vào cho chuột T/900 đã bị hủi loại L. Đó là những biến đổi viêm cấp ở da, với xâm nhập lympho bào, kèm theo có huỷ hoại nặng nề bởi các trực khuẩn và phát hiện một viêm hạt kiểu bán liên. Các dây thần kinh ngoại vi bị phù và sau đó có tiêu huỷ các sợi thần kinh.

Qua thực nghiệm người ta còn phát hiện được một điều lý thú mới: trong lúc khởi đầu cũng như qua toàn bộ giai đoạn nhân lên của trực khuẩn, các tế bào của sợi cơ vẫn là nơi thuận tiện nhất cho sự sinh sản của Mycobacterium leprae (Palmer, Rees và Weddel, 1965). Một số tác giả cũng thấy hiện tượng này ở trên người.

Nếu ta lấy Mycobacterium leprae từ chuột nhắt bình thường hoặc từ

chuột T/900r, hoặc từ các thể hủi khác nhau, thì thấy các trực khuẩn hủi đều có thời gian sinh sản giống nhau. Do đó mà người ta có thể kết luận là sự phát triển của trực khuẩn hủi tuỳ thuộc không phải độ mẫn độc cũng như chủng loại trực khuẩn mà cơ bản vào sức đề kháng miễn dịch của chủ, dù ở người hay ở súc vật. Chính cơ địa miễn dịch này đã tạo nên những thể hủi hết sức phong phú về lâm sàng cũng như về giải phẫu bệnh.

#### 2.4. Phân loại viêm hủi

Việc phân loại bệnh hủi có tầm quan trọng lớn, vì nó giúp ta tiên lượng được bệnh, đánh giá phương pháp điều trị, đề ra thời gian cần cách ly, thống nhất kết quả nghiên cứu một cách toàn diện. Cách phân loại rất phức tạp như trên đã nói, nhưng chúng tôi chỉ trình bày 2 cách thông dụng được nhiều tác giả thực hiện.

##### 2.4.1. Kinh điển (1957)

Người ta phân biệt hủi ra làm 3 thể:

Hủi củ (lepre tuberculoide hay nhóm 1)

Hủi có u hủi (lepre lépromateuse hay loại 2).

Hủi giáp biên (nhóm "borderline" hay nhóm B).

##### 2.4.2. Theo Ridley và Jopling (1966)

Bệnh hủi được phân chia ra làm năm nhóm, đi từ lành nhất đến trầm trọng nhất:

a) Hủi củ (tuberculoid form hay TT).

b) Hủi giáp biên tiến triển theo ba cách:

- Giáp biên củ: borderline tuberculoid: BT

- Giáp biên - giáp biên: borderline - borderline: BB

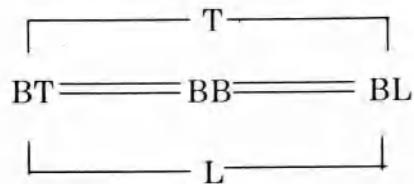
- Giáp biên - u hủi: borderline - lepromatous: BL.

c) Hủi u hủi (lepromatous form): LL

Qua hai cách phân loại nói trên, chúng ta thấy thực chất bệnh hủi có hai thái cực: loại T là loại lành nhất và khu trú, hầu như không có trực khuẩn hủi, còn loại L là loại trầm trọng nhất, lan rộng và có chứa nhiều trực khuẩn hủi. Từ loại T lành nhất bệnh hủi tiến triển qua những hình thái trung gian từ gần hủi củ (BT) đến loại thực sự trung gian (BB) tương ứng với thể bất định (nhóm I) kinh điển rồi thể nặng hơn (BL) hoặc rất trầm trọng (loại L). Bệnh hủi nếu điều trị tốt sẽ từ thể (L) mà thoái triển qua các thể BL, BB, BT để trở về thể (T) rồi khỏi: Ridley và Jopling đánh giá các thể về mô học tuỳ theo các hình ảnh miễn dịch dựa vào:

- Mật độ các trực khuân hủi trong các mô bào.
- Tỷ lệ các tế bào bán liên.
- Xâm nhập của các lymphô bào.

Tiến triển của bệnh hủi có thể tóm tắt trong giản đồ sau đây (theo Ridley và Jopling, 1960)



## 2.5. Giải phẫu bệnh của các thể hủi

### 2.5.1. Hủi củ

#### a) Đại thể:

Trên da có nổi lên những hột nhỏ nấm nồng, hình tròn, hồng, mặt nhẵn, to từ hạt đậu đến hạt ngô. Các hột này có thể riêng lẻ hay họp thành đám nhỏ, không có hướng lan rộng. Vùng khu trú của hủi thường thấy ở mặt, mông, đùi và cẳng tay. Các vùng này mất cảm giác nóng lạnh, đau. Trong thể củ, các dây thần kinh có thể bị sưng to (dây thần kinh trụ và hạch thần kinh trụ ở khoeo tay, dây thần kinh tọa khoeo ngoài, đám rối thần kinh cổ nồng). Tổn thương thần kinh đưa đến các rối loạn dinh dưỡng, biểu hiện là các móng teo nhỏ, mủn nát, nhất là móng chân. Da cũng teo, màu tím tái, bong vẩy, rạn nứt; trung bì dày. Bàn chân có khi bị loét thủng, vết loét tròn, bờ dốc, nền xám chảy nước nhiều, xương để tro rồi cụt. Bội nhiễm khuẩn làm tăng thêm lở loét hôi thối. Các xương chủ yếu là các đầu chi, mềm dần, mất vôi, ngắn lại, gây nên trạng thái mà nhân dân gọi là hủi cùn, hủi cụt. Giác mạc cũng có thể bị tổn thương.

Khi tiến triển tốt, các hột hủi thoái triển, mềm xẹp, xơ hoá đưa đến những sẹo lõm, bề mặt teo và không đều, trông giống như ruột bánh mì.

Nói chung, trong thể củ không có tổn thương của phủ tạng, hầu như không có trực khuẩn hủi, phản ứng Mitsuda dương tính. Phản ứng Mitsuda (1916) là phản ứng miễn dịch đánh giá sức đề kháng của cơ thể. Các u hủi được nghiền nát, đun sôi, lọc rồi pha phenol, làm kháng nguyên. Phản ứng trên da, nếu dương tính, chứng tỏ cơ thể của bệnh nhân hủi có khả năng sản xuất kháng thể, và diễn biến của bệnh tốt. Phản ứng Mitsuda còn gọi là phản ứng lepromin.

Trong hủi củ, các hạch của bệnh nhân bình thường.

#### b) Vi thể:

Tuỳ theo chỗ sinh thiết của da, có thể thấy thương bị teo đét rất nhiều hay ít hoặc có chỗ lại quá sản, sừng hoá tương đối nhiều. Trong trung bì rải rác

có nhiều nang hủi, thường ở nông và nhỏ. Các nang này nằm riêng rẽ, xung quanh là một mô liên kết có nhiều dây keo hơn là tế bào. Thoái hoá kính của dây keo là một hiện tượng phổ biến. Các nang hủi tụ tập quanh các huyết quản, các bao lông, tuyến bã, tuyến mồ hôi, và hủy hoại các thành phần này. Các nang hủi gồm ở trung tâm: một số tế bào khổng lồ loại Langhans, vây quanh là những tế bào bán liên xen lẫn với các lymphô bào làm thành một vành tương đối rõ. Nhuộm Ziehl - Neelsen không tìm thấy trực khuẩn hủi, hoặc có rất ít.

Các dây thần kinh phù và có xâm nhập tế bào viêm hình thành những nang hay không. Dần dần các dây thần kinh bị xơ hoá và có thể vôi hoá.

Turk và Waters (1968, 1971) đã lấy hạch của người hủi, trên 62 bệnh nhân đủ thể loại hủi, để nghiên cứu về mô học. Ở thể hủi cũ, họ thấy các vùng cận vỏ phát triển tốt, có nhiều lymphô bào và các nguyên bào miễn dịch. Không thấy trực khuẩn hủi hoặc không có thâm nhiễm khác. Hình ảnh đó chứng tỏ là miễn dịch do trung gian tế bào (cell - mediated immunity: CMI) phát triển cao.

### 2.5.2. *Hủi giáp biên*

Để tiện cho việc mô tả, chúng tôi nói đến hủi giáp biên - giáp biên, hay hủi bất định trước.

#### 2.5.2.1. *Hủi giáp biên - giáp biên (thể BB hay hủi bất định)*

a) **Đại thể:**

Hủi giáp biên là loại hủi có nhiều biểu hiện về da và thần kinh, những biểu hiện về thần kinh không rõ rệt mà chủ yếu có những biến đổi của da dưới hình thức những vết giát. Các vết giát có ba loại: giát sần, giát có sắc tố, giát không màu sắc.

- Giát sần: giát sần thường gặp nhất, màu hồng nhạt, bờ rõ rệt, nhẵn và óng ánh, còn có tên gọi là "hoa hồng hủi". Giát sần xuất hiện ở các vùng để hở hoặc ở vùng bị ép, nhưng ít thấy ở bàn tay, bàn chân. Sau một thời gian, vết giát mờ đi, có khi mất hẳn hay để lại một vết tím, hoặc chuyển sang thể hủi có u hủi.

- Giát sắc tố: giát sắc tố là loại ít gặp, màu hơi vàng hay nâu đen, to bằng hạt đậu đến lòng bàn tay, nhưng sau đó trung tâm có thể trở nên không màu sắc, quanh có một viền màu đậm hơn.

- Giát không màu sắc: giát không màu sắc là loại hay gặp, đặc biệt ở những người da có màu. Mắt da hơi bị teo, sờ mịn, màu hồng nhạt, hơi xung huyết. Giát thường gặp ở mặt, lưng, ngực, cẳng tay.

Các giát hủi đều bị mất cảm giác nóng, lạnh, đau, vì vậy nếu để bệnh nhân nhắm mắt, châm kim, bệnh nhân sẽ không cảm thấy gì. Đây là một dấu hiệu hết sức quan trọng để phát hiện bệnh hủi.

### b) Vi thể:

Các tế bào viêm thâm nhiễm là những tế bào một nhân, bao gồm: tế bào bán liên, mô bào, lympho, tương bào rải rác trong trung bì của da, cho ta hình ảnh một "hạt viêm hủi". Tuỳ theo sự thâm nhiễm trong trung bì có thể chia ra ba loại giát:

- Giát dẹt: thâm nhiễm viêm ở dưới lớp thượng bì, kèm theo quá sản và phù của mô liên kết, thượng bì mỏng, dây thần kinh thoái hoá.

- Giát nổi: thâm nhiễm viêm bao quanh các nang lông. Mô liên kết quá sản bị ép ở giữa các tuyến bã và tuyến mồ hôi, nên trồi lên phía bề mặt.

- Giát teo: thâm nhiễm viêm trong trung bì, dưới các nang lông và dưới các tuyến mồ hôi, làm cho các thành phần trên bị huỷ hoại, nên lông rụng, da khô và teo. Nhuộm Zichl - Neelsen có thể tìm thấy trực khuẩn hủi hay không, tuỳ theo hủi giáp biên trở thành hủi củ hay hủi u. Phản ứng Mitsuda lúc âm, lúc dương tính. Các giát nổi lên từng đợt nên có cái mới, có cái cũ.

#### 2.5.2.2. Hủi giáp biên - củ (thể BT)

##### Đại thể:

Biểu hiện của hủi giáp biên - củ là những giát kèm theo những củ xen kẽ lẫn nhau, hoặc chính những giát đã biến đổi thành những mụn hủi củ, thường ở bờ của giát hủi đang lan đi.

##### Vi thể:

Ngoài những dải tế bào viêm một nhân, ta có thể thấy những nang hủi đang hình thành gồm nhiều tế bào bán liên hợp thành hình hơi tròn, trong có ít tế bào khổng lồ Langhans ở ngoại vi. Có một số ít lympho bào. Hình ảnh gần giống như bệnh sacoit.

Trong hạch cũng có hình ảnh như trên, chủ yếu là những tế bào bán liên cuộn lại thành những hình lốc, rải rác có một số tế bào khổng lồ và chung quanh là những lympho bào.

#### 2.5.2.3. Hủi giáp biên - u (mụn hủi phản ứng, hủi củ lớn)

##### Đại thể:

Hủi giáp biên - u có ba hình thái: hột, mảng, sần.

- Hột: trên da có những hột thâm nhiễm tương đối sâu, màu đỏ thẫm, bé và bờ rõ rệt, có thể to 1 cm đường kính, có thể gặp khắp nơi, nhưng chủ yếu ở mặt, bàn tay, chân.

- Mảng: mảng to từ 2 cm đến 6 cm đường kính, bờ rõ, màu đỏ tía như vỏ hạt dẻ.

- Sần: sần là những mảng to, phủ từng bộ phận của cơ thể, hay có vảy và bị thâm nhiễm. Các hột và các mảng tồn tại xen kẽ và che kín da làm cho ta dễ nhầm với hủi u.

### **Vi thể:**

Lớp đệm của da xung huyết và phù, trong có nhiều tế bào bán liên rải rác, không hợp thành nang rõ rệt, trong nguyên sinh chất có nhiều hốc. Một số hốc có thể chứa vi khuẩn Hansen. Mô liên kết thoái hoá kính hoặc phù nhầy.

Hủi giáp biên - u hay tiến triển từng đợt cấp lan rộng. Các mụn hủi xung huyết hơn, thâm nhập sâu hơn, có thể thoái triển hoàn toàn, không dấu vết, hoặc làm teo da nhẹ, hoặc để lại những mảng không màu sắc nhưng bệnh cũng có thể trở thành hủi u 25% thể giáp biên u có phản ứng Mitsuda dương tính. Thường tìm thấy trực khuẩn Hansen trong thể này.

#### **2.5.3. Hủi u (hủi ác tính)**

##### **a) Đại thể:**

Các tổn thương ở da thâm nhiễm sâu, bờ không rõ, chứa rất nhiều trực khuẩn Hansen, thường kèm theo một viêm mũi trực khuẩn hủi. Do những mụn hủi xâm nhập sâu và to, nên các mụn này được coi là những u hủi. Người ta chia các u hủi ra làm hai loại: u hủi dưới trung bì và u hủi trong trung bì.

- U hủi dưới trung bì: các tổn thương này có khi không rõ vì nằm rất sâu, trữ ở thuỷ tai là trông rõ, nắn thấy lỗn nhổn, cứng như hạt chì. Các u hủi to từ hạt đỗ nhỏ, đến hạt dẻ con, có thể loét.

- U hủi trong trung bì: các u hủi có thể độc lập hoặc nối lên trên những giát cũ hoặc giát mới. Các u rắn, hồng, và lâu thì màu như đồng đỏ, bờ rõ, to như hạt đậu đến hạt dẻ lớn. Các u họp thành những đám vòng tròn, mặt bóng vì lông rụng, thượng bì mỏng, teo đét và có khi rạn nứt.

Khi ở mặt, các u hủi thường mọc đối xứng ở hai cánh mũi, hai gò má, hai gò trán, làm cho mặt đổi dạng giống như "mặt sư tử". Các u hủi còn gặp ở nhiều nơi như đầu ngón tay, ngón chân, ở các bộ phận sinh dục, hoặc lan rộng toàn thân ở mặt, thanh quản, ở gan, xương, lách, gây hoại tử và loét.

Các hạch đều sưng to. Các biến chứng thần kinh thất thường.

##### **b) Vi thể:**

Thường bị teo đét, mỏng, có khi chỉ còn một hay hai hàng tế bào. Các tế bào bán liên thâm nhiễm dày đặc làm thành những dài, những bè hay những đám lớn, không có hình nang. Các tế bào viêm, chủ yếu là những đại thực bào, to, sáng, nhiều hốc. Đặc biệt có thể thấy những tế bào Virchow hay tế bào hủi: đó là những đại thực bào có một nguyên sinh chất dày hốc, có khi nhiều và nhỏ làm cho tế bào có dạng bọt. Có khi tế bào chỉ có một hốc to giống hình nhẫn.

Các hốc trong nguyên sinh chất chứa mõ và đặc biệt mang nhiều trực khuẩn Hansen họp thành đám (globi). Các trực khuẩn Hansen còn thấy ở mô kẽ, ngoài tế bào, đôi khi ở trong cả biểu mô lát tầng. Các thành phần của mô liên kết hầu hết đều bị phá hủy: tuyến mõ hôi, tuyến bã, bao lông, v.v...

Mô hôi có thể bị hoại tử từng ổ vây quanh có tế bào bán liên, tế bào Langhans, lympho bào sáp xếp lộn xộn. Nhuộm Ziehl-Neelsen bao giờ cũng thấy những trực khuẩn Hansen tụ tập thành đám, do đó mà dễ phân biệt với viêm lao.

Các u hôi nếu nặn bóp có thể tiết ra một chất lầy nhầy gọi là tương, trong có chứa nhiều trực khuẩn hôi.

Hôi u, phản ứng Mitsuda bao giờ cũng âm tính. Các hạch ở vùng vỏ có nhiều khoang măt lymphô bào, mà trái lại có những tế bào ít biệt hoá, loại mô bào, đại thực bào, chứa nhiều trực khuẩn hôi. Các tâm điểm mầm tăng nhiều, to, xung quanh có nhiều lymphô bào dòng tùy xương. Tương bào cũng có rất nhiều. Đó là biểu hiện một sự kích thích sản xuất kháng thể dịch thể, trong khi miễn dịch trung gian tế bào (CMI) giảm sút trầm trọng (Mitsuda âm tính).

Trong hôi ác tính, bệnh nhân thường chết vì những biến chứng nhiễm khuẩn như bị viêm thận, viêm lao, viêm phế quản phổi, viêm nội tâm mạc do trực khuẩn, v.v... Nếu được điều trị tốt, tình trạng miễn dịch được nâng cao thì hôi có u sẽ trở lại trạng thái hôi cũ và khỏi. Phản ứng Misuda sẽ trở lại dương tính.

### **3. VIÊM GIANG MAI**

#### **3.1. Định nghĩa**

Viêm giang mai là phản ứng của cơ thể đối với sự xâm nhập của xoắn khuẩn Treponema pallidum.

#### **3.2. Sơ lược lịch sử của bệnh giang mai**

Bệnh giang mai đã được biết từ lâu, nhưng vẫn thường bị nhầm với các bệnh hoa liễu khác.

Năm 1852, Basseran phân biệt loét mềm khác loét cứng giang mai.

1903, Metchnikoff và Roux truyền được bệnh giang mai cho khỉ rồi cho thỏ.

1905, Schaudinn và Hoffmann tìm ra Treponema pallidum.

1907, Bordet và Wassermann tìm ra cách chẩn đoán bệnh giang mai bằng phản ứng kết hợp bổ thể trong huyết thanh của người bị giang mai.

#### **3.3. Đặc điểm của xoắn khuẩn giang mai**

Xoắn khuẩn giang mai là loại xoắn khuẩn Schaudinn hình xoắn và có roi, dài từ 6 đến 14μm, và đường kính 0,25μm.

Ít tìm thấy khuẩn giang mai trong các tổn thương giang mai mắc phải, trừ trong mụn nhiễm và các mụn giang mai.

**Hay gặp xoắn khuẩn giang mai trong:**

- Giang mai thần kinh
- Giang mai bẩm sinh.

Treponema pallidum có thể đi qua niêm mạc mà không gây nên một phản ứng nào tại chỗ. Đó là một loại vi khuẩn có tính xâm nhập cao nhất: năm phút sau khi được chủng vào da của bìu dài chuột lang, nó tiến vào các hạch tương ứng, rồi từ đó xâm nhập vào khắp cơ thể. Chính mầm nhiễm giang mai vài tuần sau mới thấy xuất hiện.

**Đặc điểm** của bệnh giang mai là trong thời kỳ đầu của bệnh, các tổn thương thường tiêu biến tự nhiên, nhưng trong giai đoạn muộn của bệnh, hay gặp hoại tử, huỷ hoại mô thần kinh, là những biến chứng vô cùng nguy hại. Các hiện tượng này có lẽ liên quan nhiều đến trạng thái miễn dịch hoặc dị ứng của cơ thể, đồng thời chúng ta cần chú ý đến hiệu lực của các kháng sinh đã làm thay đổi đặc tính của xoắn khuẩn cũng như cơ địa của bệnh nhân.

### **3.4. Tổn thương cơ bản của viêm giang mai**

Trong tất cả các giai đoạn tiến triển của viêm giang mai, cũng như trong các phủ tạng, đều có thể gặp các tổn thương cơ bản như:

- Thâm nhiễm giang mai hay u тương bào
- Viêm mao quản và huyết quản
- Gôm hay hoại tử giang mai
- Xơ hoá.

#### *3.4.1. Thâm nhiễm giang mai hay u тương bào*

Viêm giang mai là một loại viêm hột: trong các tổn thương, dù là nguyên thuỷ, thứ phát, hay giai đoạn ba, đều có những hột thâm nhiễm tế bào, thường tụ tập quanh các huyết quản.

Thành phần cơ bản của các hột đó là:

- Những тương bào (đã mô tả ở phần viêm đại cương).
- Nhiều lympho bào
- Một số ít tế bào không lồi (các tế bào không lồi này giống hệt các tế bào Langhans trong nang lao).

Các thành phần tế bào nói trên, bao quanh huyết quản, làm thành ống vỏ ngoại quản hoặc thành những hình nang gọi là nang giang mai.

#### *3.4.2. Viêm mao quản và huyết quản*

Các huyết quản bị hư hại rất nặng. Cả ba lớp áo đều bị xâm phạm:

- Tế bào nội mô sưng lên, lồi vào trong lòng huyết quản. Có thể làm lấp quản.

- Lớp áo giữa bị xâm nhập nhiều tế bào viêm, dày lên.
- Vỏ huyết quản bị xơ hoá rồi bị thoái hoá trong, bị bao vây bởi nhiều tương bào.

Viêm huyết quản giang mai là một loại viêm huyết quản toàn thể.

Các huyết quản từ nhỏ đến lớn đều có tổn thương, đặc biệt động mạch chủ: khi nào động mạch chủ bị giãn, trước tiên nên nghĩ tới giang mai.

Về mô học, viêm giang mai của động mạch chủ có đặc điểm:

- Vành tương bào ở ngoại vi
- Xơ hoá của áo vỏ
- Sưng tế bào nội mô

Hiện tượng xơ cựt từng vùng của huyết quản dẫn đến phồng động mạch.

Cũng do cơ chế nói trên, viêm giang mai gây nên:

- Viêm động mạch vành
- Nhũn não.

#### 3.4.3. Hoại tử giang mai và gôm

Hoại tử giang mai gặp trong gôm giang mai là tổn thương cơ bản đặc hiệu nhất của bệnh.

Gôm khu trú ở bất cứ phủ tạng nào: da, cơ, xương, các nhu mô (phổi, gan, thận), não, v.v...

Gôm thường hình tròn, tiến triển theo bốn giai đoạn (Ricord):

- Sống
- Nhuyễn hoá và loét.
- Sẹo hoá.

a) Sống: ví dụ ở da, xuất hiện một vùng sưng: hồng nhạt, cứng, không đau, biểu bì phồng lên. Đó là gôm sống.

- Hoại tử hình nham nhỏ quanh có một vỏ xơ: phản ứng xơ là hiện tượng cơ bản. Chính vì sự xơ hoá mạnh mẽ mà gây nên về đại thể những hình ảnh bó giò: gan bó giò, lưỡi bó giò.

Hoại tử gôm có hai phần:

- Vùng trung tâm là:

chất hoại tử, cứng, trắng nhạt, "còn hình dáng của các mô trước".

chất hoại tử không thuần nhất như hoại tử bã đậu và có hai đặc tính: tiêu biến được, khả hồi dưới tác dụng của các thuốc: novasenobenzol, penicilin, v.v...

- Vùng ngoại vi có:

Thâm nhiễm tương bào quanh huyết quản.

Hình thành nang với những tế bào khổng lồ, quanh các vùng trên còn có một vỏ xơ bao bọc. Hoại tử gôm tiến triển tới:

*b) Nhuyễn hoá và loét*

Gôm mềm và lỏng đi, trở nên quánh và sánh giống như nhựa cây.

Hoại tử gôm được thải đi cả khối do lỏng ra, và để lại trên da một vết loét sâu: bờ nham nhở, đáy lầy nhầy, bờ dựng đứng.

- Nếu ở xương, thì làm cho xương như bị mục ra.

- Nếu ở một số nhu mô, có thể gây nên những hang, ví dụ: ở phổi, gan, thận (nhưng rất hiếm).

*c) Sẹo hoá*

Viêm giang mai gây nên xơ hoá rất mạnh mẽ. Sự quá sản của chất cơ bản liên kết là một hiện tượng hay gặp và rất quan trọng trong viêm giang mai.

Vách huyết quản, các nhu mô (gan, thận...), các xương đều bị xơ hoá.

Tất cả các tổn thương giang mai đều có hiện tượng xơ hoá: từ mủ nhiễm (nền của mủ cứng do xơ hoá), đến các gôm đều bị bọc do các vỏ xơ.

Các gôm không bị loét sẽ bị xơ hoá thành sẹo.

Gôm có vỏ xơ bao bọc sẽ:

- Bị tiêu biến do đại thực bào.

- Có sự hình thành mô liên kết mới, trước còn non, sau sẽ sẹo hoá.

Sự sẹo hoá sẽ làm mô rúm ró gây nên sự cắt cụt mô trầm trọng, ví dụ điển hình nhất là "gan bó giờ". Rất nhiều dải xơ bó gan lại sấp xếp lộn xộn, không theo một cấu tạo giải phẫu nào.

Kết luận: chẩn đoán một viêm giang mai rất khó vì không có một hình thái nào thật đặc hiệu cả. Tuy vậy cũng cần chú ý đến:

- Tổn thương rất nặng nề của huyết quản.

- Tổn thương xơ xuất hiện sớm.

- Tương bào là thành phần tế bào chiếm ưu thế.

- Hoại tử giang mai là hoại tử dở dang.

Cần cho bệnh nhân thử phản ứng Bordet - Wassermann và phản ứng bất động Treponema của Nelson.

### 3.5. Các giai đoạn giải phẫu lâm sàng

#### 3.5.1. Giang mai mắc phải

Bệnh giang mai tiến triển theo ba giai đoạn: nguyên thủy, thứ phát và giai đoạn thứ ba.

### 3.5.1.1. Giai đoạn nguyên thuỷ - Giai đoạn của mụn nhiễm

Tổn thương tại chỗ, tiêu biến được.

Có kèm theo hạch tương ứng. Nhiều hạch bị xưng lên bao quanh một hạch lớn nhất của bạn.

Mụn nhiễm thường khu trú ở niêm mạc sinh dục (đầu dương vật, bao dương vật, âm hộ, âm đạo), có chứa nhiều xoắn khuẩn giang mai.

Đại thể: mụn nhiễm là một vết xước chứ không phải là loét; ví dụ: ở rãnh quy đầu, bao quy đầu: biểu bì bị trượt, mặt bằng và bóng.

Tổn thương:

- Hình tròn hoặc bầu dục
- Màu đỏ (như thịt)
- Nhẵn, bóng
- Quanh có một quầng xung huyết, bờ cùng một mặt phẳng với mô lành xung quanh
- Mụn nhiễm có một nền cứng

Có thể có những mụn nhiễm: có vẩy, loét, nổi phồng, v.v...

Vi thể (hình 21):

Lớp nông (vùng xước): biểu mô lát tầng mỏm hẳn; lớp đệm tro trui; có thâm nhiễm bạch cầu đa nhân và rỉ viêm thanh - tơ huyết.

Lớp giữa: vùng thâm nhiễm tế bào (tương bào).

Lớp sâu: quá sản của chất cơ bản liên kết chiếm ưu thế; đó là vùng xơ hoá. Nhiều huyết quản có vỏ ngoại quản tương bào. Do xơ hoá nên mụn nhiễm có một nền cứng (chắc như miếng bìa).

### 3.5.1.2. Giai đoạn thứ phát

Giai đoạn thứ phát là giai đoạn bệnh lan rộng ra toàn cơ thể. Bao giờ các biến chứng ngoài da và các phủ tạng cũng biến đi nhanh.

- Tổn thương ở da và niêm mạc rõ rệt nhất. Đó là những mụn giang mai có 3 hình thái:

+ Hoa hồng: mao quản trung bì xung huyết nhẹ. Phù nồng và nhẹ, thâm nhiễm tế bào kín đáo

+ Mụn tịt: thâm nhiễm tế bào mạnh hơn, có nhiều tương bào, hợp thành một đám hoặc bao quanh huyết quản. Các thâm nhiễm tương bào đơn thuần, có rất nhiều Treponema: tổn thương lây rất mạnh. Mụn tịt giang mai hơi phồng, màu đồng đỏ, quanh có một vùng biểu bì sừng hoá. Biểu bì lát tầng quá sản và bị á sừng.

- + Loét: trong các thể trầm trọng, biểu mô có thể bị phá huỷ.
- Tổn thương gặp ở khắp các phủ tạng:
- + Tổn thương hệ tạo tế bào máu:
  - Hạch hạnh nhân sưng to.
  - Các hạch đều to: hạch cổ sau, hạch cổ, hạch nách.
  - Lách to.
  - Giảm dòng bạch cầu, thiếu máu
- + Tổn thương màng não
- + Tổn thương thận (viêm thận cấp), phổi, gan: có thể chết trong trạng thái viêm gan cấp, vàng da nặng.
- + Tổn thương xương.
- + Nhiễm khuẩn huyết.

### *3.5.1.3. Giai đoạn ba*

Có tác giả tách giai đoạn ba thành hai giai đoạn ba và bốn, nhưng thực tế tổn thương trong các giai đoạn này thường xen kẽ.

Tổn thương kéo dài làm cụt các mô ở da và nhiều phủ tạng.

Đặc điểm là các gôm giang mai bao giờ cũng có xơ hoá kèm theo, nên gọi là viêm phủ tạng gôm xơ hoá (tổn thương gan, cơ, tinh hoàn...)

Ngày nay các tổn thương loại trên thường hiếm mà hay gặp các tổn thương vô cùng nguy hiểm ở thần kinh:

- Bệnh Thabes (tổn thương tuỷ sống).
- Liệt toàn thân.

### *3.5.2. Giang mai bẩm sinh*

Bệnh giang mai truyền từ mẹ sang con

Bệnh giang mai của bào thai hay trẻ sơ sinh (chết hay còn sống) đều có những đặc tính rõ ràng:

- Tổn thương da, niêm mạc: giống như giang mai thứ phát, thường là: lột da bàn tay, bàn chân.
- Tổn thương phủ tạng: thứ nhất là ở gan và các phủ tạng tạo huyết (lách, tuỷ xương).
- Gan: cứng, to, vàng nhạt. Đó là gan "đá cuội" có rất nhiều Treponema và nhiều dải mô xơ phá hủy mô gan.
- Dị dạng, nhưng cần chú ý không phải tất cả các dị dạng đều do giang mai.

### **3.6. Giang mai thực nghiệm**

Roux và Metchnikoff đã truyền bệnh cho khỉ và đã chứng minh:

- Có những bệnh giang mai ẩn: trong cơ thể có Treponema nhưng hoàn toàn không có biểu hiện lâm sàng.

- Có những chủng Treponema khác nhau: ưa thần kinh, ưa da.

Trên người, các biểu hiện khu trú vào các mô rất thay đổi: trước kia, khi bệnh giang mai còn bành trướng thì hay gặp gôm; ngày nay hiếm gặp gôm, mà trái lại hay gặp bệnh Thabes.

Ở một số nước chậm tiến, hay gặp gôm nhưng lại ít giang mai thần kinh.

# CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN

## 1. ĐẠI CƯƠNG

### 1.1. Những nguyên lý chung của bệnh sinh bệnh nhiễm khuẩn

Mặc dù điều kiện sống đã được cải thiện, việc tiêm vaccine rộng rãi, và người ta đã sử dụng có hiệu quả các kháng sinh, các bệnh nhiễm khuẩn vẫn giữ một vai trò quan trọng ở các nước phát triển với những người mắc bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), những người suy yếu do bị các bệnh mạn tính hoặc được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch. Ở các nước đang phát triển, điều kiện sống không hợp vệ sinh và dinh dưỡng kém đã là nguyên nhân của các bệnh nhiễm khuẩn gây tử vong hơn 10 triệu người mỗi năm. Phần lớn các tử vong này xảy ra ở trẻ em mắc các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp và ỉa chảy gây nên do virus và vi khuẩn. Sự hiểu biết của chúng ta về bệnh nhiễm khuẩn dựa trên các nguyên lý Koch để xác lập những tiêu chuẩn tìm mối liên quan giữa một vi khuẩn đặc hiệu và bệnh đặc hiệu:

- Vi sinh vật thường xuyên được tìm thấy trong các tổn thương của bệnh.
- Vi sinh vật có thể được phân lập thành những chủng riêng trên môi trường đặc.
- Cây dịch nuôi cây này gây nên những tổn thương ở động vật thực nghiệm

- Vi sinh vật lại có thể được phân lập từ những tổn thương ở động vật.

Mười năm gần đây, do cuộc cách mạng trong sinh học phân tử đã dẫn đến sự hình thành một khái niệm phân tử mới của nguyên lý Koch. Đó là sự liên hệ đặc trưng của cơ thể với một quá trình bệnh đặc biệt:

- Phenotype hay nét đặc trưng có thể kết hợp với một chủng độc của một vi sinh vật và không kết hợp với một chủng không độc.
- Bất hoạt đặc hiệu một gen mã hóa một độc tố, chẳng hạn như đem thay thế một gen bình thường (được gọi là gen hoang dại) bởi một gen biến đổi hay đột biến có thể dẫn đến giảm khả năng gây bệnh có thể đo lường được;
- Thay thế một gen đột biến bởi một gen hoang dại có thể lại phục hồi hoàn toàn khả năng gây bệnh của vi sinh vật.

Khi bàn về các cơ chế của bệnh nhiễm khuẩn, hai đặc điểm riêng biệt nhưng có liên quan với nhau cần phải được xem xét:

- Bản chất đặc hiệu của vi sinh vật gây bệnh nhiễm khuẩn
- Phản ứng của vật chủ với các tác nhân nhiễm khuẩn

#### *1.1.1. Các loại tác nhân nhiễm khuẩn*

Các vi sinh vật có thể xâm nhập vào cơ thể người (nội ký sinh) gồm rất nhiều loại và kích thước cũng rất thay đổi từ virus bại liệt có kích thước 2nm tới kích thước dài tới 10m của sán dây.Thêm vào đó nhiều loại tiết túc là ngoại ký sinh chỉ gây nên những tổn thương da

##### **1.1.1.1. Virus**

Tất cả các virus đều sống phụ thuộc vào chuyển hoá của tế bào vật chủ và vì vậy nó bắt buộc phải ký sinh trong tế bào. Virus được xếp loại theo acid nucleic có trong lõi của nó (DNA và RNA) và bởi hình dáng của áo hoặc vỏ protein, nó có thể có hình cầu hoặc hình trụ. Có tới hơn 400 loài virus được biết ký sinh trên người mà không gây bệnh nhưng một số lại là nguyên nhân phổ biến của các bệnh cấp tính như bệnh cúm. Các loại virus khác có thể sống tiềm tàng và gây nên những phản ứng kéo dài (virus herpes) hoặc có thể gây nên các bệnh mãn tính (virus viêm gan B). Cùng với các tác nhân virus là nguyên nhân chính cho các bệnh nhiễm khuẩn ở người, các tác nhân virus khác nhau có thể gây nên cùng một bệnh cảnh lâm sàng (như nhiễm khuẩn đường hô hấp trên); trái lại một virus có thể gây nên những tổn thương khác nhau phụ thuộc vào tuổi của người mắc bệnh hoặc tình trạng miễn dịch.

##### **1.1.1.2. Thể thực khuẩn, plasmid và transposon**

Đó là những yếu tố di truyền động mã hoá các yếu tố độc của vi khuẩn (yếu tố dính, độc tố, và các men gây đề kháng với kháng sinh). Chúng có thể gây bệnh nhiễm khuẩn, xâm nhập vào bộ gen của chúng, chúng có thể biến một vi khuẩn ít có hại hơn thành một vi khuẩn có độc lực hoặc biến một vi khuẩn nhạy cảm với kháng sinh thành một vi khuẩn đề kháng với kháng sinh. Sự trao đổi của các yếu tố này giữa các chủng và các loài vi khuẩn đưa lại khả năng sống tốt hơn của vi khuẩn hoặc khả năng gây bệnh hoặc cả hai.

##### **1.1.1.3. Vi khuẩn**

Các tế bào vi khuẩn là những tế bào có nhân phân tán, không có nhân thực sự và lưới nội nguyên sinh. Thành tế bào tương đối chắc gồm hai lớp phospholipid với một lớp peptidoglycan ở giữa hoặc là một lớp duy nhất được phủ bởi peptidoglycan. Vi khuẩn tổng hợp DNA, RNA và protein của mình nhưng phụ thuộc vào vật chủ có những điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của nó. Một số vi khuẩn phát triển mạnh trên bề mặt của cơ thể, những người

bình thường có thể mang  $10^{12}$  vi khuẩn trên da trong đó có tụ cầu thương bì (*staphylococcus epidermidis*) và vi khuẩn *propioni* trứng cá. Bình thường có  $10^{11}$  vi khuẩn cư trú trong ống tiêu hoá, 99,9% là loại kị khí. Nhiều tác nhân gây bệnh xâm nhập vào mô của vật chủ và có khả năng phân chia ngoài tế bào (phế cầu khuẩn) hoặc cả phân chia ngoài tế bào và trong tế bào (trực khuẩn lao). Vi khuẩn là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất gây bệnh ở người sau virus.

#### 1.1.1.4 Chlamydiae, Rickettsia, Mycoplasmas

Các tác nhân nhiễm khuẩn này được xếp vào cùng một nhóm vì chúng giống như vi khuẩn về cách phân chia và đáp ứng với kháng sinh nhưng thiếu một số cấu trúc (Mycoplasmas không có màng tế bào) hoặc khả năng chuyển hoá (Chlamydiae không tổng hợp được ATP)

Chlamydiae thường gây nên bệnh nhiễm khuẩn đường sinh dục tiết niệu, viêm kết mạc, và nhiễm khuẩn đường hô hấp ở trẻ mới sinh.

Nhiều loại Rickettsia được truyền qua các vật chủ trung gian là côn trùng như Rickettsia ngoại ban (sốt do *Rickettsia prowazekii*), sốt đốm xuất huyết vùng núi đá do *Rickettsia Rickettsii* (*Rocky Mountain spotted fever*) và sốt do *Rickettsia tsutsugamushi*. Rickettsia vì vậy là tác nhân gây bệnh trong tế bào, nó nhân lên trong tế bào nội mô. Do tổn thương tế bào nội mô, Rickettsia gây nên viêm huyết quản chảy máu thường nhìn thấy rõ trên những ban đỏ ở da nhưng cũng có thể gây nên phế viêm hoặc viêm gan (sốt Q) hoặc gây nên tổn thương hệ thống thần kinh trung ương và tử vong (sốt đốm xuất huyết vùng núi đá và sốt Rickettsia ngoại ban).

Mycoplasmas và *Ureaplasmas* là sinh vật sống tự do nhỏ nhất (125nm - 350nm). Phế viêm do mycoplasmas lan tràn từ người này qua người khác dưới dạng khí dung, gắn với bề mặt tế bào biểu mô của đường thở nhờ một yếu tố dính gọi là P1. Nó gây nên một phế viêm không điển hình có đặc điểm là một xâm nhập quanh ống quản của lympho và tương bào. *Ureaplasmas* được truyền theo đường hoa liễu và có thể gây nên viêm niệu quản không do lâu cầu.

#### 1.1.1.5. Nấm

Nấm có thành tế bào dày chứa *ergosterol* và phát triển dưới dạng sinh sản hữu tính hoàn thiện *in vitro* và dưới thể không hoàn thiện *in vivo* bao gồm những tế bào nảy chồi hoặc những ống dài (*hyphae*). Một số sinh ra những bào tử để kháng với môi trường khó khăn trong khi các ống dài có thể sinh ra những thể có hiệu quả được gọi là các bào tử dính. Một số loài nấm ví dụ như loài *Tinea* liên quan với các lớp nồng của da người. Một số loài (ưa da) hay gây tổn thương ở chân tóc và móng. Một số loài nấm xâm nhập vào mô dưới da gây nên các áp xe hay các u hạt như *sporotrichosis* và các nhiễm nấm nhiệt đới. Nhiễm

nấm sâu có thể lan tràn một cách hệ thống, phá huỷ các cơ quan sống ở những người suy giảm miễn dịch trong khi các tổn thương này khởi tự phát hoặc chỉ còn tiềm tàng ở những người bình thường. Một số loài nấm sâu giới hạn ở những vùng đặc biệt. Những nấm cơ hội (candida, aspergillus, mucor) trái lại là nhiễm nấm cơ hội, sinh sản trên da người bình thường hoặc ở ruột mà không gây bệnh. Chỉ ở những người suy giảm miễn dịch dễ bị nhiễm nấm cơ hội đe doạ đến đời sống. Những bệnh nhân AIDS vào giai đoạn muộn cũng thường là nạn nhân của những nấm cơ hội pneumocystis carini.

#### 1.1.1.6. Động vật đơn bào

Những động vật đơn bào kí sinh là những vi sinh vật đơn bào có khả năng vận động, có màng bào tương gấp nếp được và những bào quan phức tạp. *Trichomonas vaginalis* được truyền theo đường sinh dục từ người này qua người khác. Các động vật đơn bào đường ruột (Entamoeba histolytica và Giardia lamblia) được truyền qua đường phân-miệng. Các động vật đơn bào trong máu (các loài *plasmodium*, *leishmania*) được truyền qua đường máu do muỗi đốt.

#### 1.1.1.7. Ký sinh trùng

Các ký sinh trùng là những cơ thể đa bào biệt hoá. Vòng đời của chúng phức tạp, phần lớn xen kẽ giữa sinh sản hữu tính ở một vật chủ nhất định và sinh sản vô tính ở một vật chủ trung gian hoặc một vật truyền bệnh. Vì vậy tuỳ thuộc vào loại ký sinh trùng, người có thể là nơi chứa chấp ký sinh trùng trưởng thành (Ascaris) hoặc ở giai đoạn chưa thuần thực (Toxocara canis) hoặc ở dạng ấu trùng (Echinococcus). Ký sinh trùng trưởng thành khi đã ký sinh ở người không tăng sinh về số lượng mà sinh ra trứng và ấu trùng chuẩn bị cho giai đoạn sau của chu kỳ. Một trường hợp ngoại lệ là giun lươn, ấu trùng giun lươn có thể gây nhiễm tại ruột và gây tự nhiễm trùng ở những người bị suy giảm miễn dịch. Có hai hậu quả quan trọng của hiện tượng không sinh trưởng tại chỗ của giun trưởng thành:

- Bệnh ký sinh trùng thường do phản ứng viêm với trứng ấu trùng hơn là với giun trưởng thành (ví dụ: sán máng)

- Mức độ trầm trọng của bệnh tỷ lệ thuận với số lượng giun (ví dụ 10 giun móc gây bệnh nhẹ trong khi 1000 giun móc gây thiếu máu nặng do chúng tiêu thụ khoảng 100 ml máu mỗi ngày). Rất may là nhiều người trong vùng dịch tễ chỉ nhiễm ít giun sán và không bị bệnh và chỉ một số ít người bị nhiễm trùng nặng và bị bệnh.

Giun sán ký sinh thuộc ba loại:

- Loại đầu tiên là loại giun tròn (nematodes) có đặc điểm là lớp da là sợi tạo keo và cấu trúc không phân đoạn. Loại này gồm giun đũa, giun móc, giun lươn thuộc loại giun đường ruột và giun chỉ, giun xoắn thuộc loại xâm nhập mô.

- Loại thứ hai thuộc loại sán dẹt gồm những loại sán không có ruột, từ đầu sán mọc ra một dải các đoạn dẹt (các đốt sán) được phủ bởi một lớp da có khả năng hấp thụ. Loại này gồm sán dây lợn, bò, cá và ấu trùng sán dây nang (ấu trùng sán dây và nang sán).

Loại thứ ba là sán lá và sán dạng lá nguyên thuỷ gồm sán lá gan, sán lá phổi và sán mang sống trong máu.

### **1.2. Hàng rào của vật chủ đối với nhiễm khuẩn và vi sinh vật vượt qua các hàng rào này như thế nào**

Hàng rào đầu tiên và khó vượt qua nhất đối với nhiễm khuẩn là bề mặt nguyên vẹn của da và niêm mạc với những sản phẩm chế tiết của nó. Ví dụ các lysozym chế tiết bởi tuyến lệ phân giải các peptidoglycan của màng vi khuẩn và bảo vệ mắt khỏi bị nhiễm khuẩn. Dịch dạ dày có acid gây chết một số vi khuẩn, ví dụ những người bình thường tình nguyện uống phẩy khuẩn tả không bị nhiễm khuẩn trừ khi uống  $10^{11}$  vi khuẩn. Trái lại Shigella và Giardia tương đối dễ kháng với acid và uống dưới  $100$  vi khuẩn mỗi loài đã đủ gây nhiễm khuẩn. Nói chung ở những người bình thường nhiễm khuẩn da có xu hướng tăng ở những vị trí bị tổn thương như bị vết thương, bị cắt hoặc bị bỏng và có thể bị nhiễm khuẩn vì những vi khuẩn độc lực tương đối thấp thường trú ở da. Trái lại, nhiễm khuẩn truyền bởi các đường hô hấp, dạ dày - ruột và tiết niệu sinh dục thường do những vi khuẩn có độc lực cao đủ khả năng gây tổn thương hay vượt qua hàng rào niêm mạc bình thường.

#### **1.2.1. Đường hô hấp**

Những người dân thành thị hít khoảng  $10.000$  vi sinh vật mỗi ngày gồm virus, vi khuẩn và nấm, phần lớn các loại vi khuẩn có kích thước lớn được giữ lại ở lớp màng nhầy của đường hô hấp trên, những vi khuẩn này đi vào khí quản hoặc là bị phản xạ ho đẩy ra hoặc bị loại trừ ra ngoài bởi hoạt động của những vi nhung mao rồi bị nuốt vào dạ dày và bị chết ở đây. Chỉ những tiểu phần có đường kính  $5\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn vào được tới phế nang, ở đây chúng bị tấn công và bị tiêu diệt bởi các đại thực bào phế nang hoặc bởi các bạch cầu đa nhân trung tính bị lôi kéo đến bởi các cytokin. Hệ thống làm sạch bình thường này khá hiệu quả nhưng hoạt động của lớp vi nhung mao và chất nhầy có thể bị tổn thương do hút thuốc lá, do chế tiết chất nhầy trong bệnh xơ nang, do hít phải dịch dạ dày acid hoặc do chấn thương khi đặt nội khí quản. Nó cũng bị yếu đi bởi những virus, tạo điều kiện thuận lợi cho bụi nhiễm bởi vi khuẩn. Một số virus đường hô hấp (như virus cúm) có hemagglutinin tấn công vào các carbohydrate trên bề mặt biểu mô và vì vậy cần trở sự làm sạch của lớp nhầy vi nhung mao. Một số virus khác cũng có neuramidase phân giải chất nhầy của đường hô hấp và vì vậy cần trở sự chống xâm nhập của vi khuẩn. Một số tác

nhân nhiễm khuẩn đường hô hấp và sinh sản các độc tố làm té liệt các vi nhung mao của niêm mạc. Trái lại các trực khuẩn lao xâm nhập vào các phế nang bình thường vì nó dễ kháng được với các đại thực bào không được hoạt hoá.

### 1.1.2. Đường dạ dày ruột

Phần lớn các tác nhân gây nên bệnh đường dạ dày - ruột được truyền bởi thức ăn và nước uống bị nhiễm các nguồn bệnh từ phân. Sự lan truyền bệnh có thể giảm đi nhờ các biện pháp vệ sinh để phòng giun sán, làm sạch nước uống, rửa sạch tay trước khi ăn và nấu chín thức ăn. Ở nơi nào điều kiện vệ sinh yếu kém, bệnh ỉa chảy trở thành phổ biến. Sự dễ kháng bình thường chống lại các tác nhân gây bệnh được nêu dưới đây:

- Dịch vị acid
- Lớp nhầy có độ nhớt phủ bể mặt ruột.
- Các men của tụy làm tiêu hủy hoặc tác dụng của dịch mật
- Chế tiết kháng thể IgA.

Thêm vào đó các tác nhân gây bệnh phải giành giật dinh dưỡng với nhiều vi khuẩn sống ký sinh trong ruột. Sức đề kháng của vật chủ giảm đi khi độ acid của dạ dày thấp, do các kháng sinh làm mất cân bằng các chủng vi khuẩn bình thường sống trong ruột hoặc do tắc cơ giới. Phần lớn các virus có vỏ bọc bị giết bởi dịch tiêu hoá nhưng virus không có vỏ bọc có thể đề kháng với các dịch ruột (virus viêm gan A, rotavirus, reovirus). Rotavirus làm tổn thương trực tiếp các tế bào biểu mô ruột bị nhiễm khuẩn trong khi reovirus vượt qua tế bào của niêm mạc ruột mà không gây nên tổn thương tế bào tại chỗ nào có thể phát hiện được.

Các vi khuẩn gây bệnh đường ruột theo nhiều cơ chế:

- Khi sinh sản trong thức ăn bôi nhiễm, một số chủng tụ cầu giải phóng ra các độc tố ruột rất mạnh gây hội chứng ngộ độc thức ăn mà không có sinh sản vi khuẩn trong ruột.
- Phẩy khuẩn tả và E.coli sinh độc sinh sản trong lớp nhầy niêm mạc nằm trên biểu mô ruột sinh độc tố và làm cho biểu mô ruột tiết một lượng nước lớn gây ỉa chảy.
- Trái lại Shigella, Salmonella và Campylobacter xâm nhập và làm tổn thương niêm mạc và lớp đệm, vì vậy gây loét, viêm, chảy máu, biểu hiện lâm sàng là bệnh lỵ.
- Salmonella typhi vượt qua từ niêm mạc bị tổn thương qua màng Peyer và các hạch bạch huyết mạc treo ruột gây nhiễm khuẩn hệ thống.

Nhiễm nấm đường tiêu hoá xảy ra chủ yếu ở những người suy giảm miễn dịch. Nhiễm nấm Candida hay xảy ra ở biểu mô lát tầng nén hay gây tổn

thương ở miệng và viêm thực quản nhưng cũng có thể lan tràn xuống đoạn thấp của ống tiêu hoá hoặc gây nhiễm nấm hệ thống của nhiều cơ quan. Các kén của động vật đơn bào đường ruột là sự cần thiết cho sự lan truyền bệnh của chúng vì các kén để kháng với acid của dạ dày. Ở ruột, các kén chuyển thành thể tự dưỡng và dinh vào đường có trên biểu mô ruột qua các lectin bề mặt. Tuy nhiên cũng có sự thay đổi lớn theo loài; Giardia lamblia dinh vào riềm bàn chải của biểu mô trong khi cryptosporidia xâm nhập vào các tế bào biểu mô ruột, ở đó chúng tạo thành các giao tử và bào tử. Ký sinh trùng amip (*Entamoeba histolytica*) gây tiêu tế bào do tiếp xúc trực tiếp giống như lympho bào T gây độc tế bào bằng cách giải phóng ra một loại protein có khả năng giết tế bào. Do đó niêm mạc ruột bị loét và bị xâm nhập.

Các ký sinh trùng đường ruột theo quy luật chỉ gây bệnh khi có một số lượng lớn hoặc ở vị trí lạc chỗ như giun đũa gây tắc ruột hoặc xâm nhập đường mật và gây tổn thương. Giun móc gây thiếu máu thiếu sắt. Diphyllobothrium cạnh tranh và chiếm vitamin B12 của vật chủ gây bệnh giống thiếu máu ác tính. Một sốấu trùng giun sán vượt qua ruột nhanh chóng đi tới các cơ quan nội cung như giun xoắn tạo thành các kén trong cơ, ấu trùng echinococcus ở gan và phổi.

#### 1.2.3. Đường tiết niệu sinh dục

Mặc dù nước tiểu có thể tạo điều kiện cho sự phát triển của nhiều loài vi khuẩn, nước tiểu bình thường là vô khuẩn. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu là nguyên nhân gây viêm thận - bể thận mạn tính.

#### 1.2.4. Da

Da người bình thường có chứa nhiều vi khuẩn và nấm bao gồm cả một số loài cơ hội như tụ cầu thương bì (*staphylococcus epidermidis*) và nấm *candida albicans*. Chính các loài vi sinh vật rất đông đúc trên da này tự duy trì cân bằng về chuyên hoá và vì vậy ức chế sự phát triển của các loài vi sinh vật ký sinh đơn thuần hay một loài gây bệnh mới đến. Hơn nữa lớp keratin dày bên ngoài của da mang các sinh vật ký sinh cũng thường xuyên bong ra và đổi mới. Độ acid và lượng acid béo của da bình thường tạo điều kiện thuận lợi cho các vi khuẩn cộng sinh hơn là cho các vi khuẩn gây bệnh, tuy nhiên nóng và ẩm có thể làm yếu sức đề kháng với các nấm hương da và cơ hội. Hơn nữa khi da ẩm bị xước hoặc chấn thương như thường xảy ra trong khi giao hợp có thể bị xâm phạm bởi nhiều tác nhân gây bệnh hoa liễu như *Treponema pallidum* gây bệnh giang mai. Da bị bẩn và ẩm sẽ tạo điều kiện cho nhiễm khuẩn các lớp nông của da bởi các cầu khuẩn gram dương (như chốc do tụ cầu). Phần lớn các tác nhân gây bệnh khác xâm nhập da qua các tổn thương da như vết mổ, bỏng (tụ cầu và *pseudomonas*), các mụn loét do bị đè ép hay mụn loét do thiếu máu hoặc đái

đường của các chi. Khi da bị chọc kim, đặt ống thông, vi sinh vật có thể được đưa trực tiếp vào máu hay vào vị trí tại chỗ. Tiêm chích thuốc đường tĩnh mạch có thể là đường nhiễm khuẩn phổ biến cho viêm gan B và nhiễm HIV-1, cũng như là đường vào cho nấm và vi khuẩn có thể kí sinh trên van tim. Ở những bệnh nhân nấm viện được đặt ống thông cũng hay bị nhiễm khuẩn cơ hội do Staphylococcus epidermidis hoặc các loài nấm Candida. Nhiều tác nhân gây bệnh vượt qua da do côn trùng đốt. Các loại tác nhân gây bệnh này được xếp loại từ virus (sốt xuất huyết) qua rickettsia (sốt nổi mụn) và vi khuẩn (bệnh Lyme) đến nguyên sinh động vật (sốt rét, leishmania) và cả ký sinh trùng (giun chỉ). Động vật và người cắn có thể truyền vi sinh vật (virus dại). Ấu trùng giun sán (giun móc, schistosomia) có thể vượt qua da người không bị tổn thương một cách tích cực từ đất hoặc nước bằng cách đào hang và tiết các protease làm tiêu mổ.

### 1.3. Vi sinh vật gây nhiễm khuẩn như thế nào

Các tác nhân gây nhiễm khuẩn và tổn thương mô theo ba cách:

- Chúng có thể tiếp xúc và xâm nhập các tế bào vật chủ gây chết tế bào trực tiếp.

- Chúng có thể giải phóng nội độc tố hoặc ngoại độc tố gây chết tế bào từ xa, giải phóng các enzym phân giải các thành phần của mô, hoặc gây tổn thương các mạch máu và gây hoại tử thiếu máu.

- Chúng gây nên phản ứng của tế bào vật chủ, phản ứng này chống trực tiếp các tác nhân xâm phạm có thể gây nên các tổn thương mô kèm theo bao gồm mưng mủ, gây sẹo, phản ứng quá mẫn. Như vậy, phản ứng để kháng của vật chủ có tác dụng trái ngược, nó cần thiết để vượt qua nhiễm khuẩn nhưng đồng thời lại góp phần trực tiếp vào việc gây tổn thương mô.

Dưới đây là một số cơ chế đặc biệt virus và vi khuẩn gây tổn thương mô.

#### 1.3.1. Virus gây tổn thương tế bào vật chủ

Virus gây tổn thương tế bào của vật chủ bằng cách xâm nhập vào tế bào và nhân lên trong tế bào của vật chủ. Virus có trên bề mặt của chúng những protein virus đặc hiệu gắn trên protein thụ thể bề mặt đặc hiệu. Nhiều protein này có chức năng đã được biết. Ví dụ như HIV gắn với protein liên quan với kháng nguyên có trên bề mặt của lympho bào T hỗ trợ (CD4), virus Epstein Barr gắn với thụ thể trên đại thực bào (CD2), virus dại gắn với thụ thể acetylcholin trên nơron, rhinovirus gắn với protein dính ICAM-1 trên các tế bào niêm mạc. Hướng tính của virus (khuynh hướng gây nhiễm khuẩn của tế bào này mà không gây nhiễm ở tế bào khác) là do có hay không có các thụ thể tế bào của vật chủ cho phép virus gắn vào. Một nguyên nhân thứ hai của hướng tính virus là khả năng của virus chỉ nhân lên ở một số tế bào này mà không

nhân lên ở một số tế bào khác. Ví dụ như papovirus JC chỉ gây bệnh não chất tráng và chỉ giới hạn ở tế bào thần kinh đệm ít đuôi của hệ thống thần kinh trung ương vì rằng virus JC gây cảm ứng và sao chép DNA từ gien của virus được hoạt hoá ở các tế bào thần kinh đệm chứ không phải ở tế bào neuron hay nội mô.

Khi đã gắn vào tế bào, toàn bộ virion hay một phần có chứa bộ gen, chủ yếu là các polymerase xâm nhập vào bào tương tế bào bởi một trong ba đường:

- Chuyển chỗ của toàn bộ virus qua màng bào tương.
- Hợp nhất của vỏ virus với màng tế bào
- Xâm nhập tế bào qua thụ thể trung gian của virus và sáp nhập với màng của endosom.

Ở trong tế bào virus thoát khỏi màng, phân tách bộ gen của nó từ những thành phần cấu trúc và mất khả năng nhiễm khuẩn. Sau đó virus sử dụng các men sao chép, các men này khác nhau tuỳ theo họ virus. Ví dụ RNA polymerase được sử dụng bởi virus RNA chuỗi âm để tạo ra RNA chuỗi dương trong khi đó transcriptase đảo ngược được sử dụng bởi retrovirus để sinh ra DNA từ mẫu RNA và tích hợp DNA này và bộ gen của vật chủ. Virus cũng sử dụng men của vật chủ cho việc tổng hợp của virus, nó có thể có mặt trong một số mô biệt hoá mà không có ở các mô khác. Những bộ gen virus mới được tổng hợp và protein vỏ được kết hợp lại thành các virion thế hệ con cháu trong nhân hoặc trong bào tương và được giải phóng trực tiếp (virus không có vỏ) hoặc nẩy chồi qua màng bào tương.

Nhiễm virus có thể bị sảy (với vòng sao chép virus không hoàn thiện), tiềm tàng (như virus Herpes zoster) tồn tại ở dạng tiềm tàng trong các hạch lỵ và rồi thể hiện như bệnh zona đau dai dẳng (virion được tổng hợp liên tục) có hay không có tổn thương chức năng tế bào như virus viêm gan B. Virus giết tế bào vật chủ bằng một số đường:

- Virus ức chế sự tổng hợp DNA, RNA hoặc protein của tế bào vật chủ. Ví dụ như virus bại liệt bắt hoạt protein gắn mũ (cap binding protein), protein này là cần thiết cho việc tổng hợp protein hướng dẫn bởi mRNAs của tế bào vật chủ trong khi cho phép việc tổng hợp protein của mRNAs poliovirus gắn mũ.

- Protein virus gắn vào màng bào tương của tế bào vật chủ và gây tổn hại trực tiếp tính toàn vẹn của nó hoặc kích thích sự hợp nhất tế bào (HIV, virus sởi, virus Herpes)

- Virus nhân lên một cách có hiệu quả và huỷ tế bào của vật chủ (như huỷ tế bào gan do virus sốt vàng và các nơron do virus bại liệt). Nhiễm khuẩn virus chậm (như viêm toàn não xơ cứng bán cấp gây nên do virus sởi) nặng lên đến cực độ trong trường hợp bệnh tiến triển nặng dần sau một giai đoạn tiềm tàng

kéo dài. Các protein virus có trên tế bào vật chủ được nhận biết bởi hệ thống miễn dịch và các lympho bào của tế bào vật chủ nhiễm virus (ví dụ tế bào gan nhiễm virus HBV).

- Virus làm tổn thương những tế bào tham gia vào sự đề kháng của vật chủ chống vi khuẩn dẫn tới một nhiễm khuẩn thứ phát. Ví dụ tổn thương do virus đối với biểu mô hô hấp dẫn tới viêm phổi thứ phát do phế cầu khuẩn hay Hemophilus và HIV làm suy yếu các tế bào hỗ trợ CD4 dương tính. Những tế bào này bình thường ngăn chặn các nhiễm khuẩn cơ hội giết các tế bào khác của vật chủ.

- Hiện tượng giết của vi khuẩn với một loại tế bào gây nên sự chết của các tế bào khác phụ thuộc vào loại tế bào này như thoái hoá của tế bào cơ bị mất thần kinh do tấn công của virus bại liệt trên nơron vận động.

- Cuối cùng virus gây chuyển dạng tế bào như virus hướng lympho bào T ở người (HTLV-1, virus viêm gan B (HBV), virus gây u nhú ở người (HPV-human papilloma virus) hoặc virus Epstein Barr gây tăng sinh u.

### 1.3.2. Yếu tố dính vi khuẩn và độc tố

Sự phá huỷ của vi khuẩn đối với mô của vật chủ phụ thuộc vào khả năng của nó dính và xâm nhập vào các tế bào của vật chủ hoặc giải phóng độc tố vi khuẩn. Sự hiệp đồng của dính vi khuẩn và giải phóng độc tố quan trọng với độc tính vi khuẩn vì những gen mã hoá các protein dính và độc tố vi khuẩn thường được điều hoà lẫn nhau bởi những hiệu lệnh môi trường đặc hiệu. Ví dụ độc tính của E. Coli độc với ruột phụ thuộc vào sự xuất hiện đồng thời của protein dính cho phép vi khuẩn dính với tế bào biểu mô ruột, tổng hợp và giải phóng các độc tố không chịu nhiệt và chịu nhiệt bởi vi khuẩn. Các độc tố này kích thích tế bào ruột chế tiết các dịch đằng trướng.

Yếu tố dính vi khuẩn gắn vi khuẩn với tế bào của vật chủ giới hạn loại nhưng có giới hạn rộng về tế bào của vật chủ. Các tơ phủ bề mặt của các cầu khuẩn Gr(+) gồm các protein M và acid lipoteicholic. Các acid lipoteicholic ưa nước và gắn với bề mặt của tất cả các tế bào có nhân chuẩn (eukaryotic), mặc dù có ái lực cao hơn với các thụ thể đặc biệt trên tế bào máu và tế bào biểu mô miệng. Các lông (fimbriae hoặc pilei) trên bề mặt của các cầu khuẩn và trực khuẩn là những cấu trúc sợi không phải roi bao gồm những tiểu đơn vị. Các lông giới tính được sử dụng để trao đổi gen trên các plasmid hoặc các transposon từ vi khuẩn này sang vi khuẩn khác. Các lông khác làm trung gian cho sự dính vi khuẩn với tế bào của vật chủ. Các base của tiểu đơn vị này gắn các lông với thành vi khuẩn giống nhau ở nhiều loài vi khuẩn. Ở đâu các lông là những thành phần protein tối thiểu, nó quyết định vi khuẩn sẽ dính vào tế bào nào của vật chủ. Ở E.coli, các protein tối thiểu này khác nhau về tính kháng nguyên và liên quan với những nhiễm khuẩn đặc biệt (ví dụ protein typ I gắn

với mannose và gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu, protein typ P gắn với galactose và gây viêm thận bể thận và protein typ S gắn với acid sialic và gây viêm màng não. Một vi khuẩn có thể có nhiều loại lông cũng như các yếu tố dính không phải lông.

Trái với virus, chúng có thể gây nhiễm khuẩn nhiều loại tế bào vật chủ, các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn trong tế bào gây nhiễm khuẩn chủ yếu là tế bào biểu mô (Shigella và E. coli xâm nhập ruột), đại thực bào (vi khuẩn lao, vi khuẩn Hansen, Legionella pneumophila, và vi khuẩn Yersina) hoặc cả hai loại tế bào (Salmonella typhi). Nhiều vi khuẩn dính vào integrin, protein của màng bào tương này gắn với bô thể hoặc với các protein của chất mầm ngoài tế bào. Ví dụ Legionella, trực khuẩn lao và động vật đơn bào Leishmania gắn với CR3, thụ thể tế bào với bô thể C3bi. Một số vi khuẩn ký sinh trong tế bào không thể xâm nhập vào tế bào vật chủ một cách trực tiếp và xâm nhập theo đường vùi vào nội bào (endocytosis) của tế bào biểu mô và đại thực bào. Sau đó chúng có thể sử dụng hemolysin để vượt qua các hố thực bào xâm nhập vào bào tương. Khi đã ở trong bào tương, một số vi khuẩn (Shigella và E.Coli) ức chế việc tổng hợp protein của vật chủ. Trái lại các vi khuẩn khác như Salmonella, Mycobacteria và Yersina nhân lên trong thể thực bào - thể tiêu của đại thực bào trong khi Legionella và động vật đơn bào Toxoplasma ức chế sự acid hoá, hiện tượng xảy ra khi các hố thực bào hòa hợp với lysosom. Nhiều vi khuẩn có thể nhân lên trong đại thực bào mà không có phản ứng miễn dịch của vật chủ như phong ác tính, nhiễm M.avium ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), nhưng các đại thực bào hoạt hoá giết những vi khuẩn này và làm chậm hoặc làm giảm bệnh nhiễm khuẩn.

Nội độc tố vi khuẩn: nội độc tố vi khuẩn là lipopolysaccharit, là thành phần cấu trúc của vỏ ngoài tế bào của vi khuẩn gram âm. Các lipopolysaccharit là thành phần của acid béo dài (lipid A) nối với chuỗi lõi đường, cả hai đều có ở các vi khuẩn gram âm. Dính với lõi đường là các chuỗi carbohydrate khác nhau (kháng nguyên O) nó được sử dụng để định típ huyết thanh và định loại vi khuẩn. Tất cả các hoạt tính sinh học của lipopolysaccharit bao gồm gây sốt, hoạt hoá đại thực bào, kích thích phân bào của tế bào B đều có nguồn gốc từ lipid và các lõi đường và chịu tác dụng trung gian của các cytokin của vật chủ, bao gồm yếu tố hoại tử u (TNF) và interleukin-1 (IL-1).

Ngoại độc tố của vi khuẩn. Vi khuẩn chế tiết các enzym khác nhau (leukocidin, hemolysin, hyaluronidase, coagulase, fibrinolysin). Các enzym này tác động trên cơ chất riêng invitro nhưng vai trò của chúng trong bệnh ở người còn là giả thiết. Trái lại vai trò của các ngoại độc tố vi khuẩn đã được xác định rõ và cơ chế phân tử của phần lớn các hoạt động của chúng đã được biết rõ. Ví dụ người ta đã biết được cơ chế tác động của độc tố bạch hầu. Độc tố bao gồm các đoạn B, nó ở đuôi carboxyl của phân tử và cần thiết cho việc dính vi khuẩn

và tế bào vật chủ và đoạn A có đuôi là acid amin và liên kết với đoạn B bởi một cầu disulfit. Độc tố bạch hầu xâm nhập vào endosom acid của tế bào, ở đây nó hoà nhập với màng endosom và xâm nhập vào bào tương của tế bào, ở đây cầu nối disulfit của độc tố bị bẻ gãy giải phóng ra đoạn A có hoạt tính men, nó xúc tác sự chuyển của adenosin diphosphat ribose (ADPR) từ nicotinamid-adenin dinucleotid (NAD) thành EF-2, yếu tố sau này là yếu tố "kéo dài" của ribosom tham gia vào việc tổng hợp protein bị bất hoạt. Một phân tử ngoại độc tố bạch hầu có thể giết tế bào bằng riboxyl hoá trên 1 triệu phân tử EF-2 (elongation factor). Độc tố bạch hầu tạo nên một lớp tế bào chết trên bề mặt của họng, trên đó vi khuẩn bạch hầu mọc lên thành những vi khuẩn có tiềm năng. Sau đó sự lan tràn rộng của độc tố bạch hầu gây những rối loạn chức năng tim và thần kinh điển hình của bệnh bạch hầu.

Độc tố ruột chịu nhiệt kém của *V. cholerae* và *E. coli* cũng có cấu trúc A-B và những ADP-ribosyl transferase nhưng những enzym xúc tác sự chuyển từ NAD thành thành phần điều hoà phụ thuộc-guanyl-dinucleotid của adenylyl cyclase. Do đó sinh ra quá nhiều cyclic adenosin monophosphat (cAMP), nó gây cho các tế bào biểu mô ruột tiết dịch đẳng trương gây ỉa chảy nặng và mất nước và điện giải.

Một độc tố khác cũng được biết rõ là độc tố alpha của *Clostridium perfringens* yếm khí gram dương, một tác nhân gây hoại thư sinh hơi. Độc tố alpha là một lecithinase phá vỡ màng bào tương của hồng cầu, bạch cầu và tế bào nội mô gây tổn thương mô.

#### 1.4. Sự tránh khỏi miễn dịch của vi khuẩn

Phản ứng miễn dịch tế bào và thể dịch bảo vệ cơ thể khỏi bị nhiễm khuẩn. Trái lại vi sinh vật cũng có thể vượt qua hệ thống miễn dịch bằng nhiều cơ chế:

- Không tiếp xúc với phản ứng miễn dịch
- Đề kháng với tiêu hủy do trung gian bổ thể
- Thay đổi hoặc "cởi bỏ" các kháng nguyên
- Gây ức chế miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu

Dưới đây là một số ví dụ của hiện tượng này:

Vi khuẩn sống trong lòng ruột non (*Clostridium difficile* sinh độc tố) hoặc trong bàng quang (*Salmonella typhi*) không tiếp với phản ứng miễn dịch của vật chủ, kể cả IgA được niêm mạc tiết ra. Các virus được thả ra từ bề mặt của tế bào biểu mô (như Cytomegalovirus (CMV) ở nước tiểu hay sữa và virus bại liệt trong phân) hoặc các virus gây nhiễm khuẩn các biểu mô sừng hoá

(poxvirus gây bệnh u mềm lây) cũng không tiếp cận với hệ thống miễn dịch thể dịch của vật chủ. Một số vi sinh vật gây bệnh gây nhiễm khuẩn bằng cách xâm nhập nhanh vào tế bào của vật chủ trước khi phản ứng miễn dịch có hiệu lực (thoại trùng sét rét xâm nhập vào tế bào gan, giun xoắn và Trypanosoma xâm nhập vào tế bào cơ xương và cơ vân). Một số ký sinh trùng lớn hơn (ấu trùng sán giây) tạo thành các nang trong các mô của vật chủ, các nang được lợp bởi một vỏ xơ đặc bảo vệ chúng khỏi phản ứng miễn dịch của vật chủ.

Vỏ carbohydrate trên bề mặt của phần lớn các tác nhân gây bệnh gây viêm phổi hoặc viêm não (phế cầu, màng não cầu khuẩn, haemophilus) làm chúng có độc lực cao hơn bằng cách che chở các kháng nguyên và để phòng hiện tượng thực bào vi khuẩn bởi các bạch cầu đa nhân. Vi khuẩn Pseudomonas tiết độc tố bạch cầu (leukotoxin) giết bạch cầu đa nhân. Một số E.coli có kháng nguyên K ngăn cản hoạt hóa bổ thể theo đường tắt và sự huỷ các tế bào. Trái lại một số vi khuẩn gram dương có kháng nguyên O polysaccharid rất dài, nó gắn với kháng thể của vật chủ và hoạt hóa bổ thể ở xa vị trí của vi khuẩn, vì vậy cơ thể không tiêu huỷ được vi khuẩn. Các tụ cầu được bao bọc bởi các phân tử protein A gắn với đoạn Fc của kháng thể và vì vậy ức chế hiện tượng thực bào. Neisseria, haemophylus và liên cầu khuẩn tiết các protease phân huỷ các kháng thể.

Nhiễm virus gây trung hoà các kháng thể có khả năng ngăn cản dinh của virus, xâm nhập hoặc cởi áo. Tính miễn dịch đặc hiệu cao này là cơ sở của việc sử dụng vaccine chống virus nhưng nó không thể chống các virus có nhiều loại kháng nguyên (rhinovirus hoặc virus cúm). Phế cầu trùng có thể có hơn 80 đột biến toàn phần của vỏ polysaccharid, vì vậy trong những lần nhiễm khuẩn lặp lại vật chủ không thể nhận biết các loại kháng nguyên mới. Vi khuẩn lâu có protein lông (dính) bao gồm các vùng ổn định và vùng biến đổi mạnh. Vùng biến đổi mạnh cho phép vi khuẩn thay đổi tính kháng nguyên trong nhiễm khuẩn và dự phòng phản ứng miễn dịch. Tương tự như vậy, xoắn trùng Borrelia recurrentis gây sốt tái phát cũng như các dòng trypanosomes Châu Phi luôn thay đổi các kháng nguyên bề mặt chính để tránh khỏi phản ứng của vật chủ. Cercariae của Schistosoma mansoni cởi bỏ kháng nguyên của ký sinh trùng có thể nhận biết bởi kháng thể của vật chủ hoặc hoạt hóa bổ thể theo đường tắt trong vòng vài phút sau khi xâm nhập da. Cuối cùng các virus gây nhiễm virus lympho bào (HIV và EBV) làm tổn thương trực tiếp hệ thống miễn dịch của vật chủ và gây nhiễm khuẩn cơ hội (bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải - AIDS)

### 1.5 Hình ảnh phản ứng viêm với nhiễm khuẩn

Trái lại với sự khác nhau rất lớn về cấu trúc phân tử của các vi sinh vật gây bệnh, các hình thái phản ứng của mô vật chủ đối với các tác nhân gây bệnh chỉ có giới hạn. Ở mức hiển vi quang học, nhiều tác nhân gây bệnh gây nên cùng một kiểu phản ứng và ít có những hình ảnh là duy nhất và đặc trưng cho một tác nhân gây bệnh sẽ quyết định hình thái phản ứng viêm.

Vi sinh vật gây ra 5 hình thái chính của phản ứng mô dưới đây:

#### 1.5.1. Viêm mủ

Viêm mủ có đặc điểm là phản ứng huyết quản và xâm nhập bạch cầu tăng, chủ yếu là bạch cầu đa nhân. Các bạch cầu đa nhân bị lôi kéo đến các ổ nhiễm khuẩn là do sự giải phóng các chất hoá ứng động bởi các vi khuẩn sinh mủ sinh sản nhanh tại vùng viêm, chủ yếu là các cầu khuẩn gram dương ngoài tế bào và các trực trùng gram âm. Các chất hoá ứng động bao gồm các peptid do vi khuẩn chế tiết, các N-formyl methionin, dầu tận cùng acid amin, nó được nhận biết do các thụ thể đặc hiệu trên bạch cầu đa nhân trung tính. Mặt khác, vi khuẩn thu hút gián tiếp bạch cầu đa nhân trung tính do giải phóng các nội độc tố, nó kích thích đại thực bào chế tiết IL-1 (interleukin-1) hoặc yếu tố hoại tử u (TNF) hoặc tách bổ thể thành các peptid hoá ứng động. Tập trung nhiều bạch cầu đa nhân sẽ tạo thành mủ. Kích thước của những tổn thương xuất hiện thay đổi từ những vi áp xem kín đao nằm trong các cơ quan (trong trường hợp nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn) đến xâm nhập toàn bộ một thùy phổi (trong phế viêm do phế cầu). Tổn thương phá hủy đến mức nào phụ thuộc vào vị trí của tổn thương và loại vi khuẩn, ví dụ phế cầu bỏ qua không hủy hoại vách phế nang trong khi tụ cầu và các loài Klebsiella phá hủy các vách phế nang và tạo thành các áp xe. Viêm thanh quản do vi khuẩn khởi không để lại di chứng trong khi viêm khớp cấp do vi khuẩn có thể phá hủy khớp trong vài ba ngày.

#### 1.5.2. Viêm u hạt và bạch cầu đơn nhân

Xâm nhập mô kẽ lan toả chiếm ưu thế là bạch cầu đơn nhân xảy ra trong phản ứng với virus, vi khuẩn nội bào, xoán khuẩn, ký sinh trùng nội tế bào hay giun sán. Tế bào đơn nhân nào chiếm ưu thế trong viêm phụ thuộc vào phản ứng của vật chủ. Ví dụ phần lớn tương bào gặp trong các mụn nhiễm của giang mai nguyên phát. Phản ứng viêm chủ yếu là lympho bào gặp trong viêm gan B hoạt động, bệnh Lyme hoặc trong nhiễm khuẩn não do virus. Các lympho bào này phản ánh phản ứng miễn dịch trung gian tế bào chống lại tác nhân gây bệnh hoặc chống lại các tế bào bị nhiễm tác nhân gây bệnh.

Viêm u hạt xảy ra khi có tụ tập các đại thực bào bị tổn thương, đôi khi vây quanh các ổ hoại tử ở trung tâm hoặc các đại thực hợp nhất với nhau tạo thành các tế bào khổng lồ. Tổn thương đặc biệt này thường gây nên do các tác nhân nhiễm khuẩn phân chia tương đối chậm (vi khuẩn lao, Histoplasma) hoặc bởi các tác nhân gây bệnh tương đối lớn (trứng Schistosom) khi có mặt của trung gian miễn dịch tế bào T. Ở thái cực khác, đại thực bào có thể dính với vi khuẩn như xảy ra với nhiễm khuẩn M. avium ở bệnh nhân mắc bệnh suy giảm miễn dịch (AIDS) không còn phản ứng miễn dịch với tác nhân gây bệnh. Đối với vi khuẩn gây bệnh hùi M. leprae và nhiễm leishmania da, một số cá thể có phản

úng miễn dịch mạnh nên trong tổn thương có rất ít vi khuẩn, ít đại thực bào và nhiều lympho bào, trong khi những cá thể khác có phản ứng miễn dịch yếu có các tổn thương với nhiều vi sinh vật gây bệnh, nhiều đại thực bào ít lympho

#### 1.5.3. Viêm bệnh tế bào-tăng sinh tế bào

Viêm bệnh tế bào - tăng sinh tế bào (cytopathic-cytoproliferative inflammation) có đặc điểm là tổn thương do trung gian virus với những tế bào riêng lẻ của vật chủ khi không có phản ứng viêm của vật chủ. Một số virus nhân lên trong tế bào làm cho các đám virus có thể nhìn thấy được như những thè vùi (CMV hoặc adenovirus) hoặc làm cho các tế bào hợp nhất với nhau và tạo thành các tế bào khổng lồ (bệnh sởi, virus Herpes). Tổn thương tế bào thành ổ có thể làm cho các tế bào mất dinh và tạo thành các mụn nước. Virus cũng có thể làm cho các tế bào biểu mô sinh sản tạo thành những hình thái bất thường riêng lẻ hoặc hợp nhất (condilom mào gà gây nên do virus u nhú ở người hoặc sần lõm hình rốn của condilom mào gà gây nên do poxvirus). Cuối cùng virus có thể gây nên loạn sản và ung thư tế bào biểu mô và lympho bao.

#### 1.5.4. Viêm hoại tử

Clostridium perfringens và các vi sinh vật khác chế tiết các độc tố rất mạnh gây nên những tổn thương mô nặng và nhanh đến mức chết tế bào là hiện tượng nổi bật. Vì ít tế bào viêm xâm nhập, các tổn thương này giống hoại tử thiếu máu với mất tính nhuộm kiềm của nhân và chỉ còn giữ được đường ranh giới giữa các tế bào. Cũng tương tự như vậy, kí sinh trùng amip gây loét đại tràng và áp xe gan có đặc điểm là sự phá huỷ mô lan rộng và không có xâm nhập viêm rõ. Theo những cơ chế hoàn toàn khác, các virus có thể gây viêm hoại tử khi tổn thương tế bào của vật chủ đặc biệt lan rộng và trầm trọng như phá hủy hoàn toàn thùy trán của não do virus Herpes hay phá hủy gan do virus viêm gan B.

#### 1.5.5. Viêm mạn tính và sẹo hoá

Con đường chung của nhiều nhiễm khuẩn là viêm mạn tính, nó có thể dẫn đến khôi hoà hoàn toàn hoặc sẹo hoá lan rộng. Với một số vi sinh vật tương đối tro (tính kháng nguyên kém), phản ứng sẹo hoá quá mức gây rối loạn chức năng (ví dụ xơ gan do trứng sán máng, viêm màng tim thất do lao).

Những kiểu phản ứng mô nêu trên có ý nghĩa như những tiêu chuẩn chẩn đoán khi phân tích các hình ảnh vi thể của quá trình nhiễm khuẩn nhưng nó ít khi xuất hiện dưới một thể đơn thuần mà thường trùng lặp với nhau. Ví dụ tổn thương da của leishmania thường gồm hai vùng mô học riêng biệt: một vùng loét ở trung tâm chứa đầy bạch cầu đa nhân và vùng ngoại vi gồm một xâm nhập viêm hỗn hợp của lympho bào và bạch cầu đơn nhân, kí sinh trùng leishmania khu trú ở đây. Phổi của một bệnh nhân mắc bệnh suy giảm miễn

dịch có thể nhiễm CMV gây tiêu tế bào và Pneumocystis gây viêm kẽ. Trên đây là những nguyên lý chung trong bệnh sinh và bệnh học của bệnh nhiễm khuẩn thường gặp.

## 2. BỆNH HỌC CỦA MỘT SỐ BỆNH NHIỄM KHUẨN

### 2.1. Nhiễm virus

#### 2.1.1. Viêm ruột do virus và ỉa chảy

Ỉa chảy nhiễm khuẩn cấp nhẹ là bệnh phổ biến ở trẻ em, nguyên nhân phổ biến là do virus đường ruột gồm rotavirus, virus dạng Norwalk, coronavirus, adenovirus và astrovirus. Ở trẻ em ỉa chảy nhiễm khuẩn có thể gây nên mất nước nặng và nhiễm acid do chuyển hóa và có thể gây nên tử vong.

Rotavirus là loại virus có vỏ với bộ gen RNA xoắn kép từng đoạn là nguyên nhân chính của ỉa chảy ở trẻ em. Giống các loại virus đường ruột khác, rotavirus lan tràn theo đường phân và nhiễm bệnh theo đường miệng. Rotavirus xâm nhập và phá huỷ các tế bào biểu mô thuần thực của phân đỉnh và phân giữa nhung mao. Ỉa chảy do virus gây nên do giảm hấp thu natri và nước trong lòng ruột, khác với ỉa chảy do nhiễm khuẩn là do tác động trung gian của độc tố gây nên do tăng xuất tiết của tế bào biểu mô của vật chủ. Do miễn dịch "chế tiết" với kháng nguyên bề mặt của virus phát triển, trẻ em lớn tuổi và người lớn đề kháng với nhiễm khuẩn. Các kháng thể kháng Rotavirus có trong sữa mẹ, vì vậy nhiễm Rotavirus rất phổ biến vào thời kỳ cai sữa. Mặc dù Rotavirus lần đầu tiên được chẩn đoán bằng kính hiển vi điện tử, hiện nay virus này được xác định bằng phương pháp miễn dịch hấp phụ gán men (ELISA).

Virus dạng Norwalk là loại virus icosahedral có chứa bộ gen RNA chuỗi đơn gây viêm dạ dày ruột thành dịch có ỉa chảy, buồn nôn và nôn ở trẻ em. Virus Corona là loại virus có vỏ đa dạng có các nhánh hình chuỳ lớn. Virus Corona gây ỉa chảy, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và thường gây thành dịch địa phương hơn là thành dịch. Adenovirus đường ruột (khác với adenovirus gây bệnh đường hô hấp do không có khả năng mọc dễ dàng trên môi trường nuôi cấy) và là nguyên nhân ỉa chảy đứng hàng thứ hai ở trẻ em.

Hình thái học:

Mặc dù các virus đường ruột rất khác nhau về di truyền và hình thái, nhưng tổn thương do các loại virus này gây nên ở đường ruột không khác nhau. Những tế bào biểu mô của các nhung mao bị thấp xuống và bị phá huỷ. Những tế bào này có chứa các virus có thể nhìn thấy được dưới kính hiển vi điện tử hoặc nhuộm miễn dịch huỳnh quang.

### **2.1.2. Nhiễm virus Herpes**

Virus Herpes là loại virus có vỏ, có bộ gen DNA chuỗi kép mã hoá khoảng 70 protein. 8 loại virus Herpes thuộc 3 nhóm đã được phân loại từ người: virus nhóm alpha hướng thần kinh gồm HSV-1 và HSV-2 và virus gây thuỷ đậu. Virus nhóm beta hướng lympho gồm CMV, virus Herpes 6 ở người và virus Herpes 7 ở người (không gây bệnh đặc hiệu) và virus nhóm gamma, virus Epstein Barr (EBV). Trong chương này chúng tôi chỉ trình bày các tổn thương gây nên do HSV-1 và HSV-2. Trong tổn thương do HSV-1 và HSV-2 giống nhau về mặt di truyền và gây nên nhiễm khuẩn tiên phát và tái phát. Cả hai loại virus này nhân lên trong da và niêm mạc ở vị trí xâm nhập của virus (mồm họng hoặc đường sinh dục), ở đó chúng gây những tổn thương bọng nước của thượng bì và gây nên nhiễm khuẩn các nơron chi phối các vị trí này. Trong nhân của các tế bào biểu mô của vật chủ, HSV, các protein mã hoá HSV tạo thành một vùng sao chép ở đó DNA của virus được hình thành và các protein capsid gắn vào, các vỏ virus gắn vào nucleocapsid trong bào tương.

## **- 2.2. Nhiễm vi khuẩn**

### **2.2.1. Nhiễm tụ cầu khuẩn**

Tụ cầu vàng là loại cầu khuẩn gram dương sinh mủ có xu hướng tạo thành các đám dạng chùm nho, gây nhiều loại tổn thương da (nhọt, chốc) và cũng gây nên viêm thanh quản, viêm phổi, viêm nội tâm mạc, ngộ độc thức ăn, hội chứng choáng nhiễm độc. Tụ cầu vàng còn là nguyên nhân quan trọng nhất của nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân bỏng nặng hoặc nhiễm khuẩn các vết thương ngoại khoa. Viêm thượng bì do tụ cầu là nhóm bệnh có liên quan đến tụ cầu khuẩn vàng. Những bệnh nhân được đặt ống thông hoặc thay van tim nhân tạo và những người tiêm chích ma tuý cũng dễ bị nhiễm bệnh. Phần lớn các tụ cầu không có vỏ và vì vậy các cầu khuẩn này được định loại theo khả năng bị nhiễm khuẩn bởi thể thực khuẩn.Thêm vào đó tụ cầu khuẩn còn được phân biệt bởi số lượng lớn các Plasmid, mã hoá các men tham gia vào để kháng cao với kháng sinh và các yếu tố gây độc khác.

Tụ cầu khuẩn vàng và các tụ cầu khuẩn độc khác có nhiều yếu tố độc bao gồm các protein bề mặt tham gia vào quá trình dính với các tế bào vật chủ, chế tiết các men phân hủy protein của vật chủ và chế tiết độc tố làm tổn thương các tế bào của vật chủ:

- Tụ cầu vàng có trên bề mặt của nó các thụ thể với tiền tơ huyết, fibronectin, vitronectin và sử dụng các phân tử này gắn với các tế bào nội mô của vật chủ.

- Tụ cầu vàng có thụ thể laminin giống như các tế bào u di căn và cho phép vi khuẩn gắn với protein của chất mầm ngoài tế bào và gây tổn thương mô của vật chủ.

- Tụ cầu gây nhiễm khuẩn các van giáp và các ống thông có các vỏ polysacarid ngoại lai cho phép chúng đính vào các vật liệu nhân tạo và dễ kháng với hiện tượng thực bào của các tế bào vật chủ.

- Men lipase của tụ cầu vàng phân huỷ các lipid trên bề mặt da và sự xuất hiện các men này có liên quan đến khả năng của vi khuẩn gây áp xe da.

- Tụ cầu vàng sản sinh nhiều độc tố tan huyết bao gồm cả độc tố alpha là một protein "tạo lỗ" (pore-forming protein), nó xen vào giữa màng bào tương của tế bào vật chủ; và độc tố beta, một sphingomyelinase và độc tố delta, đó là một peptid dạng "tẩy rửa" (detergent-like)

- Các độc tố ruột của tụ cầu vàng kết hợp với nhiễm độc thức ăn và hình như tác động bằng cách kích thích các thụ thể gây nôn của các cơ quan trong ổ bụng và vì vậy gây nôn và ỉa chảy. Hơn nữa độc tố ruột của tụ cầu vàng là những siêu kháng nguyên. Chúng gắn với các phân tử loại II của phức hợp tương hợp mô tối đa (MHC) của đại thực bào ở vị trí không có nếp gấp màng tế bào hay biến đổi và rồi gắn với vị trí của chuỗi beta thụ thể của tế bào T hơn là với bề mặt dễ biến đổi của chúng. Nó nhận biết các kháng nguyên đã được thừa nhận là gắn với các phức hợp thích ứng mô tối đa của đại thực bào. Điều này dẫn đến kích thích hàng loạt các tế bào T của vật chủ và giải phóng các cytokin, nó làm trung gian điều hoà hậu quả của hệ thống độc tố ruột của tụ cầu vàng.

- Các độc tố bong vẩy của tụ cầu vàng kết hợp với hội chứng bong vẩy da do tụ cầu trong đó các tế bào của lớp hạt của thượng bì bong khỏi lớp khác và tạo thành các mụn phồng da.

- Độc tố của hội chứng choáng nhiễm độc (toxic shock syndrome toxin) được tiết ra do tụ cầu vàng tụ tập ở âm đạo phụ nữ dùng tampon và gây choáng theo cơ chế tương tự như cơ chế của độc tố ruột của tụ cầu vàng, chúng giống nhau về cấu trúc.

#### Hình thái học:

Nếu tổn thương khu trú ở da, phổi, xương hoặc van tim, tụ cầu vàng gây viêm sinh mủ và có tính phá huỷ tại chỗ. Trừ trường hợp chốc là một nhiễm tụ cầu hay liên cầu giới hạn ở thượng bì nông, nhiễm khuẩn da do tụ cầu thường tập trung xung quanh nang lông.

Nợt là một viêm mưng mủ tại chỗ của da và mô dưới da hoặc là một ổ hoặc nhiều ổ, hoặc tái phát sau những đợt kế tiếp. Nợt hay gặp nhất ở vùng cổ tóc, ẩm ướt như mặt, háng, nách và vùng dưới vú. Bắt đầu từ một nang lông duy nhất, một mụn nhọt phát triển thành một áp xe sâu và rộng và thường tạo thành một dấu mủ với lớp da phủ trên mỏng dần và vỡ. Bệnh nhọt độc (hậu bối) thường kết hợp với một nung mủ sâu hơn và thường lan tràn xuống lớp cân sâu dưới da và rồi đào đường hầm nông để "phun" lên nhiều xoang mủ của vùng da

xung quanh. Bệnh nhọt độc thường xuất hiện điển hình ở vùng da lưng và phía sau cổ, ở đó bể mặt cản tạo điều kiện cho sự lan tràn của nhiễm khuẩn.

Sự hình thành các áp xe dai dẳng của vùng tuyến mồ hôi, thông thường nhất ở vùng nách được gọi là viêm tuyến mồ hôi mưng mủ. Nhiễm khuẩn của chân móng (viêm quanh móng) ở phía mặt gan tay, đầu ngón tay thường rất đau. Nó có thể đến sau một chấn thương hoặc bị mảnh đầm vùi vào và nếu đủ sâu sẽ phá huỷ xương và đốt ngón tay cuối cùng hoặc làm bong móng tay.

Hội chứng da bong vẩy do tụ cầu còn được gọi là bệnh Richter là một viêm da bong vẩy do độc tố thường xảy ra ở trẻ em bị nhiễm tụ cầu ở vòm họng hay da. Hội chứng da bong vẩy do tụ cầu có nỗi ban đỏ giống bóng nắng lan tràn khắp cơ thể và tạo thành các bọng nước dễ vỡ. Việc tách nội biểu mô trong hội chứng da bong vẩy do tụ cầu xảy ra trong lớp hạt khác với hoại tử thương bì nhiễm độc hoặc bệnh Lyme, thường thứ phát sau quá mẫn thuốc và gây tách ở vùng nối giữa thương bì và trung bì.

### 2.2.2. Nhiễm liên cầu khuẩn

Liên cầu là cầu khuẩn Gr(+) yếm khí, chúng mọc thành đôi hay thành chuỗi, hay gây nên nhiều bệnh nhiễm khuẩn ở da, họng, miệng, van tim, phổi và cũng gây các hội chứng sau nhiễm liên cầu bao gồm sốt thấp, viêm cầu thận miễn dịch và ban đỏ nút. Phần lớn liên cầu khuẩn thuộc loại tan huyết beta và được xếp loại theo kháng nguyên bề mặt (Lancefield) và gồm các liên cầu khuẩn sinh mủ (nhóm A) gây nên viêm thanh quản, sốt tinh hồng nhiệt (scarlatine), viêm quặng (erisipela), chốc, sốt thấp và viêm cầu thận.

Liên cầu agalactina (nhóm B) gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Các khuẩn ruột (Enterococcus faecalis) (nhóm D) gây viêm nội tâm mạc và nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Liên cầu Viridans là loại tan huyết alpha có màu xanh trên nền thạch máu bao gồm một nhóm các biến thể không định loại được và gây viêm nội tâm mạc.

Liên cầu khuẩn viêm phổi (Streptococcus pneumoniae) (phế cầu) được định loại bởi kháng nguyên vỏ là nguyên nhân phổ biến của viêm phổi và viêm màng não ở người lớn.

Cuối cùng liên cầu khuẩn mutans (Streptococcus mutans) là nguyên nhân phổ biến của sâu răng.

Cũng như trường hợp với các tác nhân gây bệnh là vi khuẩn khác, các gen gắn với nhiều độc tố của liên cầu được cùng điều hòa trong việc đáp ứng với các kích thích của môi trường. Các gen này bao gồm các protein M, protein bề mặt giống hình gà ngăn cản vi khuẩn khỏi bị thực bào; một kháng nguyên bề mặt

gắn với thụ thể của các globulin vật chủ và một số peptidase của thành phần C5a phân giải các peptid hoá ứng động. Liên cầu khuẩn có các phân tử bề mặt là các acid lipoteichoic gắn với protein laminin của chất mầm ngoài tế bào của vật chủ và phế cầu khuẩn có vỏ polysaccharid ngăn cản thực bào. Liên cầu khuẩn chế tiết các ngoại độc tố mủ (phage-encoded pyrogenic exotoxin) gây sốt và mẩn đỏ trong sốt tinh hồng nhiệt. Liên cầu khuẩn mutans gây sâu răng do chuyển hoá sacarose tạo thành acid lactic (gây mất muối khoáng của men răng) và do chế tiết các glycan trọng lượng phân tử cao tạo điều kiện cho sự tụ tập vi khuẩn và tạo thành cao răng. Liên cầu khuẩn chế tiết các men khác có thể gây độc gồm hemolysin, neuramidase, protease, chúng tách globulin miễn dịch và streptokinase phân tách thrombin. Bệnh tự miễn dịch do liên cầu khuẩn của tim (sốt thấp) có thể do các kháng thể chống protein M của liên cầu, nó có phản ứng chéo với myosin.

#### Hình thái học:

Nhiễm liên cầu khuẩn đặc trưng bởi xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính mô kẽ lan toả với sự phá huỷ tối thiểu các mô của vật chủ. Tổn thương da gây nên do liên cầu khuẩn (nhẹ, nhợt độc và chốc) giống tổn thương do tụ cầu khuẩn mặc dù ít có khuynh hướng tạo thành các áp xe kín đáo.

Viêm quang phổ biến nhất ở những người trung niên ở những vùng khí hậu ẩm áp và gây nên do ngoại độc tố, chủ yếu của các liên cầu khuẩn nhóm A và đôi khi do nhóm C. Bệnh có đặc điểm là lan tràn nhanh, gây ban đỏ xung phồng da, có thể bắt đầu ở mặt, ít phổ biến hơn ở thân mình hay ở chi. Ban đỏ rõ, có giới hạn, bờ ngoằn ngoèo và có thể tạo thành hình cánh bướm ở mặt.

Về mô học có phản ứng viêm kẽ lan toả cấp gồm phù và xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính ở thượng bì và trung bì, lan tràn xuống mô dưới da. Xâm nhập bạch cầu thường nặng hơn quanh các huyết quản và các phân phụ của da. Các vi áp xe có thể hình thành với những hoạt tử mô thường ở mức tối thiểu.

Viêm thanh quản do liên cầu là tiên đề quan trọng nhất của viêm cầu thận sau nhiễm liên cầu, có đặc điểm là sưng phù nắp thanh quản và có các áp xe thành chấm nhỏ của các hốc amidan, đôi khi kèm theo có hạch cổ. Với sự lan tràn của nhiễm khuẩn thanh quản, có thể lan tràn theo đường không khí, đặc biệt có thể hình thành các áp xe sau thanh quản và xung quanh amidan.

Về vi thể các tổn thương này có biểu hiện giãn mạch, phù lan rộng và xâm nhập lan tỏa của bạch cầu đa nhân trung tính, thường kết hợp với cả thực bào đơn nhân.

Phế cầu là nguyên nhân quan trọng của viêm phổi thuỳ.

Sốt tinh hồng nhiệt thường kết hợp với viêm amidan và viêm thanh quản

do liên cầu khuẩn nhóm A và gặp phổ biến nhất giữa 3 tuổi và 15 tuổi. Bệnh có biểu hiện là một ban đỏ có chấm xuất huyết, thường rõ ở thân mình và ở mặt trong tay hay chân. Mặt cũng bị tổn thương, thường là những vùng nhỏ quanh miệng chỉ bị tổn thương nhẹ tạo nên những vùng nhạt màu có giới hạn.

Vết vi thể thường là một viêm cấp điển hình có phù và xâm nhập bạch cầu da nhân trung tính trong vùng mô bị tổn thương (mồm, họng, da, hạch bạch huyết). Tổn thương viêm của thương bì thường kèm theo hoà sưng của da dẫn đến hiện tượng bong vẩy trong thời kỳ hạ nhiệt.

### 2.2.3. Bệnh tả

Vi khuẩn tả (*Vibrio cholerae*) có hình dấu phẩy, gram âm đã gây nên nhiều vụ dịch lớn kéo dài của bệnh ỉa chảy, vụ dịch dài nhất là từ năm 1961 đến 1971. Nhiều vụ dịch toàn phát này bắt đầu ở vùng Ganges Valey Ấn Độ và Bangladesh ở đó không bao giờ không có bệnh tả và lan đi các nước khác. Các vụ dịch tả nhỏ đã xuất hiện ở Peru và ở các nước thuộc châu Mỹ La Tinh. Bệnh tả gây ỉa chảy trầm trọng là do nội độc tố xuất tiết bởi vi khuẩn tả thuộc típ huyết thanh 01 (01-serotype *V.cholerae*). Ngoài ra các *V.cholerae* không phải típ huyết thanh 01 gây bệnh ỉa chảy liên quan với ăn các loài giáp xác (tôm, cua, xò...) nhiễm khuẩn ở vùng vịnh Mexico và các nơi khác.

Vi khuẩn tả không bao giờ xâm nhập vào biểu mô ruột, chỉ có trong lòng ruột và chế tiết các nội độc tố ruột. Vì vậy một số trong 17 gen liên quan với nội độc tố là những gen cần thiết cho sự định cư và tiết độc tố. Các protein của các roi tham gia vào sự vận động và dinh là cần thiết cho việc định cư vi khuẩn có hiệu quả. Hemagglutinin của *V.cholerae* là một metalloprotease quan trọng cho sự bong của *V. cholerae* khỏi tế bào biểu mô.

Ỉa chảy xuất tiết gây nên do giải phóng một độc tố ruột được gọi là độc tố tả giống độc tố ruột của *E.coli*. Nó gồm 5 peptid B dính và peptid A giáng hoá. Peptid B gắn với carbonhydrat trên gangliosid GM1 có trên bề mặt tế bào biểu mô. Trong tế bào, các cầu nối disulfit gắn hai đoạn peptid A(A1 và A2) bị bẻ gãy và peptid A giáng hoá tương tác với protein G 20kD của cytosol được gọi là yếu tố rybosyl hoá ADP (ARFs).

## 2.3. Nhiễm nấm

### 2.3.1. Nhiễm nấm candida

Các loại nấm candida là một phần của các khuẩn thể bình thường của da, mồm, đường tiêu hoá và là nguyên nhân phổ biến của nhiễm nấm ở người (loài phổ biến nhất là *Candida albicans*). Những nhiễm nấm này thay đổi từ những tổn thương nồng ở những người khoẻ mạnh đến những nhiễm nấm rải rác ở những bệnh nhân giảm bạch cầu. *Candida* phát triển như những dạng men

ruou, xếp thành chuỗi theo hàng dọc của những thể dài không có chồi (hyphae) và những Hyphae thực sự có vách. Tất cả có thể hỗn hợp với nhau trong cùng một mô và tất cả đều nhuộm Gram, PAS hoặc bạc methenamin. Candida phát triển tốt nhất trên các bề mặt ẩm và vì vậy thường gây viêm âm đạo (đặc biệt là trong thời kỳ có mang), ban... hoặc tưa miệng. Những bệnh nhân đái đường và bong cũng đặc biệt nhạy cảm với nhiễm nấm Candida nồng. Nhiễm nấm Candida niêm mạc mạn tính xảy ra ở những người mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), ở những người có khuyết tật miễn dịch qua trung gian tế bào T do di truyền hoặc do sử dụng thuốc và ở những người thiếu hụt nhiều loại nội tiết tố (thiếu nang tuyến cận giáp, thiếu nang thượng thận, thiếu nang tuyến giáp). Nhiễm nấm Candida lan tràn nặng thường kết hợp với giảm bạch cầu thứ phát sau bệnh u hạt mạn tính, bệnh bạch cầu, điều trị chống ung thư hoặc suy giảm miễn dịch sau ghép. Nấm Candida được đưa trực tiếp vào đường máu bằng đường tĩnh mạch, ống thông, thẩm phân phúc mạc, phẫu thuật tim hoặc tiêm ma tuý đường tĩnh mạch. Mặc dù diễn biến của nhiễm nấm Candida máu thường kém trầm trọng hơn nhiễm khuẩn huyết, nhiễm nấm Candida lan tỏa thường gây choáng và đông máu nội mạch rải rác.

Candida có nhiều phân tử dinh dưỡng trên bề mặt tạo điều kiện cho nấm có thể dinh vào mô của vật chủ gồm: thụ thể cùng loại với Integrin CR3 của người, nó gắn với RGD trên C3b, fibrinogen, fibronectin và laminin; với các phân tử dạng lectin trên các tế bào biểu mô. Các yếu tố gắn độc tố khác bao gồm aspartylproteinase được chế tiết, nó có thể tham gia vào việc xâm nhập mô bằng việc phân hủy các protein của chất mầm ngoài tế bào và chế tiết adenosin, phong toả việc sản xuất và làm mất hạt các gốc oxy của bạch cầu đa nhân trung tính.

#### Hình thái học

Nhiễm nấm Candida của khoang miệng (tưa) và của âm đạo gây nên những mảng trắng, nồng hoặc những mảng dày rất dễ bị bong ra để lại một bề mặt nám dưới bị kích thích có màu đỏ giống như đặt ống thông mũi dày có thể dẫn đến những tổn thương tương tự ở thực quản. Candida cũng gây những tổn thương dạng eczema ở da trên những vùng ẩm của da (nghĩa là giữa các ngón tay và chân, nếp bẹn, vùng dưới vú và vùng hậu môn trực tràng). Về vi thể các tổn thương có dạng viêm cấp và mạn tính với các áp xe vi thể, nhưng trong trạng thái mạn tính các phản ứng u hạt có thể phát triển. Đôi khi các phản ứng trung bì quá mẫn có thể phát triển ở những vị trí xa ổ nhiễm.

Nhiễm nấm Candida xâm nhập nặng kết hợp với suy giảm miễn dịch hoặc với thiếu phản ứng thực bào gây tổn thương thận ở 90% trường hợp, gây nhiều vi áp xe ở cả vùng vỏ và vùng tuy.

Về vi thể các thể sợi hay giả sợi của nấm chiếm phần trung tâm của tổn thương với vùng xung quanh bị hoại tử và xâm nhập bạch cầu đa nhân. Một số sợi nấm được tìm thấy trong các quai mao mạch cầu thận. Viêm nội tâm mạc phải do nấm Candida cấy trực tiếp nấm vào dòng máu, phần lớn xảy ra do tiêm chích ma tuý tạo thành những ổ sùi lớn, dễ mủn nát thường bị đứt rời ra tạo thành các vật nghẽn mạch.

Ở phổi những tổn thương thường lan rộng và đa hình thái.

### 2.3.2. *Nhiễm nấm mucor*

Nhiễm nấm Mucor là một nhiễm nấm cơ hội của những người giảm bạch cầu và đái tháo đường nhiễm acid thể keto gây nên các nấm gồm Mucor, Absidia, Rhisopus và Cunninghamella, chúng được gọi là Phycomycetes. Những nấm này được phân bố rộng trong tự nhiên và vô hại với những người có miễn dịch mạnh, gây nhiễm trùng những bệnh nhân suy giảm miễn dịch tuy ít phổ biến hơn so với Candida và Aspergillus.

Ba vị trí xâm nhập tiên phát của Mucor là xoang mũi, phổi và đường tiêu hoá tuỳ thuộc vào các loại bào tử (spores) (có nhiều trong bụi và không khí) được hít vào hay được nuốt vào. Ở bệnh nhân đái đường nấm có thể lan tràn từ xoang mũi tới nhĩn cầu, não và phát triển thành thể nhiễm nấm Mucor mũi não. Nấm Mucor gây hoại tử mô tại chỗ: xâm nhập thành động mạch, xuyên qua các mô quanh hốc mắt và xương sọ. Sau đó là viêm não màng não, đôi khi bị biến chứng bởi nhồi máu não khi nấm xâm nhập vào động mạch gây huyết khối. Phycomycetes là loại nấm không có vách ngăn, bề rộng không đều (từ 6 - 50µm) thường mọc các nhánh thành các góc tù. Các sợi nấm được phát hiện dễ dàng qua những phương pháp nhuộm hematoxylin - oesin hay các phương pháp nhuộm nấm đặc biệt.

Xâm nhập phổi: nhiễm nấm Mucor phổi có thể thứ phát sau bệnh nấm mũi - não hay có thể tiên phát ở những bệnh nhân mắc các u tạo máu. Tổn thương phổi kết hợp các vùng phế viêm chảy máu với các huyết khối mạch máu và các ổ nhồi máu ở xa.

## **PHẦN II**

# **GIẢI PHẪU BỆNH BỘ PHẬN**

# BỆNH CỦA BỘ TUẦN HOÀN

## BỆNH TIM

### 1. BỆNH TIM BẨM SINH

#### 1.1. Đại cương về các bệnh tim bẩm sinh

Bệnh tim bẩm sinh là một danh từ chung để chỉ những bất thường ở tim và các mạch máu lớn xuất hiện từ lúc mới đẻ. Phần lớn những bệnh này phát sinh do sai sót trong tạo phôi ở thời gian từ tuần lẽ thứ 3 đến thứ 8 khi các cấu trúc quan trọng của tim mạch phát triển. Mặc dù một số bất thường nặng có thể không phù hợp với sự sống của phôi trong tử cung, phần lớn các tổn thương này gặp ở trẻ mới đẻ sống. Một số có thể biểu hiện bệnh sớm thường kèm theo rối loạn tuần hoàn sau đẻ. Một số tổn thương khác không nhất thiết phải có biểu hiện rõ ràng cho đến khi trưởng thành (như còn ống động mạch hoặc khuyết vách ngăn liên nhĩ). Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện trong việc chẩn đoán và điều trị các khuyết tật tim bẩm sinh cho phép kéo dài thời gian sống cho nhiều trẻ em. Nhiều thể bệnh hiện nay đã có thể được chữa bằng phẫu thuật có kết quả tốt.

Tỉ lệ mắc bệnh:

Bệnh tim bẩm sinh là thể bệnh phổ biến nhất của bệnh tim ở trẻ em. Mặc dù tình hình mắc bệnh có thay đổi, một tỷ lệ mắc bệnh được thừa nhận là từ 6 đến 8 cho 1000 trẻ mới đẻ sống. Tỉ lệ mắc bệnh còn cao hơn ở trẻ đẻ non và trẻ đẻ chét.

Bệnh nguyên:

Nguyên nhân của bệnh tim bẩm sinh không được biết rõ trong khoảng 90% trường hợp. Nhiều yếu tố môi trường và di truyền có thể nghi ngờ là nguyên nhân của bệnh bao gồm khuyết tật nhiễm sắc thể, virus, hóa chất và bức xạ. Tỉ lệ bệnh tim bẩm sinh tăng từ 2 đến 10 lần ở anh chị em ruột của trẻ em có bố mẹ bị bệnh đã chỉ rõ ảnh hưởng của di truyền và có một thiên lệch về giới với nam trong một số khuyết tật đặc hiệu. Đáng chú ý là một số trẻ sinh đôi

một trứng, mặc dù có gen giống nhau, chỉ có 10% có trùng hợp về khuyết vách ngăn liên thất cho thấy rõ ràng có nhiều yếu tố không phải di truyền ảnh hưởng đến việc phát sinh bệnh. Tuy nhiên những bất thường về nhiễm sắc thể được phân lập trong khoảng 5% trường hợp, đặc biệt là +14q-, thể ba nhiễm sắc thể 21, 18, 13, 22 và 9 (thể khám) và hội chứng Turner (XO).

Dưới 1% các trường hợp có thể xác định chắc chắn do ảnh hưởng của môi trường.Ảnh hưởng từ bên ngoài được xác định chắc chắn nhất là nhiễm khuẩn rubéon ở mẹ trong ba tháng đầu của thời kỳ có mang. Cùng với đục nhân mắt, điếc, não nhỏ, bệnh rubéon ở mẹ có thể gây nên còn ống động mạch, hẹp động mạch và van động mạch phổi hoặc kết hợp cả hai, hẹp động mạch chủ, từ chứng Fallot và thông liên thất, hoặc đơn thuần hoặc kết hợp với nhau. Một loạt các ảnh hưởng sinh di tật khác đã được xác định ở động vật như thiếu oxy, tia xạ, thuốc các loại. Ở người cũng có một số bằng chứng chính như dùng thuốc thalidomid, uống rượu và ít chắc chắn hơn là hút thuốc.

Vì vậy nguyên nhân của bệnh tim bẩm sinh trong nhiều trường hợp là do nhiều yếu tố trong đó quan trọng là yếu tố di truyền. Vì tác động của môi trường gây nên những tổn hại trong một thời kỳ dễ bị ảnh hưởng đặc hiệu của tạo phôi và vì phần lớn các bất thường về tim mạch có nguồn gốc di truyền thường kết hợp với các hội chứng liên quan đến nhiều hệ thống đã được xác định, bố mẹ của một trẻ có những tiền tố này có thể được bảo đảm nguy cơ dị tật của những trẻ em sau tháp (có lẽ dưới 5%). Khi có từ 2 thành viên trong gia đình bị, nguy cơ tăng lên rõ rệt.

#### Hậu quả về lâm sàng:

Những bất thường về cấu trúc khác nhau ở tim với những dị tật bẩm sinh được chia làm 2 loại chính: thông hoặc tắc. Thông là lưu thông bất thường giữa các buồng tim hoặc các mạch máu hoặc cả hai. Kênh thông bất thường cho phép dòng máu chảy từ tim trái sang tim phải hoặc ngược lại phụ thuộc vào tăng áp lực.

Khi máu từ bên phải của tim đi sang bên trái (thông phải trái) sẽ gây tím tái của da và niêm mạc vì máu bị oxy hoá kém đi vào hệ thống tuần hoàn. Bệnh tim bẩm sinh gây tím tái từ lúc trẻ còn nhỏ được gọi là bệnh tim bẩm sinh tím tái (từ chứng Fallot, chuyển chỗ của các động mạch lớn, teo van ba lá, nối thông tĩnh mạch phổi, bất thường hoàn toàn). Một hậu quả của lưu thông bất thường này là huyết tắc nhẹ hoặc nhiễm khuẩn phát sinh và từ tĩnh mạch ngoại vi có thể thoát khỏi hoạt động lọc bình thường của phổi rồi đi vào hệ thống tuần hoàn (huyết tắc đảo ngược); nhồi máu não và áp xe não là hậu quả.

Trái lại, thông từ trái qua phải thường không kết hợp với tím đều ngay từ đầu nhưng có thể gây ra cao huyết áp phổi tăng dần, gây quá tải tâm thất phải và gây phì đại. Mặc dù lỗ bầu dục và ống động mạch đóng về mặt chức năng

sớm ngay sau khi đẻ làm mở đường mạch máu phổi ở áp lực thấp, một hệ thống để kháng kém, sự có mặt của lỗ thông có thể làm cho tuần hoàn phổi tăng về khối lượng hay áp lực trong bệnh tim bẩm sinh. Các lưu thông bất thường có kèm theo dòng máu qua phổi tăng gồm khuyết vách ngăn liên nhĩ và lưu thông bất thường kèm theo tăng áp lực dòng máu phổi bao gồm thông liên thất và còn ống động mạch. Những mạch phổi cỡ nhỏ (dưới 1mm đường kính) đầu tiên đáp ứng với tăng áp lực bằng phì đại trung mạc và co thắt, nó duy trì áp lực của tĩnh mạch và mao mạch phổi để phòng phù phổi. Tuy nhiên co động mạch kéo dài sẽ kích thích sự phát sinh các tổn thương nội mạc gây tắc không hồi phục. Hậu quả là áp lực ở phía phải của tim có thể tăng lên vượt áp lực bên trái và thường làm đảo ngược lưu thông từ phải sang trái và tạo nên cái gọi là bệnh tim tím tái muộn hay hội chứng Eisenmenger (nghĩa là trường hợp thông liên thất, thông liên nhĩ, khuyết vách ngăn nhĩ thất và còn ống động mạch).

Một khi tăng áp lực động mạch phổi một cách có ý nghĩa phát triển, những khuyết tật cấu trúc của bệnh tim bẩm sinh được coi là không sửa chữa được. Những biến đổi thứ phát của mạch máu phổi thường dẫn đến tử vong. Đó là lý do cho việc can thiệp phẫu thuật hoặc không phẫu thuật sớm. Trái lại thông từ trái sang phải (dẫn đến tăng dòng máu vào phổi) do thiếu sản bẩm sinh đường ra của tâm thất phải hoặc động mạch phổi (nghĩa là tứ chứng Fallot) có thể gây tăng mạnh dòng máu lên phổi. Tim tái nặng kéo dài thường kết hợp với phình to dùi trống của ngón tay, ngón chân và tăng hồng cầu, huyết khối.

## 1.2. Các bệnh tim bẩm sinh

### 1.2.1. Bệnh tim bẩm sinh thông từ trái sang phải, tim tái muộn

#### 1.2.1.1. Thông liên nhĩ

Đại cương:

Thông liên nhĩ là sự mở bất thường của vách ngăn liên nhĩ cho phép máu lưu thông tự do giữa tâm nhĩ trái và phải (không nên lầm với còn lỗ bầu dục có ở 1/3 người bình thường và không có rối loạn huyết động trừ khi áp lực bên phải tăng). Thông liên nhĩ là dị dạng tim bẩm sinh có thể được phát hiện muộn lần đầu ở người lớn.

Trong đời sống bào thai áp lực tâm nhĩ phải cao hơn tâm nhĩ trái, máu rau thai được ôxy hoá chảy qua lỗ bầu dục vào tâm nhĩ trái. Khi đẻ và mở tuần hoàn phổi, tương quan về áp lực đảo ngược lại, dòng máu từ trái qua phải bị chặn lại bởi 1 lá van phủ kín lỗ bầu dục. Dính của van này với mép van của lỗ bầu dục xảy ra ở 2/3 trẻ em.

### Giải phẫu bệnh:

Ba loại chính của thông liên nhĩ được sắp xếp theo vị trí là lỗ thứ phát, nguyên phát và xoang tĩnh mạch. Thông liên nhĩ thứ phát chiếm khoảng 90% toàn bộ thông liên nhĩ, phần lớn là không kết hợp với các dị dạng khác của tim. Khuyết vách ngăn là do thiếu hoặc mở cửa sổ của vách ngăn bào thai nguyên phát, thiếu hụt của vách thứ phát hoặc cả hai và gây ảnh hưởng đến van hay bờ của lỗ bầu dục. Khi phối hợp với các dị dạng khác như còn ống động mạch, thông liên thất, hẹp động mạch phổi, từ chứng Fallot, các dị dạng khác thường trội hơn về huyết động. Thông liên nhĩ có thể có bất cứ kích thước nào, có thể một lỗ thông, nhiều lỗ thông hoặc mở cửa sổ. Lỗ thông liên nhĩ lớn tạo nên một buồng nhĩ duy nhất. Thuật ngữ tâm nhĩ chung dùng để chỉ khuyết của phần lớn vách ngăn liên nhĩ.

Lỗ thông nguyên phát chiếm khoảng 5% của thông liên nhĩ. Nó có thể xảy ra ở vị trí thấp của vách ngăn liên nhĩ, ở phần trước dưới của hố bầu dục và ở cạnh van nhĩ thất và thường kết hợp với lá trước của van 2 lá có khe hở. Sự kết hợp này được biết dưới tên khuyết của một phần vách nhĩ thất. Khuyết xoang tĩnh mạch khu trú ở cao trên vách ngăn nhĩ, sau hố bầu dục gần chỗ vào của tĩnh mạch chủ, tĩnh mạch này có thể ngồi trên lỗ thông. Dị dạng này chiếm khoảng 5% thông liên nhĩ và thường kèm theo nỗi thông bất thường của tĩnh mạch phổi phải với tĩnh mạch chủ trên hoặc tâm nhĩ phải.

Thông liên nhĩ gây nên thông từ trái sang phải vì sức đề kháng của mạch máu phổi kém hơn nhiều so với sức đề kháng của mạch máu tuần hoàn lớn và vì khả năng giãn rộng của nhĩ trái lớn hơn nhiều so với thất trái. Máu động mạch phổi có thể tăng gấp 2 - 4 lần bình thường. Mặc dù một số trẻ sơ sinh có thể suy tim mạn tính với một lỗ thông liên nhĩ đơn thuần, thông liên nhĩ có thể được chịu đựng tốt nếu nhỏ (nhỏ hơn 1 cm đường kính). Những lỗ thông lớn gây nên trở ngại nghiêm trọng những thập niên đầu của đời sống khi dòng máu chảy từ trái sang phải. Một số thông liên nhĩ lớn có thể không có triệu chứng ở bệnh nhân trước 30 tuổi, trong khi một lỗ thông liên nhĩ nhỏ thường có thể có triệu chứng. Thường có tiếng thổi phát sinh do dòng máu chảy quá mức qua van động mạch phổi. Thường có phì đại tâm nhĩ phải và tâm thất phải.

Cao huyết áp động mạch phổi không hồi phục phát sinh ở dưới 10% những người có lỗ thông liên nhĩ đơn thuần không được mở vì phổi thường chịu đựng được với tăng lưu lượng máu. Tím tái, khó thở và suy tim nặng dần theo mức độ trầm trọng của tăng huyết áp phổi. Nghẽn mạch ít xảy ra với thông liên nhĩ vì áp lực thấp và dòng máu chảy thụ động nhưng nghẽn mạch đảo ngược hoặc áp xe não có thể xảy ra khi dòng máu chảy đảo ngược từ phải sang trái.

Mục đích của phẫu thuật đóng lỗ thông liên nhĩ là đảo ngược dòng máu từ phải sang trái và để phòng các biến chứng gồm suy tim, nghẽn mạch đảo ngược,

Bệnh mạch máu phổi không hồi phục. Tỉ lệ tử vong thấp và sống sót sau phẫu thuật có thể như người bình thường.

#### 1.2.1.2. Thông liên thất

Việc mở thông bất thường của vách liên thất cho phép thông tự do giữa tâm thất phải và tâm thất trái là bất thường bẩm sinh phổ biến nhất.

Khuyết vách ngăn liên thất thường phối hợp với các tật bẩm sinh khác hoặc là một phần của các tổn thương khác, đặc biệt là tứ chứng Fallot, chuyển vị trí và thay đổi chung động mạch, nhưng cũng kết hợp với còn ống động mạch, thông liên nhĩ và hẹp động mạch chủ. Chỉ khoảng 30% là những bất thường độc lập. Tuỳ thuộc vào kích thước của lỗ thông nó có thể gây tình trạng bệnh lý ngay từ khi mới đẻ hoặc kết hợp với những tổn thương nhỏ hơn có thể khó nhận biết ngay cả ở giai đoạn muộn hoặc có thể đóng tự phát.

Về hình thái học. Khuyết vách ngăn liên thất được xếp loại theo kích thước và vị trí. Nó được xếp loại từ những lỗ thông nhỏ đến những tổn thương đủ rộng để tạo nên một tâm thất chung. Khoảng 90% khuyết vách liên thất xảy ra ở vùng màng (khuyết vách liên thất màng) và vì vậy liên quan đến bô nhĩ thất (bô His) của hệ thống dẫn truyền. Số còn lại ở dưới van động mạch chủ (vùng phieu hoặc dưới động mạch) hoặc nằm ở giữa vách cơ. Mặc dù phần lớn là một lỗ thông, khuyết vách ngăn liên thất ở phần cơ có thể có nhiều lỗ.

Về ý nghĩa chức năng: ý nghĩa chức năng của khuyết vách ngăn liên thất phụ thuộc vào kích thước của lỗ thông và có hoặc không có hẹp động mạch phổi. Lỗ thông nhỏ (đường kính dưới 0.5cm) được biết dưới tên bệnh Roger và phần lớn ở phần cơ. Khoảng 50% đóng tự phát và số còn lại chịu đựng tốt trong nhiều năm. Chúng thường gây nên tiếng thở nhẹ chiếm toàn bộ thì tâm thu; đôi khi kèm theo rung tâm thu. Những lỗ thông lớn thường ở phần màng hay phần phieu và thường còn tồn tại lâu dài và cho phép dòng chảy từ trái sang phải. Hở động mạch chủ có thể gặp do vòng nâng đỡ quanh lỗ thông không đầy đủ.

#### 1.2.1.3. Còn ống động mạch

Gọi là còn ống động mạch khi ống động mạch nối động mạch chủ - động mạch phổi bình thường còn mở sau khi sinh. Sau khi ra đời, dòng máu chảy từ trái qua phải, tăng mức oxy và thay đổi trong chuyển hóa prostaglandin kích thích sự co cơ của ống động mạch và với trẻ đẻ đúng tháng, ống động mạch thường đóng ngay trong ngày đầu hoặc ngày thứ hai của đời sống. Trái lại trẻ em đẻ non hoặc có hội chứng suy hô hấp cấp khi sinh (giảm oxy máu), ống động mạch có thể tồn tại. Ở trẻ đẻ đủ tháng có tồn tại ống động mạch, có thể có khuyết tật sự về cấu trúc của thành động mạch.

Khoảng 85 đến 90% còn ống động mạch là một dị tật riêng lẻ. Số còn lại thường kết hợp với thông liên thất (hẹp chít hoặc hẹp động mạch chủ và động

mạch phổi). Chiều dài và kích thước ống động mạch thay đổi lớn từ chỉ là một khuyết tật nhỏ giữa động mạch chủ và động mạch phổi đến chiều dài nhiều centimet và từ vài micromet đến 1cm đường kính.

Diễn biến lâm sàng:

Phần lớn các trường hợp còn ống động mạch không gây nên những rối loạn chức năng khi trẻ ra đời. Tuy nhiên một ống động mạch hẹp có thể ảnh hưởng đến sự lớn lên và phát triển của trẻ. Còn ống động mạch có thể được phát hiện do có tiếng thổi liên tục được mô tả như "tiếng máy". Vì lưu thông lúc đầu từ trái sang phải nên không có tím tái. Tuy nhiên sau đó sẽ phát sinh bệnh huyết quản phổi tắc với sự đảo ngược của dòng máu với tất cả những hậu quả của nó như tím tái, ngón tay dùi trống và suy thất phải.

#### 1.2.1.4. Khuyết vách ngăn nhĩ - thất

Khuyết vách ngăn nhĩ - thất là do sự phát triển bất thường của ống nhĩ - thất trong thời kỳ bào thai trong đó lớp dệm nội tâm mạc trên và dưới không hợp nhất với nhau một cách đầy đủ. Hậu quả là đóng không hoàn toàn của vách nhĩ thất và hình thành không đầy đủ của các lá van ba lá thành và van hai lá trước. Bốn tổn thương tiềm năng có thể xảy ra gồm thông liên nhĩ tiên phát, thông liên nhĩ dưới van ba lá, lá van hai lá trước bị tách ra và mép van ba lá trước thành bị mở rộng. Hai hình thái kết hợp thường gặp là khuyết vách nhĩ thất một phần (gồm khuyết vách nhĩ nguyên phát và van hai lá trước tách gây hở van hai lá) và khuyết vách ngăn nhĩ thất hoàn toàn (gồm một khuyết vách ngăn nhĩ thất kết hợp rộng và một van nhĩ thất chung lớn - chủ yếu là một lỗ van ở giữa tim). Trong thể khuyết vách nhĩ thất hoàn toàn, bốn buồng tim thông tự do với nhau làm giảm sự phì đại của mỗi buồng tim. Trên 1/3 số bệnh nhân có khuyết vách ngăn liên thất hoàn toàn có kết hợp với hội chứng Down. Có thể điều trị bằng phẫu thuật.

#### 1.2.2. Bệnh tim bẩm sinh thông từ phải sang trái, tim tái sớm

##### 1.2.2.1. Tứ chứng Fallot

Tứ chứng Fallot là thể phổ biến nhất của bệnh tim bẩm sinh tím tái. Bốn đặc điểm của tứ chứng Fallot là: tắc đường máu từ thất phải (hẹp dưới động mạch phổi), thông liên thất, động mạch chủ lênh phái cưỡi lên vách liên thất và phì đại thất phải. Tất cả những đặc điểm này là do chuyển vị trí trước trên của vách phieu trong thời kỳ bào thai. Ngay cả không điều trị, bệnh nhân mắc tứ chứng Fallot thường sống đến tuổi trưởng thành. Phân tích những lô lớn bệnh nhân mắc bệnh này không được phẫu thuật khoảng 10% sống đến tuổi 20 và 3% sống đến 40 tuổi. Hậu quả lâm sàng của tứ chứng Fallot phụ thuộc vào sự trầm trọng của hẹp động mạch phổi.

### **Giải phẫu bệnh:**

Tim thường giãn rộng và có thể có hình mũi giầy do phì đại thất phải rõ rệt. Thông liên thất thường lớn và thường có kích thước bằng đường kính lỗ động mạch chủ. Van động mạch chủ tạo nên đầu trên của lỗ thông, vì vậy ngồi trên lỗ thông và cả hai buồng thất. Tắc đường máu ra từ thất phải thường do hẹp phần phễu (hở dưới động mạch phổi) thường kèm theo hẹp van động mạch phổi. Đôi khi có teo hoàn toàn van động mạch phổi và động mạch phổi, trong trường hợp này máu chảy qua ống động mạch hoặc động mạch phổi giãn rộng hoặc cả hai là cần thiết cho sống sót. Hở van động mạch chủ hoặc thông liên nhĩ có thể gấp và hở cung động mạch chủ phải gấp trong khoảng 25% trường hợp.

### **Liên hệ lâm sàng:**

Mức độ trầm trọng của tắc đường từ thất phải ra quyết định hướng của dòng máu. Nếu hẹp động mạch phổi nhẹ, bất thường giống như thông liên thất đơn thuần và thông từ trái sang phải, không có tím tái (bệnh được gọi là "tú chứng Fallot hồng"). Khi mức độ tắc tăng, sức kháng cự với dòng máu đi ra từ thất phải lớn hơn, và khi nó đạt đến mức độ sức cản mạch máu của cả hệ thống, thông từ phải sang trái trội lên và tím tái cũng tăng theo. Theo mức độ trầm trọng của hẹp dưới động mạch phổi tăng, động mạch phổi nhỏ hơn và thành mỏng hơn và động mạch phổi có đường kính rộng hơn. Khi trẻ lớn lên, tim tăng kích thước, lỗ động mạch phổi không giãn rộng một cách tương ứng làm cho tắc càng nặng hơn. Phần lớn trẻ em mắc tú chứng Fallot tím tái ngay sau khi đẻ hoặc rất sớm. Hẹp động mạch phổi bảo vệ cho phổi khỏi bị quá tải về áp lực, suy thất phải hiếm gặp và thất phải được giảm áp lực vì máu đổ vào thất trái và động mạch chủ. Sửa chữa bằng phẫu thuật hoàn toàn có thể thực hiện được với tú chứng Fallot kinh điển nhưng phức tạp hơn ở những bệnh nhân teo động mạch phổi và động mạch phế quản giãn.

#### **1.2.2.2. Chuyển chỗ các động mạch lớn**

Chuyển chỗ động mạch nghĩa là không tương xứng giữa tâm thất và động mạch chẳng hạn như động mạch chủ xuất phát từ thất phải và động mạch phổi xuất phát từ thất trái. Trong thể chuyển chỗ hoàn toàn, thông nhĩ thất là bình thường (tương hợp) với tâm nhĩ phải thông với tâm thất phải và nhĩ trái đổ vào thất trái. Chuyển chỗ có thể kết hợp với không tương xứng nhĩ thất được gọi là chuyển chỗ được sửa chữa.

Khuyết tật bào thai chủ yếu trong chuyển chỗ hoàn toàn là sự hình thành bất thường của thân và của vách chủ phổi. Động mạch chủ xuất phát từ tâm thất phải và nằm ở phía trước và ở bên động mạch phổi (trái với tim bình thường động mạch chủ ở phía sau và hướng về bên phải). Kết quả của sự phân chia tuần hoàn hệ thống và tuần hoàn phổi không thích ứng với đời sống sau khi ra đời, trừ khi có một lỗ thông tồn tại cho sự hoà trộn đầy đủ của máu, dí

hình này đặc biệt phổ biến ở những người mẹ bị đái tháo đường gây nên trẻ tím tái ngay từ khi mới đẻ. Bệnh nhân với chuyển chổ động mạch và thông liên thất có lưu thông máu ổn định. Những bệnh nhân chỉ có cửa sổ bầu dục tồn tại hoặc còn ống động mạch (khoảng 65%) có thông không ổn định và có xu hướng đóng lại. Vì vậy cần phải can thiệp ngay để mở thông phai trái (chẳng hạn như mở vách ngăn nhĩ). Ngay trong những ngày đầu của đời sống phì đại tâm thất phải trở thành nổi bật vì rằng chức năng của buồng tim này như tâm thất của hệ đại tuần hoàn. Trái lại tâm thất trái trở nên có thành mỏng (teo) vì nó chỉ đề kháng với áp lực thấp của tuần hoàn phổi.

Hậu quả đối với trẻ bị chuyển chổ các mạch máu lớn phụ thuộc vào mức độ hoà trộn máu, độ thiếu oxy của mô và khả năng tâm thất phải duy trì tuần hoàn hệ thống. Không có phẫu thuật, phần lớn bệnh nhân chết trong những tháng đầu của đời sống. Những trường hợp sống sót tới tuổi trưởng thành không có điều trị phẫu thuật đã được báo cáo, thường khi có sự kết hợp của khuyết vách ngăn liên nhĩ lớn, một thông liên thất có hẹp nhẹ động mạch phổi hoặc một thất duy nhất.

#### 1.2.2.3. Thân chung động mạch

Dị hình tồn tại thân chung động mạch phát sinh do không phân chia thân chung động mạch bào thai thành động mạch chủ và động mạch phổi. Do đó tạo thành một động mạch lớn duy nhất nhận máu từ cả hai tâm thất kèm theo một lỗ thông liên thất nằm dưới, phân phôi máu cho đại tuần hoàn, tuần hoàn phổi và động mạch vành. Van của thân chung thường giống van ba lá của động mạch chủ nhưng ở một số trường hợp có thể có hai van, bốn van, thậm chí năm van. Thân chung động mạch kết hợp với nhiều dị tật khác gồm quai động mạch chủ phải (30%), động mạch phổi thiểu sản, không có ống động mạch hoặc bất thường động mạch vành và các dị tật khác nhau của van thân chung động mạch từ hở đến hẹp, máu từ thất phải và thất trái trộn lẫn.

#### 1.2.2.4. Teo van ba lá

Tắc hoàn toàn lỗ van ba lá (tắc van ba lá) là do sự phân chia không đều trong thời kỳ bào thai của ống nhĩ thất và vì vậy van hai lá rộng hơn bình thường. Tổn thương này thường kết hợp với phát triển không đầy đủ (thiểu sản) của thất phải. Tuần hoàn được duy trì do thông từ phải sang trái qua thông liên nhĩ (khuyết vách ngăn liên nhĩ hoặc còn lỗ bầu dục). Khuyết vách ngăn liên thất cũng thường gặp và tạo liên thông giữa thất trái và các động mạch lớn phát sinh từ thất phải thiểu sản. Hai loại tắc van ba lá quan trọng về lâm sàng: một loại có các động mạch lớn liên quan bình thường và một loại có chuyển chổ các động mạch lớn. Tím tái thường bắt đầu từ lúc mới đẻ và có tỷ lệ tử vong trong những tuần đầu hoặc tháng đầu của đời sống.

#### 1.2.2.5. Thông tinh mạch phổi bất thường hoàn toàn

Thông tinh mạch phổi bất thường hoàn toàn trong đó không có tinh mạch phổi nào nối trực tiếp với nhĩ trái là do trong thời kỳ bào thai khi tinh mạch phổi chung không phát triển hoặc bị teo gây nên hệ thống tinh mạch nguyên thuỷ từ phổi còn được duy trì. Thông tinh mạch phổi bất thường hoàn toàn có thể đổ vào nhĩ phải, tinh mạch chủ trên, tinh mạch dưới đòn, xoang vành, tinh mạch chủ dưới, tinh mạch cửa, tinh mạch vị trái hoặc ống tinh mạch. Trong hơn một nửa trường hợp, tinh mạch phổi bất thường nối hoặc với tinh mạch chủ dưới hoặc với xoang vành. Một trong hai dị tật, hoặc cửa sổ bầu dục còn tồn tại hoặc thông liên nhĩ kết hợp cho phép máu tinh mạch phổi đổ vào nhĩ trái.

Có thể có tắc của tinh mạch phổi đặc biệt khi có nối thông dưới cơ hoành. Hậu quả của nối thông tinh mạch phổi bất thường hoàn toàn bao gồm phì đại và tăng áp lực của nhĩ phải và thất phải. Các buồng tim này và thân động mạch phổi thường giãn rộng. Nhĩ trái thường thiểu sản nhưng thất trái thường bình thường về kích thước. Tím tái có thể có do sự hòa trộn của máu được ôxy hoá tốt và ôxy hoá kém ở vị trí nối thông tinh mạch phổi bất thường và nhồi cỏ thông lớn phải sang trái do thông liên nhĩ.

#### 1.2.3. Bệnh tim bẩm sinh tắc

##### 1.2.3.1. Hẹp động mạch chủ

Hẹp động mạch chủ (hẹp, co thắt) thường có tỉ lệ cao trong những bất thường về cấu trúc. Nam giới bị bệnh 3 tới 4 lần nhiều hơn phụ nữ, mặc dù phụ nữ có hội chứng Turner thường có hẹp động mạch chủ. Hai thể kinh điển đã được mô tả.

- Một thể bào thai với thiểu sản hình ống của đoạn gần cung động mạch chủ tạo thành một ống nhỏ thường có triệu chứng sớm ngay từ thời niên thiếu.

- Một thể sau ống "người lớn" với một nếp gấp hình vòng cung kín đáo của động mạch ngay đối diện với chỗ đóng của ống động mạch (dây chằng động mạch), hẹp lòng động mạch chủ ở mức độ khác nhau, đôi khi chỉ để lại một ống nhỏ hoặc trái lại chỉ gây hẹp ở mức tối thiểu. Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc hầu như hoàn toàn vào mức độ trầm trọng của độ hẹp và sự tồn tại của ống động mạch. Mặc dù hẹp động mạch chủ có thể xảy ra như một dị tật đơn độc, nó thường kèm theo van động mạch chủ có hai lá van ở 50% trường hợp và cũng có thể kết hợp với hẹp động mạch chủ bẩm sinh, thông liên nhĩ, thông liên thất, hẹp van hai lá và phình mạnh Berry của vòng Willis. Hiếm hoi, hẹp động mạch chủ có thể xảy ra ở các vị trí khác dọc theo chiều dài của động mạch chủ.

Hẹp trước ống thường dẫn tới những biểu hiện lâm sàng sớm và tất nhiên, nó có thể gây nên những dấu hiệu và triệu chứng ngay sau khi đẻ. Nhiều trẻ

em với dị dạng này không sống sót qua thời kỳ sơ sinh nếu không có can thiệp ngoại khoa. Còn ống động mạch là cần thiết cho việc cung cấp đủ máu cho động mạch chủ để đảm bảo tuần hoàn ở những phần thấp hơn của cơ thể. Khi có hẹp trước ống, suy thất phải có thể xuất hiện rất sớm. Trong những trường hợp này, việc đẩy máu không được bão hòa ôxy qua ống động mạch gây tím tái ở nửa dưới của cơ thể trong khi đầu và các tay không bị ảnh hưởng vì việc cung cấp máu của đầu và tay xuất phát từ những huyết quản có nguồn gốc gần với ống động mạch.

Hậu quả thường khác nhau với hẹp động mạch chủ sau ống trừ khi hẹp rất nặng. Phần lớn trẻ em không có triệu chứng và bệnh có thể không được nhận biết cho tới lúc trưởng thành. Khi điển hình thường có cao huyết áp ở các chi trên nhưng mạch yếu và huyết áp yếu ở các chi dưới, kết hợp với biểu hiện của suy động mạch (đau và lạnh). Đặc biệt điển hình ở người lớn là sự phát hiện tuần hoàn bằng hệ giữa các nhánh động mạch trước chỗ hẹp động mạch chủ và các động mạch sau đoạn hẹp động mạch chủ. Vì vậy các động mạch liên sườn và động mạch vú trong có thể trở nên giãn rộng và có thể gây nên những vết ăn mòn của mặt dưới xương sườn.

Với tất cả những hẹp động mạch chủ có ý nghĩa, các tiếng thổi thường thể hiện suốt thì tâm thu và đôi khi có rung mưu. Tương tự như vậy thường có tim to do phì đại thất trái. Chụp động mạch chủ sẽ xác định được bệnh. Với hẹp động mạch chủ không biến chứng, cắt đoạn hẹp và nối tận tận hoặc thay thế các đoạn động mạch bị thương tổn bằng cách ghép động mạch nhân tạo đạt được kết quả rất tốt. Cao huyết áp kéo dài sau mổ là một biến chứng ở một số bệnh nhân. Nếu không điều trị, thời gian sống trung bình là khoảng 40 tuổi và tử vong thường gây nên do suy tim mạn tính, chảy máu nội sọ, viêm động mạch mạc nhiễm khuẩn ở đoạn hẹp và vỡ hoặc phình tách động mạch trước đoạn hẹp liên quan đến cao huyết áp và những thay đổi cấu trúc do thoái hoá ở thành động mạch.

#### 1.2.3.2. Hẹp động mạch phổi hoặc teo động mạch phổi có vách liên thất nguyên vẹn

Dị tật bẩm sinh tương đối phổ biến này thường là hiện tượng tác ở van động mạch phổi, nó có thể xảy ra như một dị tật đơn độc trong đó các van thường là một van không có mép van hình vòm hoặc là một bộ phận của một dị tật phức tạp hơn, hoặc là tứ chứng Fallot, hoặc là chuyển chỗ động mạch, trong đó van thường có 2 lá, hoặc đôi khi là van 3 lá không có mép van hay thiếu sản. Khi van teo hoàn toàn, dị tật thường kết hợp với một tâm thất thiểu sản và một thông liên nhĩ.

Với teo động mạch phổi, không có thông giữa thất phải và phổi và vì vậy dòng máu chảy qua tâm thất phải qua một lỗ thông liên thất đi vào phổi qua

một ống động mạch còn tồn tại. Hẹp động mạch phổi có thể nhẹ tới vừa. Thường phát sinh phì đại thất phải và thường có giãn sau chỗ hẹp của động mạch phổi gây tổn thương động mạch do dòng máu phun vào thành động mạch. Nếu có hẹp ở dưới động mạch phổi cũng tồn tại (như trong tứ chứng Fallot), áp lực thất cao không chuyển tới các van và thân động mạch phổi không bị giãn hoặc thực chất là bị thiếu sản.

Hẹp nhẹ có thể không có triệu chứng và phù hợp với đời sống dài. Lỗ van càng nhỏ thì tím tái càng nặng và càng biểu hiện sớm hơn. Hẹp van đơn thuần dễ được điều trị bằng phẫu thuật hoặc trong một số trường hợp bằng tạo van bóng khi những van này kết hợp với thiểu sản thất phải, điều trị phẫu thuật thường phức tạp hơn và nhiều biến chứng.

#### 1.2.3.3. Hẹp và teo động mạch chủ

Lỗ van động mạch chủ có thể bị hẹp bẩm sinh. Một dị tật bẩm sinh phổ biến nhất là hẹp van ba lá của động mạch chủ, nó thường ít có ý nghĩa chức năng trong giai đoạn đầu của đời sống nhưng là tiền đề cho một vôi hóa ở người lớn. Hiếm hơn là chỉ có một van duy nhất và không thích hợp với đời sống. Trong những hẹp động mạch chủ bẩm sinh nặng hoặc teo động mạch chủ phát sinh từ khi mới đẻ, tắc đường ra từ tâm thất trái dẫn tới không phát triển (thiếu sản) của thất trái và động mạch chủ xuống. Có thể có xơ chun nội mạc thất trái làm nội mạc dày giống sú. Ống động mạch có thể mở cho phép dòng máu chảy tới động mạch chủ và động mạch vành. Những biểu hiện này được gọi là hội chứng tim trái thiểu sản và gần như thường gây tử vong trong tuần đầu của đời sống khi ống động mạch đóng lại. Có thể chữa bằng phẫu thuật nhưng tỷ lệ tử vong tương đối cao. Mức độ ít trầm trọng hơn của hẹp động mạch chủ bẩm sinh có thể phù hợp với đời sống kéo dài. Có ba thể chính của hẹp: van, dưới van và trên van. Với hẹp van động mạch chủ, các lá van có thể thiểu sản (nhỏ), loạn sản (dày, hình cục), hoặc bất thường về số lượng (không có mép van, một mép van duy nhất, hai lá van). Hẹp dưới động mạch chủ thường thể hiện là một vòng dày (dạng kín đáo) hoặc dạng cột (loại đường hầm của một mô xơ nội tâm mạc rất dày ở dưới các lá van). Với một ngoại lệ của hẹp động mạch chủ và còn ống động mạch, các dị dạng khác thường ít kết hợp với hẹp động mạch chủ. Hẹp động mạch chủ là một tổn thương riêng biệt trong 80% trường hợp. Phì đại do tăng áp lực của tâm thất trái phát sinh như một hậu quả của tắc mạch máu. Đôi khi giãn sau chỗ hẹp của động mạch chủ phát sinh. Hẹp động mạch chủ trên van là một thể đặc biệt của loạn sản động mạch chủ trong đó thành của động mạch chủ xuống dày lên rất nhiều gây co thắt lòng động mạch. Nó có thể liên quan với một bệnh phát triển ảnh hưởng tới nhiều hệ thống cơ quan trong đó có hệ thống mạch máu và bao gồm cả tăng calci máu ở trẻ em (hội chứng William). Những nghiên cứu mới đây chứng minh rằng những đột biến trong gen sợi chun có thể gây nên hẹp động mạch chủ trên van.

Một tiếng thổi tâm thu mạnh có thể được phát hiện và đôi khi có rung mưu, nó không cho phép phân biệt vị trí của chỗ hẹp. Nói chung hẹp bẩm sinh động mạch chủ thường được chịu đựng tốt trừ khi rất nặng. Hẹp nhẹ có thể được điều trị bảo tồn bằng cách dự phòng bằng kháng sinh và tránh các hoạt động thể lực nặng, tuy nhiên thường có nguy cơ chết đột ngột. Điều trị phẫu thuật thường được chỉ định cho cả thể hẹp nhẹ và nặng, phần lớn là do lý do huyết động.

## 2. CÁC BỆNH NỘI TÂM MẠC VÀ VAN TIM

### 2.1. Bệnh sốt thấp và khớp khớp

Bệnh sốt thấp là một bệnh viêm cấp tính, thường tái phát, gặp chủ yếu ở trẻ em. Bệnh đến sau một nhiễm khuẩn do liên cầu trùng tan huyết nhóm A. Có bằng chứng gợi ý mạnh mẽ rằng sốt thấp là hậu quả của một phản ứng miễn dịch với kháng nguyên của liên cầu khuẩn gây nên do phản ứng chéo với các kháng nguyên mô hoặc là một phản ứng tự miễn dịch gây nên do liên cầu khuẩn với các kháng nguyên mô bình thường.

Sốt thấp có đặc điểm là sốt, đau khớp và một nhóm các biểu hiện gồm:

- Viêm khớp di chuyển của các khớp lớn.
- Viêm tim
- Các nốt dưới da
- Ban đỏ của da
- Múa vờn Sydenham, một rối loạn thần kinh với các vận động nhanh, vô mục đích, ngoài ý muốn.

Chẩn đoán dựa trên các tiêu chuẩn Jones gồm bằng chứng về một nhiễm liên cầu khuẩn nhóm A có trước đó, có hai biểu hiện chính hoặc một chính, một phụ (gồm sốt, đau khớp) và các chất phản ứng của giai đoạn viêm cấp tăng. Mặc dù cơn cấp tính có thể gây nên viêm khớp và đôi khi viêm cơ tim, cả hai thường được chữa khỏi. Trái lại những hậu quả mạn tính của tổn thương van tim có thể làm "tàn tật". Bệnh thấp tim mạn có đặc điểm chủ yếu là một bệnh van xơ hóa biến dạng (đặc biệt là hẹp van hai lá) gây rối loạn chức năng vĩnh viễn và suy tim nặng, đôi khi gây tử vong.

Bệnh nguyên và bệnh sinh:

Sốt thấp là một bệnh miễn dịch sau nhiễm khuẩn gây nên do phản ứng miễn dịch tăng với kháng nguyên liên cầu, phản ứng này kích thích các kháng thể phản ứng chéo với các kháng nguyên mô của người hoặc một số thể của phản ứng tự miễn dịch kích thích bởi nhiễm liên cầu khuẩn. Bằng chứng như sau:

- Những đợt tấn công ban đầu của sốt thấp đến sau một vài tuần sau nhiễm khuẩn liên cầu, khoảng cách thời gian 1 - 5 tuần lẽ là thích hợp cho sự sinh ra một phản ứng miễn dịch và tổn thương do phản ứng này.

- Phụ thuộc vào khoảng thời gian giữa viêm họng và sốt thấp, chuẩn độ kháng thể kháng Streptolysin O (ASO) và hyaluronidase của huyết thanh cả hai đều do liên cầu sản xuất ra hầu như luôn luôn có.

- Những tổn thương mô của thấp khớp và thấp tim là vô khuẩn và không phải là kết quả của một xâm nhập vi khuẩn trực tiếp.

- Sốt thấp tái phát đến sau một nhiễm khuẩn liên cầu.

Yếu tố gì quyết định người nào sẽ phát sinh sốt thấp và thấp tim sau một nhiễm khuẩn liên cầu còn chưa được biết rõ, cũng như người ta chưa biết rõ mô nào có tính kháng nguyên với kháng thể được coi là phản ứng chéo. Đợt bệnh viêm họng do liên cầu kéo dài hơn và nặng hơn sẽ tăng khả năng mắc sốt thấp. Tỉ lệ mắc bệnh vào khoảng 3% sau viêm họng do liên cầu (có nghĩa là một số ít bị hậu quả miễn dịch của nhiễm khuẩn, khả năng sẽ mắc bệnh của cá nhân có thể liên quan đến gen đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên liên cầu đã được xác định. Những mục tiêu có tiềm năng kháng nguyên bao gồm:

- Glycoprotein của van tim có phản ứng chéo với vỏ hyaluronat của vỏ liên cầu, hyaluronat này giống hyaluronat của người.

- Màng sợi cơ trơn và cơ tim phản ứng chéo với kháng nguyên của màng liên cầu.

- Myosin của tim có tính kháng nguyên giống protein M của liên cầu, độc tố chính của liên cầu nhóm A.

Người ta cho rằng nhiễm khuẩn liên cầu bằng cách nào đó đã hoạt hóa phản ứng tự miễn dịch của mô tim, nhưng bằng chứng trực tiếp của tự miễn dịch và nguyên nhân đặc hiệu của sốt thấp và thấp tim chưa được khẳng định chắc chắn.

Giải phẫu bệnh:

Trong sốt thấp các tổn thương viêm thành ổ rải rác khắp nơi tìm thấy ở nhiều vị trí. Tổn thương điển hình nhất của thấp tim là hạt Aschoff. Hạt này được cấu tạo bởi một ổ hoại tử dạng tơ huyết vây quanh bởi lympho bào, đại thực bào, đôi khi có cả tương bào và các mô bào hoạt hóa được gọi là tế bào Anitschkov hay tế bào Aschoff. Những tế bào đặc biệt này có bào tương ưa cả hai màu và một nhân hình tròn đến hình trứng ở trung tâm trong đó chất nhiễm sắc được sắp xếp thành từng dải mỏng hình l่าน sóng ở trung tâm, giống hình dây xích hay thân sâu bướm (vì vậy được gọi là tế bào "sâu bướm"). Một số mô bào bị tổn thương có kích thước lớn hơn, có nhiều nhân tạo thành tế bào khổng lồ Aschoff. Xâm nhập viêm đa dạng vây quanh ổ hoại tử ở trung tâm tạo nên hạt Aschoff đầy đủ là đặc trưng cho bệnh sốt thấp.

Trong số thấp ác tính, hạt Aschoff có thể tìm thấy ở bất cứ vị trí nào của ba lớp của tim: ngoại tâm mạc, cơ tim hoặc nội tâm mạc và vì vậy gọi là viêm toàn tim. Ở ngoại tâm mạc nó khu trú ở mô xơ và mỡ dưới màng tim và kèm theo một xuất tiết tơ huyết hoặc thanh tơ huyết. Viêm ngoại tâm mạc thường khởi không để lại di chứng. Tổn thương cơ tim có hình thái của các hạt Aschoff rải rác trong mô liên kết kẽ, thường thường ở cạnh các mạch máu. Các tế bào cơ xung quanh có thể bị tổn thương.

Thường có tổn thương đồng thời của nội tâm mạc và van tim bên trái với các ổ viêm không có đặc điểm của hạt Aschoff. Trường hợp điển hình thường có những ổ hoại tử dạng tơ huyết của mép van hoặc dọc theo các sợi dây chằng, trên đó có các nụ sùi nhỏ (1 - 2mm) dễ mủn (mụn cúc) dọc theo mép đóng của van. Những nụ sùi không đều này có lẽ là hậu quả của sự lắng đọng fibrin ở những chỗ xước của bề mặt nội tâm mạc viêm, nơi các lá van va chạm vào nhau. Những thay đổi van cấp tính gây nên rối loạn nhẹ về chức năng tim và thường được sửa chữa hoặc chỉ gây nên xơ hoá tối thiểu với những rối loạn chức năng nhẹ hoặc không có. Tuy nhiên tổn thương van mạn tính là hình ảnh điển hình nhất của thấp tim gây tàn phế sau vài thập kỷ. Những tổn thương nội tâm mạc do máu phun ngược trở lại mạnh gây dày không đều của nội tâm mạc được gọi là mảng MacCallum, thường gặp ở nhĩ trái.

Thấp tim mạn thường có đặc điểm là tổ chức hoá viêm cấp và gây hậu quả là xơ hoá biến dạng các lá van dày và bị co kéo, gây biến dạng lâu dài. Trong bệnh mạn tính, van hai lá thường bị biến dạng nhưng tổn thương của các van khác như van động mạch chủ có thể là quan trọng nhất trên lâm sàng ở một số trường hợp. Những thay đổi giải phẫu của van hai lá (hoặc van ba lá) là dày lá van, dính mép và co ngắn, dày và hợp nhất của các dây chằng. Về vi thể thường có xơ hoá lan toả và tạo các mạch máu mới làm thay đổi cấu trúc cũ.

## 2.2. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là một trong các bệnh nhiễm khuẩn nặng nhất. Bệnh có đặc điểm là sự tập trung của vi khuẩn hay xâm nhập các vi khuẩn ở van tim hay nội tâm mạc thành dân đến hình thành hình sùi lớn chứa đầy vi khuẩn. Không chỉ van tim mà đôi khi tổn thương gấp cả ở động mạch chủ, các túi phình mạch hoặc các mạch máu khác. Mọi loại tác nhân gây bệnh gồm nấm, Rickettsia (sốt Q) và Chlamydia có thể gây nên nhiễm khuẩn này nhưng phần lớn là do vi khuẩn gây nên, vì vậy thường dùng từ viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

Theo kinh điển, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn được chia thành hai loại: thể cấp và thể bán cấp. Sự phân chia này dựa trên mức độ trầm trọng và nhịp độ của bệnh được quyết định do độc lực của tác nhân nhiễm khuẩn và sự có mặt

của một bệnh tim có sẵn. Viêm nội tâm mạc cấp được mô tả như một nhiễm khuẩn nặng của một van tim trước đó bình thường do một vi khuẩn độc lực cao, dẫn đến tử vong trong vòng vài ngày đến vài tuần ở trên 50% bệnh nhân. Ở tim có bất thường từ trước, vi khuẩn độc lực thấp có thể gây nên nhiễm khuẩn, đặc biệt trên các van đã bị biến dạng, trong những trường hợp này bệnh có thể diễn biến âm ỉ và nếu không điều trị sẽ có diễn biến kéo dài, từ vài tuần đến vài tháng. Trái với tỷ lệ tử vong cao của viêm nội tâm mạc cấp, phần lớn bệnh nhân với viêm nội tâm mạc bán cấp khỏi sau điều trị thích hợp.

Những mảng sùi ở tim của cả hai thể lâm sàng của bệnh bao gồm tủy huyết, tế bào viêm và vi khuẩn. Tuy nhiên những vi khuẩn độc lực cao của viêm nội tâm mạc cấp có xu hướng gây nhiễm khuẩn van xâm nhập, loét, hoại tử, trong khi các vi khuẩn độc lực thấp hơn của bệnh bán cấp phá huỷ ít hơn và những thể sùi thường có dấu hiệu khởi bệnh. Tuy nhiên cả hai hình thái bệnh đều có một giới hạn rộng và sự phân biệt giữa bệnh cấp và bệnh bán cấp không phải có thể thực hiện ở mọi trường hợp.

#### Bệnh sinh:

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn có thể ở các tim bình thường trước đó, nhưng nhiều bất thường của tim là tiền đề cho nhiễm khuẩn này: Bệnh thấp tim hoặc các bệnh tim bẩm sinh (đặc biệt các lỗ thông nhỏ hoặc các hẹp khít gây nên những dòng máu phun có độ nhót cao như thông liên thất, còn ống động mạch hoặc từ chứng Fallot, hẹp van động mạch chủ và van hai lá (có vôi hoá hoặc không), van nhân tạo và ghép van. Cũng quan trọng như những ảnh hưởng nêu trên là giảm bạch cầu, suy giảm miễn dịch (bao gồm cả bệnh nhân nhiễm virus HIV hoặc người được áp dụng liệu pháp ức chế miễn dịch trong trường hợp nhận ghép tạng), đặt các ống thông qua van, đai đường, tiêm chích ma tuý đường tĩnh mạch. Những lăng đọng tơ huyết tiểu cầu vô khuẩn tập trung ở các vị trí va chạm do dòng máu phun quá mạnh gây nên trong bệnh tim có trước hoặc đặt ống thông cũng có thể gây viêm nội tâm mạc cấp.

Hơn một nửa số trường hợp là do liên cầu gây nên, quan trọng nhất là nhóm liên cầu viridans (không phải nhóm gây thấp khớp). Đó là nguyên nhân quan trọng nhất của bệnh bán cấp và là vi khuẩn có độc tố tương đối thấp, chúng chỉ có thể bám vào những van tim có bệnh sẵn. Trái lại các tụ cầu khuẩn vàng độc lực cao chiếm khoảng 20 - 30% các trường hợp, nó có thể gây nhiều tổn thương trên các van bình thường và là nguyên nhân chính của viêm nội tâm mạc cấp. Những yếu tố bệnh cản khác có ý nghĩa là liên cầu phế viêm (*streptococcus pneumonia*), trực khuẩn ruột Gr(-) và nấm. Nhiều vi sinh vật khác nhau có thể đồng thời xâm nhập van tim. Ở người dùng ma tuý đường tĩnh mạch, tổn thương bên trái trội hơn nhưng van bên phải cũng thường bị tổn thương, phần lớn vi khuẩn là tụ cầu vàng. Trong khoảng 5 - 20% trường hợp viêm nội tâm mạc người ta không phân lập được vi khuẩn từ máu (viêm nội

tâm mạc cấy máu âm tính) vì bệnh nhân được điều trị kháng sinh trước khi cấy máu, khó khăn trong việc phân lập tác nhân gây bệnh hoặc vì vi khuẩn bị vùi sâu trong những mảng sùi lớn và không được giải phóng vào máu.

Đứng đầu trong các yếu tố thuận lợi trong việc phát sinh viêm nội tâm mạc là mầm bệnh được reo rắc vào máu. Trong viêm nội tâm mạc bán cấp, cửa vào của tác nhân gây bệnh có thể được xác định như một ổ nhiễm khuỷn ở một vị trí nào đó như tiêm chích ma tuý, can thiệp nha khoa hoặc phẫu thuật trước đó. Nhiễm khuỷn huyết nhất thời kín đáo thường có nguồn gốc từ ruột, khoang miệng, những tổn thương không đáng kể, xâm nhập vào máu thường là những vi khuẩn độc lực thấp (như streptococcus viridans, streptococcus faecalis Escherichia coli).

Những ảnh hưởng liên quan đến sự phát triển của viêm nội tâm mạc cấp chưa được biết rõ. Tuy nhiên đôi khi cũng có thể xác định được như khi máu bị reo rắc bởi những vi khuẩn độc lực cao như tụ cầu trùng vàng ở những người tiêm chích ma tuý đường tĩnh mạch với sự tái nhiễm của máu, đưa ống thông vào mạch máu, hoặc van nhân tạo nên những vật lạ giúp các tác nhân gây bệnh sinh sản trong máu bám vào được. Việc bám trực tiếp của vi khuẩn vào van cũng quan trọng trong bệnh sinh của bệnh viêm nội tâm mạc cấp.

#### Hình thái học:

Những tiêu chuẩn chẩn đoán của cả hai loại viêm nội tâm mạc cấp và bán cấp là những mảng sùi tơ huyết lớn, chứa đầy vi khuẩn, dễ mủn, phổ biến nhất ở van tim. Chúng có thể là một hay nhiều mảng sùi, phổ biến nhất ở trên van tim ở một bên nào đó của tim, kích thước lớn nhất có thể đạt tới nhiều centimet và dễ vỡ. Các mảng sùi trong viêm nội tâm mạc cấp thường phát triển trên những van trước đó bình thường, gây thủng hoặc loét lá van nằm dưới và đôi khi ăn mòn cả cơ tim nằm dưới tạo nên hốc áp xe (áp xe hình nhẫn), một trong nhiều biến chứng quan trọng. Trái lại trong thể bán cấp của bệnh, các mảng sùi nhỏ hơn và ít khi ăn mòn hoặc làm thủng các van. Trong các dị tật bẩm sinh không phải của van tim, các mảng sùi có xu hướng khu trú ở vùng rìa tổn thương do dòng máu xối (ví dụ ở thành tâm thất phải của khuyết vách ngăn liên thất).

Nếu được điều trị, các mảng sùi đôi khi được diệt khuỷn, tổ chức hoá, xơ hoá và thường vôi hoá, chỉ để lại những nốt xơ calci hoá không đều lồi lên trên mặt van. Những lỗ thủng sinh ra trong giai đoạn cấp của bệnh có thể còn tồn tại. Các van tim sau khỏi bệnh thường có huyết quản tân tạo.

#### Diễn biến lâm sàng:

Sốt là triệu chứng phổ biến nhất của viêm nội tâm mạc nhiễm khuỷn. Tuy nhiên với bệnh bán cấp sốt có thể nhẹ hoặc không có. Các triệu chứng không đặc hiệu là mệt mỏi, sút cân và hội chứng giống cúm. Tiếng thổi gấp ở 90%

bệnh nhân có tổn thương bên tim trái nhưng có thể liên quan đơn thuần với bất thường có trước của tim, tiền đề cho viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Chấm xuất huyết chảy máu dưới móng, các điểm Roth ở mắt (thứ phát sau vị trí huyết khối) ngày nay ít phổ biến do điều trị kháng sinh có hiệu quả nên diễn biến lâm sàng ngắn.

Trái lại viêm nội tâm mạc cấp có diễn biến lâm sàng dữ dội hơn với sốt phát triển nhanh, ớn lạnh, yếu và mệt nhọc. Những biến chứng thường bắt đầu trong những tuần lễ đầu của bệnh. Tiếng thổi có thể có vì kích thước lớn của các mảnh sùi hoặc sự phá hủy các lá van. Các mảnh sùi cũng dễ vỡ ra và gây huyết tắc.

Đôi khi những biến chứng ở tim hay các vị trí ngoài tim làm chú ý tới viêm nội tâm mạc:

- Biến chứng tim:

- + Hở hoặc hẹp van có suy tim
- + Áp xe hình nhân ở cơ tim có thể kết hợp với thủng động mạch chủ, vách ngăn liên thất hay thành tự do của cơ tim hoặc tổn thương hệ dẫn truyền.
- + Hở một phần van nhân tạo.

- Biến chứng huyết tắc dẫn tới nhồi máu hay nhiễm khuẩn di căn:

- + Tổn thương bên trái đến não (áp xe não), đến lách (áp xe lách), đến thận (áp xe thận) và các vị trí khác.

- Biến chứng thận:

- + Nhồi máu thận.
- + Viêm cầu thận ổ do vi huyết khối. Bệnh có thể dẫn đến hội chứng thận hư hay suy thận hoặc cả hai.
- + Viêm cầu thận lan toả (do lảng đọng các phức hợp) dẫn đến suy thận.
- + Áp xe nhiều ổ trong trường hợp viêm nội tâm mạc cấp do tụ cầu.

Mặc dù chẩn đoán có thể bị nghi ngờ dựa trên sự xuất hiện của một hay nhiều biến chứng trên, cấy máu dương tính là cần thiết để xác định chẩn đoán. Xét nghiệm máu nhiều lần, cấy máu dương tính có thể đạt tới 80 đến 95% trường hợp. Quan trọng hơn việc chẩn đoán viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là dự phòng bệnh bằng kháng sinh ở bệnh nhân với một số thể của bệnh tim bẩm sinh hoặc van nhân tạo khi can thiệp nha khoa hoặc ngoại khoa hoặc làm các thủ thuật khác. Nếu chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời, sống 5 năm nằm trong khoảng từ 50-90%, kết quả tốt nhất với viêm nội tâm mạc bán cấp do liên cầu, xấu nhất với viêm nội tâm mạc do tụ cầu. Suy tim khó điều trị với phá huỷ van hoặc với nhiễm khuẩn không kiểm tra được có áp xe hình nhân thường là chỉ định cho phẫu thuật thay thế van.

## 2.3. Các bệnh cơ tim

### 2.3.1. Viêm cơ tim

#### 2.3.1.1. Đại cương

Viêm cơ tim là *tổn thương của cơ tim có xâm nhập bạch cầu và gây thoái hoá hoặc hoại tử tế bào cơ không do thiếu máu*. Giới hạn lâm sàng của bệnh rộng, từ những tổn thương không triệu chứng và sẽ khởi hoản toàn đến những viêm cấp hoặc bắt đầu muộn hơn với suy tim mạn đến chết đột ngột do suy tim. Khó xác định bệnh chính xác trên lâm sàng vì thường chẩn đoán dựa trên bằng chứng gián tiếp như suy tim có sốt và xuất hiện những thay đổi đột ngột trên điện tâm đồ chứng tỏ có tổn thương cơ tim lan toả mà không có nguyên nhân được xác định. Ở tất cả những bệnh nhân mới xuất hiện suy tim mạn không cắt nghĩa được nguyên nhân, đau ngực hoặc loạn nhịp đe doạ đến đời sống được chỉ định sinh thiết cơ tim, khoảng 4 đến 10% có viêm cơ tim.

Nguyên nhân của viêm cơ tim bao gồm nhiều tác nhân vi sinh học, các hình thái khác nhau của tổn thương do trung gian miễn dịch, nhiễm độc, phản ứng quá mẫn, và phản ứng với các tác nhân vật lý.

Phần lớn những trường hợp viêm cơ tim được theo dõi tốt đều xác định được do nguyên nhân virus. Bệnh có thể xảy ra ở bất cứ tuổi nào; trẻ em, người được điều trị ức chế miễn dịch và phụ nữ có mang đặc biệt dễ bị mắc bệnh. Những tác nhân gây bệnh phổ biến nhất là virus Coxsackie A và B, virus ECHO, virus bại liệt và virus cúm A và B. Trong nhiều trường hợp, tổn thương tim đến sau nhiều ngày hoặc vài tuần sau nhiễm virus nguyên phát ở một cơ quan nào đó như ở phổi, đường hô hấp trên, hệ thống thần kinh cơ như bệnh bại liệt. Đôi khi tổn thương tim là duy nhất hoặc nhiễm khuẩn chủ yếu ở tim và vì vậy được coi là viêm cơ tim nguyên phát. Bằng chứng về nguyên nhân do virus khó xác định ngay cả khi có làm sinh thiết cơ tim. Phần lớn chẩn đoán dựa trên chuẩn độ kháng thể trong huyết thanh. Tuy nhiên phản ứng chuỗi polymerase (PCR) đã xác định được DNA virus ở cơ tim của một số trường hợp viêm cơ tim.

Người ta chưa biết chắc chắn về cơ chế tổn thương cơ tim do virus. Có hai khả năng. Khả năng thứ nhất là do tác động của độc tố và trực tiếp của virus nhưng khả năng này ít. Khả năng thứ hai là viêm cơ tim qua cơ chế trung gian miễn dịch xảy ra ở nhiều trường hợp, có lẽ qua cơ chế phụ thuộc tế bào T. Thường thường viêm cơ tim do virus là một bệnh hai thời kỳ. Thời kỳ đầu là một nhiễm khuẩn ngoài tim được thanh toán sạch bởi các đại thực bào và hệ thống miễn dịch thể dịch. Sau đó là giai đoạn miễn dịch qua trung gian tế bào của lympho bào T chống lại một kháng nguyên mới phát sinh do hậu quả của sự

tương tác giữa virus và cơ tim hoặc kháng nguyên cơ tim phản ứng chéo với virus hoặc mô ngoài tim đã bị tổn thương do virus.

Ít phổ biến hơn là viêm cơ tim gây nên do tác nhân vi sinh vật không phải virus hoặc các sản phẩm của nó như độc tố. Thẻ đặc biệt quan trọng là nhiễm vi khuẩn tim trực tiếp gây nên do Protozoa Trypanosoma Cruzi gây bệnh Chagas. Bệnh Chagas gặp ở nửa số dân trong vùng có bệnh dịch ở Nam Phi và tổn thương ở cơ tim tìm thấy trong khoảng 80% những người bị nhiễm khuẩn. Khoảng 10% bệnh nhân chết trong cơn cấp tính. Các bệnh nhân khác có thể bước vào giai đoạn phản ứng trung gian miễn dịch mạn tính và phát triển những dấu hiệu nặng dần của suy tim từ 10 đến 20 năm sau. Bệnh giun xoắn (trichinosis) cũng là bệnh ký sinh trùng phổ biến nhất kết hợp với tổn thương tim. Một loại viêm cơ tim kinh điển là tổn thương cơ tim gây nên do ngoại độc tố của trực khuẩn thương hàn (Corynebacterium diphtheriae) có đặc điểm là gây những ổ hoại tử tế bào cơ thành mảng có xâm nhập lympho rải rác.

Bệnh Lyme là một bệnh hệ thống do xoắn khuẩn Borrelia burgdorferi có biểu hiện ở da, thần kinh và khớp. Viêm cơ tim xảy ra ở 2/3 số bệnh nhân mắc bệnh Lyme. xoắn khuẩn có thể phát hiện được ở cơ tim một số bệnh nhân. Viêm cơ tim Lyme thường nhẹ và hồi phục được nhưng đôi khi phải điều nhịp vì chẹn dẫn truyền nhĩ thất.

Viêm cơ tim còn xảy ra ở nhiều bệnh nhân mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS). Hai loại viêm cơ tim đã được phân biệt:

- Viêm và tổn thương cơ tim không có tác nhân gây bệnh rõ rệt.
- Viêm cơ tim trực tiếp gây nên do HIV hoặc do một tác nhân gây bệnh cơ hội. Mặc dù các bộ acid nucleic của HIV đã được phát hiện ở một số bệnh nhân chết do mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, liên quan của HIV với bệnh sinh của viêm cơ tim trong bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải không chắc chắn.

Cũng có nhiều nguyên nhân không do nhiễm khuẩn của cơ tim. Viêm cơ tim có thể liên quan đến phản ứng dị ứng (quá mẫn) đối với một số loại thuốc như một số thuốc kháng sinh, thuốc lợi niệu, cao huyết áp. Nhiều thể viêm cơ tim kết hợp với các bệnh hệ thống có nguồn gốc miễn dịch như sốt thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống. Bệnh saccolit của tim và phản ứng loại tim ghép cũng có thể được coi là những thể của bệnh viêm cơ tim.

### 2.3.1.2. Giải phẫu bệnh

#### Đại thể:

Trong giai đoạn cấp của viêm cơ tim, tim có thể bình thường hoặc to, có giãn rộng tâm thất hoặc giãn rộng tất cả các buồng tim. Tổn thương có thể lan

toả hay từng đám. Cơ tâm thất mềm nhũn rất điển hình và thường điểm các ổ nhạt màu hay các tổn thương chảy máu nhỏ. Nội tâm mạc và các van không bị tổn thương hoặc có thể hình thành các huyết khối buồng tim.

Vì thế:

Hình ảnh mô học của viêm cơ tim thay đổi nhiều tùy tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên viêm cơ tim cũng có một số đặc điểm chung. Khi bệnh hoạt động, viêm cơ tim thường có đặc điểm là xâm nhập viêm kẽ của bạch cầu đơn nhân, chiếm ưu thế là lymphô bào và tổn thương các tế bào cơ tim gần các ổ xâm nhập viêm. Tổn thương tế bào cơ tim thường là tổn thương hoại tử nhưng không có hình ảnh điển hình của tổn thương thiếu máu. Nếu chỉ có các tế bào viêm mà không có tổn thương cơ tim thì không đủ chẩn đoán viêm cơ tim vì xâm nhập từng ổ của lymphô bào và bạch cầu đơn nhân cũng thường gặp trong bệnh cơ tim giãn và trong một số trạng thái bệnh lý khác. Các tế bào viêm thường tập trung ở các vùng có mô xơ của cơ tim. Một khác tụ tập từng ổ của bạch cầu đơn nhân (chiếm ưu thế là đại thực bào), đôi khi các tế bào cơ bị hoại tử hoặc có từng ổ của bạch cầu đa nhân trung tính có thể gặp ở cơ tim bệnh nhân vừa được điều trị với liều cao của các thuốc huyết áp như dopamin hoặc có tăng catecholamin nội sinh như trường hợp mắc u tế bào ưa crôm.

Hình thái mô học của phản ứng viêm ở cơ tim với xâm nhập vi khuẩn và nấm phụ thuộc vào loại tác nhân gây bệnh. Nhìn chung phản ứng viêm không khác với phản ứng ở các vị trí khác của cơ thể. Đó là phản ứng mưng mủ thành ổ, thành đám hoặc đôi khi thành những áp xe. Các ký sinh vật lớn thường gây những phản ứng mô điển hình trong cơ tim.

Viêm cơ tim trong bệnh Chagas có đặc tính riêng do sự ký sinh của trypanosoma trong các tế bào cơ, kèm theo xâm nhập viêm của bạch cầu đa nhân trung tính, lympho bào, đại thực bào và đôi khi cả bạch cầu đa nhân toan.

Một thể đặc biệt về hình thái học của viêm cơ tim nguyên nhân không rõ được gọi là viêm cơ tim tế bào không lỗ. Chúng tôi đã gặp một trường hợp rất điển hình. Bệnh có đặc điểm là có xâm nhập viêm lan toả gồm các tế bào khổng lỗ nhiều nhân xen kẽ với lympho bào, bạch cầu ái toan, tương bào, đại thực bào và có thể có hoại tử từng ổ hay lan rộng. Bệnh còn được gọi là viêm cơ tim vô căn hoặc viêm cơ tim Fiedler. Các tế bào khổng lỗ có nguồn gốc là đại thực bào hay từ tế bào cơ.

Nếu bệnh nhân sống sót qua giai đoạn cấp của viêm cơ tim, các tổn thương viêm được sửa chữa không để lại di chứng hoặc khỏi bệnh với xơ hóa nặng dần. Đôi khi mô xơ tồn tại phân tán và khó thấy. Khi tổn thương nặng hơn có thể có các sẹo nhỏ thành ổ tồn tại. Trong trường hợp những ổ xơ hội tụ lại có thể nhìn thấy rõ trên đại thể.

### 2.3.1.3. Diễn biến lâm sàng

Bệnh có thể có các diễn biến lâm sàng khác nhau. Ở một thái cực bệnh có thể hoàn toàn không có triệu chứng và những bệnh nhân này khỏi hoàn toàn và không có di chứng. Ở thái cực kia, bệnh khởi đầu với những biểu hiện nặng và nguy hiểm của suy tim mạn hoặc loạn nhịp. Giữa hai thái cực này là nhiều mức độ tồn thương kết hợp với những triệu chứng như mệt mỏi, khó thở, trống ngực, khó chịu vùng trước tim, đôi khi kèm theo sốt trong viêm cơ tim kèm theo các bệnh nhiễm khuẩn. Có thể có tiếng thổi tâm thu do giãn tâm thất trái. Biểu hiện lâm sàng của viêm cơ tim cũng có thể giống nhồi máu cơ tim cấp. Đôi khi nhiều năm sau khi đợt tấn công của viêm cơ tim đã bị quên đi, bệnh nhân có thể được chẩn đoán là bệnh cơ tim giãn. Bằng chứng chắc chắn nhất về mối liên quan giữa viêm cơ tim và bệnh cơ tim giãn là việc theo dõi sự tiến triển từ viêm cơ tim tới bệnh cơ tim giãn bằng những sinh thiết kế tiếp nhau.

### 2.3.2. Nhồi máu cơ tim

#### 2.3.2.1. Đại cương

Có hai loại nhồi máu cơ tim: nhồi máu cơ tim xuyên thành và nhồi máu cơ tim dưới nội tâm mạc. Mỗi loại có hình thái và ý nghĩa lâm sàng khác nhau. Loại phổ biến nhất là nhồi máu cơ tim xuyên thành. Trong loại này, hoại tử thiếu máu chiếm toàn bộ hoặc gần như toàn bộ bề dày của thành tâm thất theo vùng phân phôi máu của động mạch vành bị tắc. Hình thái nhồi máu này thường xảy ra ở trường hợp vừa xơ động mạch vành, vỡ mảng vừa mở hoặc huyết khối kèm theo. Trái lại, nhồi máu dưới nội tâm mạc xảy ra ở vùng bình thường được tưới máu ít nhất của cơ tim. Vì vậy đó là vùng dễ bị tổn thương nhất khi có giảm dòng máu lưu thông trong động mạch vành. Phần lớn nhồi máu dưới nội tâm mạc do vừa xơ động mạch vành gây hẹp lan toả và giảm toàn bộ dòng máu, không có vỡ mảng vừa hay huyết khối. Tuy nhiên hai loại nhồi máu có liên quan mật thiết với nhau vì trên mô hình thực nghiệm cũng như ở người, nhồi máu xuyên thành thường bắt đầu bằng một vùng hoại tử dưới nội tâm mạc, sau đó hoại tử sẽ lan theo kiểu làn sóng ra toàn bộ bề dày thành tâm thất.

Trước đây nhồi máu cơ tim cấp thường được chẩn đoán do tăng mức men trong máu hoặc dựa vào các tiêu chuẩn khác như sóng Q không phát triển trên điện tâm đồ là tiêu chuẩn chẩn đoán nhồi máu cơ tim dưới nội tâm mạc. Tuy nhiên có hay không có sóng Q không cho phép phân biệt giữa nhồi máu cơ tim dưới nội tâm mạc hay nhồi máu xuyên thành. Điều đáng chú ý là có sự khác nhau về tiên lượng có ý nghĩa giữa nhồi máu cơ tim có hay không có sóng Q. Tỉ lệ nhồi máu cơ tim không có sóng Q (nhồi máu thường nhỏ hơn và thường không có tắc hoàn toàn mạch nuôi vùng nhồi máu) chỉ bằng nửa số bệnh nhân

có sóng Q. Bệnh nhân nhồi máu cơ tim không có sóng Q có tỉ lệ tử vong sớm thấp nhưng tỉ lệ tử vong muộn cao hơn.

Nguy cơ mắc nhồi máu cơ tim quan trọng nhất là vừa xơ động mạch. Nhồi máu cơ tim có thể xảy ra ở bất cứ lứa tuổi nào nhưng tỉ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi. Nhồi máu cơ tim có thể xảy ra ở những người rất già nhưng cũng có thể xảy ra ở những người trẻ, ngay cả trong ba thập niên đầu của đời sống, đặc biệt khi có những yếu tố thuận lợi cho việc phát sinh bệnh vừa xơ động mạch như cao huyết áp, hút thuốc lá, đái đường, tăng cholesterol máu di truyền và các nguyên nhân khác gây tăng lipoprotein máu. 5% trường hợp bệnh xảy ra ở người dưới 40 tuổi và 45% xảy ra ở người dưới 65 tuổi. Nam giới có nguy cơ mắc bệnh nhồi máu cơ tim nhiều hơn ở nữ giới, tuy nhiên sự khác nhau giảm dần khi tuổi tăng. Trừ trường hợp ngoại lệ với những người có bệnh vừa xơ động mạch từ trước, phụ nữ ít bị mắc bệnh nhồi máu cơ tim trong thời kỳ còn sinh đẻ. Việc sử dụng các thuốc uống tránh thai theo công thức cũ làm tăng nguy cơ mắc bệnh nhồi máu cơ tim, nhất là ở những phụ nữ trên 35 tuổi có hút thuốc lá. Những công thức mới của thuốc tránh thai làm giảm rõ rệt lượng oestrogen đã làm giảm nguy cơ mắc nhồi máu cơ tim ở phụ nữ mọi lứa tuổi. Một khía cạnh khác những bằng chứng về dịch tễ học cho thấy việc điều trị thay thế oestrogen ở phụ nữ tiền mãn kinh cũng làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim.

Các vị trí tổn thương của động mạch vành nặng gây nhồi máu cơ tim như thân động mạch vành trái hoặc các nhánh thứ phát như nhánh của động mạch xuống trước trái hoặc nhánh vách của động mạch mū. Trái lại vừa xơ động mạch hẹp hoặc huyết khối của nhánh xuyên trong cơ tim của các thân trên cơ tim thường không bao giờ gây tổn thương. Đôi khi người ta phát hiện ra hiện tượng hẹp nhiều chỗ hoặc huyết khối mà không có nhồi máu cơ tim chứng tỏ tuần hoàn bằng hệ giữa các động mạch vành cung cấp đủ máu để phòng hoại tử thiếu máu. Nhồi máu nhiều nơi có tuổi nhồi máu khác nhau thường gặp trên cùng một tim. Hoại tử lặp lại của các vùng phụ cận gây lan tràn nặng dần của những ổ nhồi máu nhỏ. Khám nghiệm tim trong những trường hợp này thường phát hiện một vùng hoại tử trung tâm cũ hơn vài ngày hoặc vài tuần so với vùng chu vi hoại tử thiếu máu mới hơn. Huyết khối ban đầu có thể lan rộng vì sự lan tràn ngược chiều của huyết khối, co mạch nhiều hơn, co bóp của tim bị rối loạn làm lượng máu chảy qua chỗ hẹp vừa phải thiếu nghiêm trọng. Sự phát triển của các vị trí huyết khối tơ huyết tiểu cầu hoặc xuất hiện loạn nhịp làm rối loạn chức năng tim.

Vùng bị tổn thương trải qua một loạt những biến đổi nặng dần gồm hoại tử động do thiếu máu điển hình, theo sau là phản ứng viêm và sửa chữa giống những thay đổi xảy ra sau tổn thương ở vị trí khác. Hình ảnh của một nhồi máu khi mở tử thi phụ thuộc vào thời gian sống sót của bệnh nhân sau khởi phát nhồi máu cơ tim.

### 2.3.2.2. Bệnh sinh

Dưới đây là những nguyên nhân chính gây nhồi máu cơ tim xuyên thành:

Tác động mạch vành, ít nhất 90% nhồi máu cơ tim cấp xuyên thành gây nên do một huyết khối trong động mạch vành gây tắc nằm trên một mảng vữa xơ loét hoặc tách ra. Hơn nữa nhu cầu tưới máu của cơ tim tăng, cũng như mạch nhanh, hoặc rối loạn huyết động có thể làm cho tình trạng xấu thêm và thường tạo nên kết cục cuối cùng trong một tình trạng xấu sẵn có. Tuy nhiên, cũng có thể có trường hợp huyết khối tắc có thể xảy ra ở những động mạch vành vị vữa xơ động mạch mà không gây nhồi máu. Đó là do giữa những thân trên tim lớn của động mạch vành và những nhánh của nó có hệ tuần hoàn bàng hệ. Hệ thống này có thể mở rộng để cung cấp máu từ những thân tương đối không bị tắc. Sau nhồi máu cơ tim xuyên thành cấp, thường có tác động của nhiều hoặc tất cả các yếu tố sau: vừa xơ động mạch vành nặng, tổn thương mảng vữa cấp tính (bong, loét), huyết khối, hoạt hóa tiểu cầu và co mạch.

Trong trường hợp điển hình, những chuỗi sự kiện sau đây sẽ diễn ra:

- Sự kiện đầu tiên là biến đổi đột ngột của mảng vữa mỡ: chảy máu trong mảng vữa, loét hoặc bong mảng vữa.

- Tiểu cầu tiếp xúc với sợi tạo keo dưới nội mô và các chất chứa của mảng vữa mỡ dẫn tới dính, kết tụ và hoạt hóa tiểu cầu, giải phóng ADP (adenosine diphosphate), một yếu tố kết tụ tiểu cầu mạnh sẽ tạo nên một khối tiểu cầu có thể sinh ra cục nghẽn hoặc gây nên huyết khối tắc.

- Đồng thời các thromboplastin được giải phóng sẽ hoạt hóa đường ngoại sinh của đông máu.

- Các tiểu cầu hoạt hóa giải phóng thromboxan A2, serotonin và các yếu tố tiểu cầu 3 và 4 dẫn đến hiện tượng đông máu, tạo điều kiện cho sự co mạch và làm huyết khối to lên, thường sau ít phút huyết khối trở nên tắc hoàn toàn.

Khi chụp động mạch vành trong vòng 4 giờ đầu sau nhồi máu cơ tim, động mạch vành bị huyết khối được phát hiện ở 90% trường hợp. Tuy nhiên tỉ lệ tắc cấp tính giảm xuống tới 60% khi chụp động mạch muộn hơn vào 12 đến 24 giờ sau khởi phát bệnh. Như vậy theo thời gian, một số tắc trở nên thông tự phát do tan huyết khối hoặc giãn đoạn mạch co hoặc kết hợp cả hai. Liệu pháp tiêu huyết khối bằng truyền fibrinolysin đường tĩnh hoặc động mạch vành để loại trừ huyết khối và tái tạo lại dòng máu của các mạch máu bị tắc đem lại hiệu quả ở 75 - 95% các nhồi máu cơ tim mới. Như vậy huyết khối là nguyên nhân quan trọng của nhồi máu cơ tim cấp và gần như tất cả các huyết khối đều khởi đầu bằng những thay đổi đột ngột của mảng vữa mỡ.

Vào khoảng 10% các trường hợp, nhồi máu xuyên thành cấp không liên quan tới vừa xơ động mạch, cơ chế tắc không phải do huyết khối gây nên:

- Vào khoảng 1/3 các trường hợp này động mạch vành không bị vữa xơ động mạch xác định qua chụp động mạch.

- 60 mạch có hay không có vữa xơ động mạch có thể gây nên thiếu hụt trong tưới máu, có lẽ liên quan với kết dính tiểu cầu.

Cục nghẽn từ huyết khối phia trái hoặc viêm nội tâm mạc sùi hoặc huyết khối đảo ngược từ tim phải hoặc từ tĩnh mạch ngoại vị (qua lỗ bầu dục trong thông liên nhĩ) có thể gây ra tắc động mạch vành.

#### Đáp ứng của cơ tim.

Tắc động mạch vành lớn gây thiếu máu của vùng giải phẫu do động mạch đó tưới máu (được gọi là vùng nguy cơ), rõ nhất dưới nội tâm mạc. Cơ tim thiếu máu cấp trải qua những thay đổi về sinh hoá, chức năng và hình thái nặng dần, hậu quả của nó phụ thuộc nhiều vào tính trầm trọng và thời gian thiếu máu. Hậu quả chính của thiếu máu cơ tim trong giai đoạn khởi đầu là tiêu glucose theo đường yếm khí dẫn đến hiện tượng sinh sản không đủ các phosphat năng lượng cao, đó là creatinin phosphat và adenosin triphosphat (ATP) và tích luỹ các sản phẩm chuyển hoá độc như acid lactic. Hoạt động của cơ tim cực kỳ nhạy cảm với thiếu máu nặng, mất rõ ràng khả năng co bóp trong vòng 60 giây sau khởi phát thiếu máu. Những biến đổi siêu cấu trúc sớm nhất là xung phồng tiểu vật (mitochondria), mất glycogen. Những biến đổi này có thể hồi phục và chết tế bào có thể không xảy ra ngay lúc đó. Thực nghiệm trên chó đã chứng minh chỉ có những thiếu máu nặng kéo dài ít nhất 20 đến 40 phút hoặc lâu hơn mới dẫn đến những thiếu máu không phục hồi (hoại tử) của một số tế bào cơ.

Bằng chứng siêu cấu trúc của tổn thương tế bào cơ là tổn thương siêu cấu trúc của màng tế bào cơ phát triển sau 20 đến 40 phút ở tim thiếu máu nặng. Sau đó là tổn thương vi mao mạch. Như vậy, mặc dù chức năng tim trở thành bất thường trong vòng một phút khởi phát thiếu máu, hoại tử đông của cơ tim chỉ xảy ra sau 20 đến 40 phút thiếu máu nặng. Điều đó chứng tỏ chức năng tế bào cơ tim nhạy cảm với thiếu máu hơn khả năng sống của tế bào cơ.

Nhồi máu cơ tim cấp kinh điển với hoại tử lan rộng xảy ra khi cung cấp máu cho cơ tim giảm nặng dưới nhu cầu trong một khoảng thời gian kéo dài (hàng giờ) gây thiếu máu kéo dài nặng, gây nên mất vĩnh viễn chức năng do chết tế bào bởi hoại tử đông. Trái lại nếu phục hồi được dòng máu nuôi cơ tim xảy ra sau những khoảng thời gian ngừng cung cấp máu ngắn hơn (dưới 20 phút trong hầu hết những cơ tim thiếu máu nặng) thường không xảy ra mất khả năng sống của tế bào cơ.

Thiếu máu cơ tim cũng gây nên loạn nhịp. Chết đột ngột, một nguyên nhân chính của tử vong của những bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim thường gây nên do rung thất vì cơ tim bị kích thích do thiếu máu hoặc nhồi máu. Rất đáng chú ý là những nghiên cứu về những người sống sót sau "chết

"đột ngột" cho thấy phần lớn không phát sinh nhồi máu cơ tim cấp; trong những trường hợp này, thiếu máu là do hẹp động mạch vành mạn tính nặng và trong nhiều trường hợp, tổn thương mảng vừa cấp tính với huyết khối tối thiểu có lẽ là nguyên nhân trực tiếp dẫn đến loạn nhịp gây tử vong.

Tổn thương không phục hồi của tế bào cơ thiếu máu xảy ra trước hết ở vùng dưới nội tâm mạc. Với thời gian thiếu máu kéo dài hơn, làn sóng của các tế bào chết di chuyển ngày càng sâu vào bề dày của thành cơ tim ở vùng thiếu máu. Vị trí chính xác, kích thước, đặc điểm hình thái học đặc hiệu của một nhồi máu cơ tim phụ thuộc vào:

- Vị trí, mức trầm trọng và tỷ lệ phát sinh tắc do vừa xơ động mạch vành.
- Kích thước giường mạch máu được tưới bởi các mạch máu bị tắc.
- Thời gian tắc
- Nhu cầu chuyển hóa oxy của cơ tim bị nguy cơ.
- Sự lan rộng của các mạch máu bàng hệ.
- Sự có mặt, vị trí, mức trầm trọng của co thắt động mạch.

Các yếu tố khác như thay đổi trong áp lực máu và nhịp tim.

Sự lan tràn của hoại tử hoàn tất trong vòng 3 đến 6 giờ ở các mô hình thực nghiệm làm tổn thương hầu như toàn bộ vùng cơ tim bị thiếu máu. Tuy nhiên tiến triển của thiếu máu thường biểu hiện kéo dài hơn ở người vì ở người hệ thống bàng hệ của động mạch vành bị kích thích bởi thiếu máu mạn tính có lẽ phát triển tốt hơn và vì vậy có hiệu quả hơn.

#### 2.3.2.3. Giải phẫu bệnh

Tất cả các nhồi máu xuyên thành gây tổn thương ít nhất một phần của tâm thất trái (bao gồm cả vách liên thất). Khoảng 15-30% của tổn thương này xảy ra ở thành tự do sau và phần sau của vách, lan tràn sang thành tâm thất phải kế cận.

Nhồi máu cô lập của tâm thất phải chỉ xảy ra ở 1-3% trường hợp. Nhồi máu ở tâm nhĩ phải có thể tìm thấy ở 5-10% trường hợp nhồi máu cơ tim cấp, thông thường nhất kết hợp với nhồi máu lớn thành sau tâm thất trái. Nhồi máu xuyên thành thường vượt qua gần như toàn bộ vùng tưới máu của động mạch vành bị tắc nhưng cũng có thể ảnh hưởng đến toàn bộ chu vi của tâm thất trái. Hầu như thường có một riềng hẹp (khoảng 0.1mm) của cơ tim dưới nội tâm mạc còn được bảo toàn do được nuôi dưỡng bằng hình thức khuyếch tán của oxy và chất dinh dưỡng từ buồng tim. Ở một số hiếm trường hợp động mạch vành có thể gần như hoàn toàn bình thường mặc dù đã xem xét kỹ. Trường hợp này có thể được cất nghĩa là do co mạch hoặc huyết khối bị tiêu. Tần số của hẹp nặng (và huyết khối) của một trong ba thành động mạch chính và vị trí tương ứng của tổn thương cơ tim như sau:

Động mạch vành trái trước xuống <u>(40 - 50%)</u>	Thành trước của tâm thất trái gần mỏm, <u>2/3 trước</u> của vách liên thất.
Động mạch vành phải	Thành dưới sau của tâm thất trái; <u>1/3</u> sau của vách liên thất, thành tự do sau thất phải trong một số trường hợp.
Động mạch vành mū trái	Thành bên của tâm thất trái.

#### Đại thể:

Chẩn đoán giải phẫu bệnh nhồi máu cơ tim sớm là điều khó khăn, đặc biệt khi tử vong xảy ra sau vài phút tới vài giờ sau khi bắt đầu tổn thương thiếu máu vì những thay đổi hình thái tiến triển chậm. Nhồi máu cơ tim dưới 12 giờ thường không rõ khi xét nghiệm đại thể. Tuy nhiên thường có thể phát hiện vùng hoại tử bằng những thay đổi mô hoá học. Những thay đổi này trở nên rõ ràng sau 2 đến 3 giờ. Nhưng mảnh mô vào dung dịch triphenyltetrazolium clorid (TTC) sẽ làm cho vùng cơ tim không bị nhồi máu có màu đỏ gạch do các men dehydrogenase còn được bảo toàn. Vì men dehydrogenase không có trong các vùng hoại tử thiếu máu, nó bị thoát ra ngoài qua màng tế bào bị tổn thương, vùng nhồi máu bị phát hiện như một vùng nhạt màu, không nhuộm. Vì vậy tổn thương có thể được nhìn thấy trên đại thể. Sau 18 đến 24 giờ, tổn thương có thể được xác định bằng cách cố định thông thường các mảnh mô (kể cả khi không nhuộm với TTC) vì hoặc nhạt màu hoặc có màu đỏ thẫm vì máu bị út lại. Dần dần nhồi máu trở thành một vùng mật độ mềm, màu vàng, giới hạn rõ. Sau 10 ngày đến 2 tuần, ổ nhồi máu được viền bởi một vùng xung huyết của mô hạt có nhiều mạch máu. Nhiều tuần lễ sau đó vùng tổn thương trở thành một sẹo xơ.

#### Những thay đổi mô học:

Những thay đổi mô học cũng có một hậu quả tương đối khó cắt nghĩa. Xét nghiệm hiển vi quang học trên những tiêu bản nhuộm theo phương pháp thông thường, những thay đổi điển hình của hoại tử đông không thể phát hiện được ít nhất trong vòng 4 - 12 h đầu. "Những sợi cơ l่าน sóng" có thể có ở vùng ngoại vi ổ nhồi máu. Có thể cắt nghĩa cơ chế của những thay đổi này là do sự co kéo quá mạnh trong thi tâm thu của các sợi cơ tim còn sống sót ngay cạnh những sợi cơ tim đã chết không còn co bóp, chúng bị kéo giãn và uốn lờn sóng. Thay đổi thiếu máu có thể gặp ở vùng rìa ổ nhồi máu: cái gọi là thoái hoá hốc hoặc tiêu tế bào cơ tạo thành các hốc lớn trong bào tương tế bào, chứa nước. Những thay đổi có thể hồi phục được đặc biệt phổ biến ở một riềm mỏng của tế bào sống sót dưới nội mô. Hốc hoá tế bào cơ dưới nội mô có thể được phát hiện khi không có nhồi máu, đó là thiếu máu mạn tính nặng.

Cơ bị hoại tử kích thích một phản ứng viêm cấp, điển hình nhất là trong vòng 2 - 3 ngày, sau đó các đại thực bào sẽ thực bào những tế bào cơ hoại tử (rã

nhất từ 5 - 10 ngày) và vùng bị tổn thương sẽ được thay thế dần bằng sự phát triển một mô hạt giàu huyết quản, rõ nhất từ 2 - 4 tuần, dần dần mô hạt này sẽ ít huyết quản và nhiều xơ hơn. Trong nhiều trường hợp sẹo sẽ hình thành tốt vào tuần lễ thứ 6 nhưng hiệu quả của sửa chữa phụ thuộc vào kích thước của tổn thương ban đầu. Một ổ nhồi máu lớn không thể khỏi nhanh như một ổ nhồi máu nhỏ. Một khi một tổn thương khỏi hoàn toàn kết không thể phân biệt được tuổi của nhồi máu (một ổ nhồi máu 8 tuần và một tổn thương cũ 10 năm có thể trông giống nhau).

Hình thái học của một ổ nhồi máu dưới nội tâm mạc có thể giống với hình thái của tổn thương xuyên thành. Tuy nhiên theo định nghĩa vùng hoại tử giới hạn ở 1/3 trong của thành tâm thất trái. Tổn thương có thể nhiều ổ chiếm phần chu vi tâm thất trái, hoặc đôi khi chiếm toàn bộ tâm thất trái. Hậu quả tạm thời của những thay đổi đại thể và vi thể giống như nhồi máu cơ tim xuyên thành, những thay đổi về đại thể có thể không giới hạn rõ như trong các tổn thương lớn.

Những biến chứng về hình thái học đến sau nhồi máu cơ tim bao gồm vỡ tim, viêm ngoại tâm mạc, huyết khối thành và phình mạch.

#### Hậu quả và biến chứng của nhồi máu cơ tim:

Chẩn đoán lâm sàng nhồi máu cơ tim dựa trên 3 dấu hiệu sau: triệu chứng lâm sàng, thay đổi về điện tâm đồ và tăng enzym huyết thanh đặc hiệu, mặc dù những hình thái chẩn đoán khác vẫn có giá trị. Trường hợp điển hình khởi đầu thường đột ngột, bắt đầu với đau vùng dưới xương ức hoặc vùng trước tim nặng, thường lan ra vai, cánh tay hoặc xương hàm, thường kèm theo toát mồ hôi, buồn nôn, nôn hoặc khó thở. Đôi khi biểu hiện lâm sàng chỉ là khó chịu vùng thượng vị hoặc dưới xương ức và được cảm nhận như "khó tiêu" hoặc "ợ nóng". Ở khoảng 10 - 15% bệnh nhân, khởi đầu của bệnh hoàn toàn không có triệu chứng và bệnh chỉ được phát hiện muộn hơn bằng những thay đổi điện tâm đồ, thường có các sóng Q mới.

Những men bào tương hoà tan thường bị lọt ra ngoài các tế bào cơ tim bị tổn thương nặng. Tăng men huyết thanh đặc biệt là creatin phosphokinase (CPK) và lactat dehydrogenase (LDH) là những chỉ số nhạy cảm và đáng tin cậy của nhồi máu cơ tim. Mức CPK huyết thanh tăng trên mức bình thường trong vòng 4 - 8 giờ.

Tăng đồng men MB của CPK (CPK - MB) là khá đặc hiệu trong nhồi máu cơ tim. Mặc dù một lượng rất nhỏ CPK-MB có ở ruột non, lưỡi, cơ hoành, tử cung và tiền liệt tuyến, bệnh của các cơ quan này có thể gây tăng nhẹ đồng men nhưng cũng không gây nhầm lẫn với nhồi máu cơ tim. Mức LDH chỉ bắt đầu tăng vào khoảng 24 giờ, đạt đến đỉnh cao trong 3 đến 6 ngày và có thể trở lại bình thường vào cuối tuần lễ thứ hai. Những hình thái chẩn đoán khác như

siêu âm tim, nghiên cứu phóng xạ đánh dấu, chụp cộng hưởng từ đôi khi cung cấp những số liệu bổ sung về giải phẫu, sinh hoá và chức năng.

Diễn biến lâm sàng:

Sau khởi phát của hiện tượng thiếu máu cấp, bệnh diễn biến theo nhiều cách. Diễn biến ngắn và xấu nhất là chết đột ngột do tim trong vòng 1 đến 2 giờ (20% bệnh nhân) chiếm một nửa số tử vong của bệnh tim thiếu máu. Nếu bệnh nhân có nhồi máu cơ tim cấp vào được bệnh viện, có thể gặp những biến chứng nặng. Số không biến chứng chỉ chiếm 0-20% trường hợp.

Những biến chứng đó là:

- Loạn nhịp tim: 75-95% các trường hợp biến chứng.
- Suy tim, xung huyết thất trái và phù phổi từ nhẹ đến nặng (60%)
- Choáng do tim: 10-15%.
- Võ thành tự do, vách tim hoặc cơ nhú 1 - 5%
- Huyết khối: huyết tắc: 15-40%.

Nhồi máu cơ tim gây rối loạn chức năng tâm thất trái tuỳ thuộc vào kích thước của tổn thương nhưng thường nhất là có suy tâm thất trái ở một mức độ nào đó với hạ huyết áp, sung huyết phổi, tràn dịch vào khoang kẽ phổi. Suy tim có thể nhẹ hoặc thoáng qua hoặc có thể tiến triển nặng dần đến mức khi phổi gây rối loạn hô hấp nặng. "Suy bơm" (pump failure) nặng (choáng tim) xảy ra trong khoảng 10-15% bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim, nói chung chứng tỏ nhồi máu lớn (thường lớn trên 40% tâm thất trái).

Nhiều bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền và kích thích tim đến sau nhồi máu cơ tim và đó cũng là nguyên nhân chết đột ngột. Nó thường có dạng nghẽn tim, nhịp chậm xoang, nhịp nhanh xoang, co thắt sớm hoặc nhịp nhanh thất, rung thất hoặc vô tâm thu. Can thiệp kịp thời và đúng có thể kiểm soát được loạn nhịp gây tử vong ở nhiều bệnh nhân.

Bệnh nhân nhồi máu cơ tim còn có nguy cơ vỡ tim hay huyết khối thành gây huyết tắc ở ngoài vị trí vỡ tim gây hậu quả xấu nhất. Hội chứng vỡ tim là do suy yếu cơ học của cơ tim bị hoại tử và kế sau là phản ứng viêm bao gồm:

- Võ thành tự do của tâm thất dẫn đến tràn máu màng tim và ép tim.
- Võ vách liên thất (ít phổ biến) dẫn đến thông trái sang phải
- Võ cơ nhú (ít gặp nhất) gây chảy ngược qua van hai lá nặng, cấp tính.

Vỡ tim có thể xảy ra ở hầu như mọi thời điểm sau nhồi máu cơ tim nhưng hầu như thường gặp nhất vào khoảng 4 đến 7 ngày sau khởi phát bệnh. Trào ngược qua van hai lá sau nhồi máu cơ tim cũng thường gặp do rối loạn chức năng do thiếu máu sớm của cơ nhú và của cơ tim phía dưới không có vỡ tim và muộn hơn do xơ hoá và co ngắn cơ nhú hoặc giãn tim.

Viêm ngoại tâm mạc tơ huyết hoặc tơ huyết chảy máu thường phát triển vào khoảng ngày thứ hai hoặc ngày thứ ba. Tổn thương thường khu trú ở vùng trên vùng hoại tử và thường được sửa chữa khi khôi nhồi máu. Viêm ngoại tâm mạc là phản ứng của thương tâm mạc gây nên do nhồi máu xuyên thành nằm ngay dưới vùng tổn thương viêm.

Lan rộng của nhồi máu được xác định bằng những ổ nhồi máu mới cạnh một ổ nhồi máu có sẵn phải được phân biệt với hiện tượng giãn rộng của nhồi máu được xác định bởi sự kéo dài, mỏng đi và giãn rộng mất cân đối của vùng nhồi máu, thường có huyết khối thành kết hợp. Phình thất là một biến chứng muộn, phổ biến nhất là do hậu quả của một nhồi máu xuyên thành của thành trước và vách khi khôi bệnh biến thành một vùng sẹo mỏng phồng lên trong tim thu. Giãn rộng của nhồi máu cơ tim sớm tạo điều kiện cho sự hình thành sẹo mỏng và phình mạch tim muộn. Với bất kỳ loại nhồi máu nào, sự kết hợp của một bất thường trong co bóp cơ tim tại chỗ (gây ú trệ) với tổn thương nội tâm mạc (tạo nên một bề mặt sinh huyết khôi) có thể tạo điều kiện hình thành huyết khôi và huyết khôi nghẽn mạch.

Khả năng dẫn đến những biến chứng đặc hiệu và tiên lượng sau nhồi máu trước hết phụ thuộc vào kích thước của nhồi máu cơ tim, sự lan rộng theo bề dày của thành cơ tim (dưới nội tâm mạc hay xuyên thành). Nhồi máu xuyên thành tim lớn có khả năng gây choáng tim, loạn nhịp và suy tim xung huyết muộn. Bệnh nhồi máu xuyên thành trước có nguy cơ lớn nhất bị giãn rộng vùng huyết khôi thành và vỡ tim, vì vậy có diễn biến lâm sàng xấu hơn nhiều so với nhồi máu thành dưới (sau). Trái lại nhồi máu xuyên thành sau lại dễ bị biến chứng bởi tắc dẫn truyền nặng, tổn thương tâm thất phải hoặc cả hai. Mặc dù huyết khôi thành có thể hình thành trên bề mặt của nhồi máu dưới nội tâm mạc, các biến chứng khác như viêm ngoại tâm mạc, vỡ tim và phình thất hiếm xảy ra.

Nhiều thay đổi cấu trúc động duy trì cung lượng tim sau nhồi máu. Đầu tiên là có phì đại bù trừ của phần cơ tim không bị nhồi máu, điều đó có lợi về mặt huyết động. Giảm hoạt động của thất muộn với giảm chức năng co bóp vùng hay toàn bộ có thể xảy ra do thay đổi thoái hoá của cơ tim còn sống sót.

Tiên lượng ngắn và dài sau nhồi máu cơ tim phụ thuộc và nhiều yếu tố, quan trọng nhất là chất lượng còn lại của chức năng thất trái và sự lan rộng của tắc mạch trong các mạch máu nuôi phần cơ tim còn sống sót. Tử vong chung do nhồi máu cơ tim còn cao, vì vậy việc dự phòng nhồi máu ở những người chưa bao giờ bị nhồi máu qua việc kiểm tra những nguy cơ rủi ro và dự phòng tái nhồi máu ở những người vừa khỏi sau nhồi máu cơ tim cấp là cần thiết và là biện pháp tích cực.

# BỆNH MẠCH

Xơ động mạch (artériosclérose) là một nhóm những bệnh gây dày và mất chun của thành động mạch (chủ yếu là lớp áo trong). Xơ động mạch nói chung gồm 3 loại:

- Xơ mỡ động mạch (hay xơ vữa động mạch - athérosclérose) có đặc điểm là sự hình thành những mảng vữa mỡ do sự lắng đọng tại chỗ của lipit ở lớp áo trong.
- Vôi hóa lớp áo giữa còn gọi là bệnh Mönckeberg, thường gặp ở các động mạch cơ.

- Xơ tiểu động mạch có đặc điểm là sự dày lên do quá sản xơ và thoái hoá trong của toàn bộ thành động mạch. Trong 3 loại nói trên, xơ mỡ động mạch là loại thường gặp và quan trọng nhất, coi như tổn thương sinh lý ở người nhiều tuổi.

## 1. XƠ MỠ ĐỘNG MẠCH

Trong những nguyên nhân gây tử vong ở phương Tây, xơ mỡ động mạch đứng hàng đầu, khoảng 50% hay hơn, chủ yếu do tổn thương ở tim (nhồi máu cơ tim) và ở não (nhồi máu, chảy máu não)...

Ở Việt Nam, theo thống kê của giáo sư Vũ Công Hoè, trong những thập niên 70 trở về trước bệnh còn đang ở hàng thứ yếu, ngang với bệnh ung thư, khoảng 10 - 12% tử vong ở Bệnh viện Bạch Mai song từ đầu thập niên 90 đến nay, bệnh có xu hướng tăng lên rõ rệt.

### 1.1. Định nghĩa

Xơ mỡ động mạch là một bệnh thầm lặng và tiến triển lâu như bắt đầu từ khi sinh ra và có đặc điểm hình thành ngày càng nhiều những mảng vữa mỡ ở lớp áo trong của động mạch chủ, những động mạch có kích thước trung bình và lớn thuộc loại động mạch có mạch nuôi mạch (vasa-vasorum)

### 1.2. Giải phẫu bệnh đại thể

Tổn thương hệ thống của toàn bộ lớp áo trong các động mạch nói trên, nhiều hay ít, rõ hay không rõ, tùy theo từng người và từng chỗ. Thường thì các động mạch lớn tổn thương trước và nhiều.

Động mạch chủ: rộng, hẹp từng chỗ, hình như dài thêm, có khi ngoằn ngoèo.

Mặt trong (nội mạc): nổi lên những mảng xơ mỡ.

Màu: trước trắng xám, sau vàng đục, xám đen nếu có chảy máu.

Hình dạng: có thể hướng dọc, hướng ngang, thường tròn, hơi dài, có khi nổi cao như hình núi, nhất là khi có vôi hoá và huyết khối đi kèm: hay gấp ở khu dưới động mạch chủ bụng.

Chất: trước chun, chắc, sau cứng xơ, sau nữa thật rắn khi vôi hoá.

Mặt trên: bóng khi có nội mô phủ. Ráp gọn, mất nhẵn khi loét

Cắt mảng xơ mỡ:

- Mặt ngoài nồng có một lớp mỏng mô liên kết xơ, thoái hoá kính (trong).

- Phía dưới là một chất xốp màu vàng nhạt, có khi khô như bột, có khi ướt nhão giống như mỡ, như vữa. Khi tiến triển, mảng xơ mỡ biến đổi như sau:

- Loét: mặt ngoài mất nhẵn, phủ huyết khối to hay nhỏ.

- Vôi hoá: sinh ra những mảng bờ dày, rất rắn, khó cắt.

- Mảng vôi có thể cao lên một cách thất thường, hướng dọc theo đường máu chảy; giống như dây núi; ở kẽ các dây núi đó là những huyết khối khi to khi nhỏ.

- Những mảng vôi và huyết khối có thể bong ra, gây nên những loét sâu hoặc nồng, có thể là nguyên nhân gây tắc mạch (embolie) ở xa và phồng mạch tại chỗ (phồng mạch tách).

- Khi bong thường gây chảy máu nhiều hay ít, vì các mảng mỡ, không như nội mạc động mạch lành mạnh dinh dưỡng bằng thẩm thấu, mà do nhiều huyết quản tân tạo nhỏ.

- Mảng xơ mỡ bong dễ dàng làm tổn thương thành động mạch, tạo điều kiện cho huyết khối dễ phát sinh.

Ở giữa các mảng xơ mỡ, thành động mạch dày và xơ, màu xám, có khi bị rãnh rùm theo chiều dọc, do co lại.

Toàn bộ động mạch chủ là một ống cứng, mất chun.

Tổn thương rõ nhất ở phần bụng, phần hông, và phần quai động mạch chủ, trên các van tổ chim.

Đặc biệt các mảng xơ mỡ cũng hay gấp ở các lỗ ra của động mạch nhánh.

Ở chỗ ống động mạch, thường có một mảng xơ mỡ rất rõ và to. Ở các động mạch cơ, xơ mỡ hoá chậm hơn động mạch chủ; các mảng xơ hoá nhỏ hơn và ít mỡ hơn.

Một ngoại lệ là động mạch vành nhiều khi xơ hoá sớm vào khoảng 30 tuổi, trong khi không có hay ít xơ mỡ ở động mạch chủ (?) và hay gấp ở phần gốc động mạch vành trước.

Xơ mỡ động mạch não đến chậm hơn: động mạch nền và động mạch não giữa tổn thương nặng hơn các động mạch khác.

Động mạch cảnh trong hay có xơ mỡ gần chỗ phân chia của động mạch chung.

Xơ mỡ động mạch thận có thể là một nguyên nhân cao huyết áp.

Xơ mỡ động mạch bụng (thân tạng, động mạch mạc nối...) gần đây được người ta nói đến vì có thể gây những cơn đau bụng, chẩn đoán khó.

Động mạch lách cũng hay xơ mỡ.

Động mạch ngoại vi, đặc biệt động mạch đùi và động mạch khoeo, khi xơ mỡ có thể gây những tổn thương hoại tử ở đầu chi.

*Tai biến:* ở Việt Nam có phần trái ngược với các nước phương Tây, tai biến xảy ra thường gặp ở động mạch não. Theo thống kê của Bệnh viện Việt-Xô và Bệnh viện Việt - Tiệp, chiếm gần 60%. Tại Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi đã khám nghiệm tử thi trên 217 trường hợp tử vong do tai biến mạch máu, trong đó động mạch não chiếm 88,6% trong lúc động mạch vành tim chỉ có 11% (Nguyễn Văn Phi và cs - Y học Việt Nam số 1 năm 1977).

Để đánh giá mức độ của bệnh, Tổ chức Y tế thế giới đã có một bảng phân độ tổn thương như sau:

- Độ 0 (không): các tổn thương xơ mỡ ở giai đoạn đầu; ở giai đoạn này sự lắng đọng của những hạt mỡ ở lớp áo trong chưa nổi rõ trên mặt động mạch.

- Độ I: những tổn thương xơ mỡ bắt đầu hình thành những chấm hoặc những vạch mảnh, màu vàng đục, nổi rõ trên mặt động mạch, có thể hợp thành từng mảng nhỏ.

- Độ II: tổn thương hình thành những mảng lớn nổi cao trên mặt động mạch, bao gồm chủ yếu những mô xơ do phản ứng quá sản ở vùng tổn thương, có màu trắng đục hay màu trắng xám.

- Độ III: gồm những tổn thương phức tạp: loét, chảy máu, hoại tử hoặc huyết khối, có thể kèm theo calci hoá ở vùng trung tâm hoại tử.

- Độ IV: thành động mạch calci hoá, đôi khi xương hoá làm vách động mạch rất cứng.

Ở đây, cần lưu ý việc phân độ tổn thương của Tổ chức Y tế thế giới; độ 0 và độ I chỉ khác nhau ở chỗ không nhìn thấy được hoặc nhìn thấy được những tổn thương trên đại thể bằng mắt thường. Trên vi thể, tổn thương cơ bản đều giống nhau: chủ yếu là sự lắng đọng tại chỗ các lipid. Nếu đem nhuộm đại thể các động mạch bằng dung dịch Soudan IV, các tổn thương ở độ 0 và độ I đều bất màu đỏ tươi như nhau.

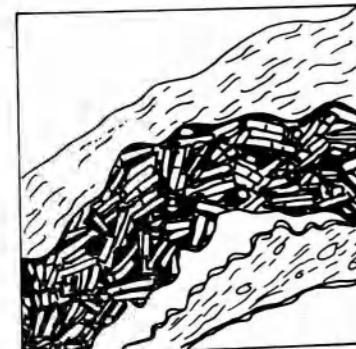
### 1.3. Giải phẫu bệnh vi thể

Mỗi lớp áo đều bị tổn thương nhưng chủ yếu là lớp áo trong. Ở một động mạch tổn thương có thể nặng hay nhẹ, rõ nhất và đến sớm nhất cũng ở lớp áo trong.

Thoạt tiên người ta thấy xuất hiện sự lắng đọng của những hạt mỡ ở lớp áo trong và ngày càng nhiều lên tạo thành từng ổ; đồng thời lớp áo trong dày lên do quá sản của mô xơ.

Lớp chun trong bị phân tán, xâm nhập xơ và đứt thành từng mảng, thay thế bằng những sợi chun tản tạo phát triển lộn xộn.

Ở kẽ mô và các tế bào xơ non, mô bào, bạch cầu một nhân, có ứ đọng chất mỡ, thuộc loại cholesterol; mỡ thường tập trung nhiều ở khu hoại tử, gần phía nội mô, hình lám chấm sáng, có chỗ bắt màu hồng nhạt. Có thể gặp những tinh thể cholesterol tự do hình thoi (Hình 21).



Hình 21. Tinh thể cholesterol

Những thành phần xơ và mỡ kể trên làm cho nội mạc huyết quản nổi lên từng mảng trông thấy ở đại thể.

Vôi hoá, có khi xương hoá, khá phổ biến ở những mảng xơ mỡ cũ, có đã lâu ngày.

Một số nhỏ tế bào viêm như lympho bào, đại thực bào, có khi cả tế bào khổng lồ vật lạ, thường hay gặp ở quanh các ổ xơ mỡ. Nội mạc huyết quản có những mao mạch tân tạo, bình thường không bao giờ gặp, chúng mọc từ lòng huyết quản và từ các vasa - vasorum (mạch nuôi mạch).

Khi loét, các mảng xơ mỡ, nhất là các mảng đã vôi hoá gây chảy máu và lắng đọng hemosiderin. Loét sâu có thể để tro lớp dưới nội mô, tạo điều kiện cho huyết khối phát sinh hoặc thả chất xơ mỡ vào máu, gây những tắc mạch ở xa (não, cơ, tim,...). Lớp áo giữa cũng dày, mất cơ trơn, tăng chất keo, sợi tạo keo và thoái hoá kính.

Chất vôi có thể lắng đọng thành hạt nhỏ như bụi ở tế bào cơ trơn và dây chun. Dưới những mảng xơ mỡ lớn, lớp áo giữa có thể mỏng, khi có hoại tử, các lớp áo bị luồng máu tách rời, và là nguyên nhân của những phồng mạch kiểu túi hay kiểu tách..

Lớp áo ngoài cũng hơi dày và xơ hoá. Rải rác có thể gặp một số nhỏ tế bào viêm loại lympho, nhất là xung quanh các mạch nuôi mạch (vasa - vasorum) phụ thuộc vào mảng xơ mỡ.

## **2. CALCI HÓA LỚP ÁO GIỮA KIẾU MÖNCKEBERG**

Xơ cứng lớp áo giữa có đặc tính là có calci hoá hình nhăn của lớp áo giữa, thường là động mạch cơ, có kích thước trung bình. Mặc dù loại xơ cứng này có thể cùng tồn tại với xơ mỡ trên cùng một bệnh nhân hoặc trên cùng một mạch máu, hai bệnh này khác nhau hoàn toàn về giải phẫu lâm sàng và cả về nguyên nhân.

Những động mạch hay có tổn thương là: động mạch đùi, cánh tay, cẳng tay, cẳng chân, và động mạch sinh dục.

Bệnh gặp cả ở nam, nữ giới và rất hiếm ở thời kỳ trước 50 tuổi, nguyên nhân chưa rõ ràng nhưng người ta chấp nhận là có liên quan với sự nhiễm độc mạch kéo dài.

Khái niệm này dựa trên những công trình thực nghiệm ở súc vật: khi tiêm kéo dài bằng đường tĩnh mạch những thuốc co mạch như adrenalin, nicotin, có thể sinh ra calci hoá lớp áo giữa.

Calci hoá hình nhăn hoặc hình mảng có thể riêng biệt, hay gắn với nhau thành một ống cứng, những tổn thương này không làm giảm lòng mạch. Nội mạc biến dạng nhưng nguyên vẹn, calci hoá không kèm theo những phản ứng viêm quan trọng, calci cũng không tấn công vào lớp áo trong cũng như áo vỏ. Những mảng calci hoá có thể sinh xương, kể cả tuỷ xương.

Bệnh này ít quan trọng trong lâm sàng sinh ra những vùng mỡ đục trên phim của mạch máu các chi ở những người cao tuổi. Những tổn thương này không làm hẹp, cũng không làm tắc các mạch máu (Sibert và c.s 1953)

## **3. XƠ TIỂU ĐỘNG MẠCH**

Tiểu động mạch có đường kính ngoài dưới 0,3mm (300micromet). Xơ tiểu động mạch gồm hai loại:

- Xơ tiểu động mạch kính (thoái hoá trong)
- Xơ tiểu động mạch quá sản

### **3.1. Xơ tiểu động mạch kính**

Ở đây có dày toàn bộ thành động mạch, làm cho lòng hẹp. Chất kính lỏng đọng ở lớp áo trong và lớp áo giữa, nó dày lên rất nhiều, ít tế bào, nhiều chất đệm, thuần nhất trong như kính. Kính hiển vi điện tử cho thấy chất kính sinh ra do quá sản của màng đáy nội mô và biến đổi của tế bào cơ (tế bào cơ trơn teo nhỏ và biến đi thay thế bằng chất kính).

Ở những tiểu động mạch gian mũi thận, lớp nội mạc dày lên không đều do lỏng đọng một chất kính dưới nội mô, màu hồng nhạt, chứa rất ít tế bào xơ và sợi tạo keo.

Lớp chun trong dày do các dây chun bị phân tán và quá sản. Lớp áo giữa cũng nhiều chất chun và sợi tạo keo và cũng kinh hoá một phần lớn. Lớp áo ngoài xơ hoá rõ Chất kính gấp nhiều ở tiểu động mạch trước cầu thận, thuận nhất hay lỗ rõ hốc, chứa lipit, ở các tổn thương lâu ngày. Xơ tiểu động mạch kính là một tổn thương thoái hoá, làm yếu dần động mạch, do tác động cơ học của tuần hoàn.

Cũng như xơ động mạch nói chung, nó tăng với tuổi, gấp ở một số người dưới 60 tuổi có huyết áp bình thường.

Đái tháo đường làm tăng tần số và tính chất ác tính của xơ tiểu động mạch.

Xơ kính tiểu động mạch là một đặc điểm quan trọng trong bệnh thận và không phải là một tổn thương đặc hiệu của cao huyết áp. Cao huyết áp chỉ làm cho tiến triển nhanh một quá trình thoái hoá với tuổi của tiểu động mạch. Mức độ xơ hoá tiểu động mạch chỉ đánh giá mức ác tính của cao huyết áp khi so sánh với tuổi, nặng hơn ở người trẻ.

Xơ tiểu động mạch kính không phân phôi đều ở mọi phủ tạng. Những động mạch phát sinh từ động mạch chủ hay bị tổn thương hơn cả. Động mạch thận phân chia sớm, để một áp lực được truyền cho các động mạch đến cầu thận, nên hay bị tổn thương hơn cả. Rồi đến tiểu động mạch thượng thận, tuy, gan, túi mật, não, vòm mạc, ruột. Tiểu động mạch tim, cơ, xương, da, tuyến giáp, phổi, ít kính hoá. Tiểu động mạch lách kính hoá sớm nhưng không có liên quan đến cao huyết áp.

### **3.2. Xơ tiểu động mạch quá sản**

Xơ tiểu động mạch quá sản thường có liên quan với sự tăng lên cấp tính hoặc nặng của huyết áp, vì thế là một đặc điểm của cao huyết áp ác tính.

Dưới kính hiển vi, có sự dày lên hình thành những lá đồng tâm kiểu "vỏ hành" ở thành của những tiểu động mạch, với sự giảm kích thước của lòng động mạch.

Dưới kính hiển vi điện tử, những tế bào này hình như sinh ra từ những tế bào cơ trơn tối (Spiro và cs. 1965), màng đáy cũng dày. Đôi khi những thay đổi thuộc quá sản này kèm theo sự lăng đọng của các chất dạng tơ huyết và hoại tử cấp tính của thành mạch.

Xơ tiểu động mạch quá sản thường quan sát thấy ở những người trẻ có cao huyết áp ác tính, còn gọi là xơ động mạch thận ác tính. Những tiểu động mạch ở các mô khác của cơ thể cũng bị tổn thương như ở tuyến thượng thận, thành của túi mật, tiểu động mạch quanh tuy, ruột. Người ta không biết vì sao các động mạch này có những thay đổi và rõ hơn ở các cơ quan khác.

Một điều không phải là hiếm, khi cả hai loại xơ tiểu động mạch cùng hiện

diện trên cùng một mạch máu. Cao huyết áp gọi là lành tính khi có một quá trình tăng huyết áp chậm chạp, tiếp theo có thể xảy ra một tăng huyết áp ác tính, kèm theo những triệu chứng thần kinh, chủ yếu ở não, mắt, v.v...

#### 4. CƠ CHẾ CỦA XƠ MỎ ĐỘNG MẠCH

##### 4.1. Bệnh căn

Cho đến nay, việc tìm căn nguyên của bệnh vẫn chưa được xác định một cách rõ ràng. Nhiều tài liệu nghiên cứu đã nêu lên một loạt nguyên nhân khác nhau:

Tuổi: tuổi càng nhiều xơ mỏ động mạch càng tăng. Sau 30 tuổi, không một ai tránh khỏi bệnh.

- Giới: ít khác nhau, ở lứa tuổi sinh đẻ, nữ ít bị hơn nam.  
- Di truyền: Không rõ, có thể do ngoại cảnh và do cao huyết áp hơn là di truyền.

- Nòi giống: có lẽ phụ thuộc vào địa dư và chế độ ăn hơn là nòi giống (?)  
- Chế độ ăn: xơ mỏ động mạch ít gặp hoặc là bệnh nhẹ hơn ở những xứ ăn uống đơn giản, ít mỏ, nhất là mỏ động vật bao hoà.  
- Rối loạn chuyển hóa lipit: một số bệnh, trong đó có rối loạn chuyển hóa lipit, đặc biệt có tăng mỏ huyết, nhất là tăng cholesterol huyết, thường kèm theo xơ mỏ động mạch (nặng và hay gặp hơn), như đái tháo đường, tăng cholesterol huyết, cường tuyến giáp...  
- Cao huyết áp: khi có cao huyết áp xơ mỏ động mạch càng nặng ở mọi lứa tuổi.

Ở người trẻ, xơ động mạch thường đi kèm theo một cao huyết áp ác tính. Cao huyết áp ở người nghiện thuốc, xơ mỏ thường nặng hơn.

Động mạch phổi thường không xơ, trừ ở những người già và gặp trong mọi trường hợp có tăng áp lực phổi.

##### 4.2. Bệnh sinh

Người ta không biết rõ nguyên nhân cũng như bệnh sinh của xơ mỏ động mạch. Xơ mỏ động mạch là một quá trình phức tạp có thể coi như có sự ảnh hưởng xen kẽ động học giữa những yếu tố sau đây:

Cấu trúc và trao đổi chất của thành mạch

Thành phần của máu

Lưu huyết động học (Getz và cs, 1969).

Người ta biết rằng:

- Ở nhiều quần thể, dù ở môi trường nào, xơ mỡ động mạch cũng bắt đầu phát sinh từ tuổi rất trẻ, có thể từ thời bú mẹ.

- Độ nặng của xơ mỡ tăng lên cùng với lứa tuổi, và thực tế 100% của nam và nữ ở các quần thể, khi chết đều có xơ mỡ động mạch ở mức độ khác nhau.

- Có những khác biệt lớn về độ nặng của bệnh giữa những cá thể cùng tuổi.

- Nói chung, phụ nữ ít bị xơ mỡ động mạch và bệnh tim - động mạch vành hơn nam giới và đặc biệt trước thời kỳ mãn kinh.

- Có sự khác nhau rõ ràng về mức độ của bệnh giữa các dân tộc. - Có liên quan giữa sự xuất hiện và độ nặng của lipid máu, đặc biệt là cholesterol, triglycerid và lipoprotein beta.

- Thực nghiệm làm tăng lipid máu có thể gây ra bệnh này ở rất nhiều động vật khác nhau, kể cả vượn người. Có những thông số cho phép xác định những yếu tố nguy cơ thuận lợi cho sự tiến triển của xơ mỡ động mạch (Robbins).

Không có một thuyết nào về bệnh sinh học thật thoả đáng cát nghĩa được sự phôi hợp giữa 4 yếu tố được đề cập đến sau đây:

- Thay đổi cấu trúc và trao đổi chất của thành mạch.

- Thâm nhập và lắng đọng lipid trong thành mạch.

- Áp lực (tension) và tổn thương của lớp áo trong

- Hoàn cảnh tạo huyết khối (Robbins)

*Thay đổi cấu trúc và trao đổi chất của thành mạch* (thuyết thành mạch): xơ mỡ động mạch chủ yếu là bệnh người già.

Bắt đầu từ lúc đẻ, hình như mọi động mạch đều dày lên dần dần, nhất là lớp áo trong, có lẽ do phản ứng cơ học với tác động của máu chảy, dày lên do sinh ra nhiều dây chun, từ mới đẻ đến trưởng thành và sau này sinh ra nhiều chất tạo keo. Ranh giới không rõ giữa quá trình phát triển và quá trình bệnh lý.

Mảng xơ mỡ, nghĩa là những chỗ dày lên của lớp áo trong là một biểu hiện phản ứng để kháng của thành mạch. Chứng minh giả thuyết này là động mạch chủ thường có xơ động mạch rất nặng.

Nguyên nhân thông thường gây yếu lớp áo giữa có lẽ là "thoái hoá do tuổi", hợp lý là do có tác động liên tục của áp lực máu trên thành huyết quản, tăng huyết áp vừa gây áp lực trên thành huyết quản vừa gây xơ hoá động mạch. Một biểu hiện của yếu lớp áo giữa là những phồng mạch khu trú hay lan rộng. Hình ảnh vi thể của yếu lớp áo giữa không rõ lầm: thành mỏng, xơ và vôi hoá.

Tại sao động mạch lại yếu đi với tuổi ? khó trả lời. Có lẽ biến đổi chủ yếu là ở mô chun của động mạch, cũng như của da, phổi. Có một phần nào giống nhau giữa da và động mạch chủ của người già: mất chun, tăng xơ.

Giãn động mạch là một kích thích làm cho lớp áo trong quá sản. Lớp áo trong dày lên có thể coi như một phản ứng để giữ cho động mạch khỏi giãn quá mức khi lớp áo trong yếu đi. Vì ngoài sự dày lên toàn diện của nội mạc còn có sự nổi lên từng mảng, nên cần nghĩ đến những yếu tố địa phương.

Tại sao xơ mỡ động mạch, rõ và nhiều ở động mạch chủ dưới và động mạch hông? Có lẽ tại đây áp lực và chấn thương mạnh hơn ở nơi khác, gồm tỷ trọng của máu và tác động trở lại của máu ngoại vi.

Các mảng xơ mỡ gặp gần các gốc (lỗ ra) động mạch cũng cắt nghĩa bằng cùng một lý do vì ở đó sự bố trí các cấu trúc của thành phần huyết quản bị đảo lộn và chấn thương liên tục ở động mạch chủ. Chỗ seо ống động mạch có một mảng xơ mỡ to vì ở chỗ đó động mạch chủ tương đối cố định. Mặt sau động mạch chủ cũng nhiều xơ vì cố định hơn đối với mặt trước. Các động mạch vành cũng bị tác động của nhịp đập tim nên dễ xơ hơn nơi khác và sớm hơn.

*Thâm nhập và lắng đọng lipid* (thuyết thể dịch): ở những mảng xơ mỡ lớn, người ta gặp khá nhiều lipid, chủ yếu là cholesterol tự do và este hoá, nhưng thêm các triglycerid và photpholipid. Các mỡ này thuộc cùng loại và cùng tỉ lệ với mỡ của huyết.

Mỡ đó có thể được tổng hợp tại chỗ bởi thành động mạch; nhưng phần lớn mỡ của các mảng xơ mỡ là do mỡ của máu xâm nhập qua lớp nội mô huyết quản. Vì có nhiều mỡ trong các mảng xơ động mạch nên người ta nghiên cứu nhiều về liên quan giữa chuyển hóa mỡ và xơ mỡ động mạch.

- Ignatowski và Anitschkov thí nghiệm nuôi súc vật cho ăn một chế độ nhiều cholesterol, gây tăng cholesterol huyết mạnh và xơ động mạch gần giống như người (nhưng gặp cả ở động mạch phổi và tinh mạch).

- Ở người, một số bệnh có tăng mỡ huyết và cholesterol huyết, thường kéo theo một xơ mỡ động mạch nặng. Nhưng nên biết có những người xơ mỡ nặng khi cholesterol huyết ở ranh giới bình thường, có khi thấp hơn bình thường (?). Trong khi có người cholesterol huyết cao mà xơ mỡ động mạch không nặng (?).

Những điểm yếu, tổn thương của động mạch làm cho xơ động mạch dễ phát sinh:

\* *Thuyết huyết khôi*: mỡ lắng đọng ở lớp áo trong do tổn thương thành mạch, dẫn đến hiện tượng thực bào và xơ hoá; các hiện tượng này cho phép người ta dựng nên một thuyết về tạo xơ mỡ do lắng đọng mỡ.

- Bệnh bắt đầu bằng một tăng cholesterol huyết, có lẽ do ăn nhiều mỡ nhất là mỡ động vật.

- Tăng cholesterol sẽ sinh ra những đại phân tử lipoprotein phức tạp, tỉ trọng thấp, nó lắng đọng trên thành huyết quản, những điểm yếu, rồi chui vào lớp áo trong do hiện tượng thực bào. Phản ứng xơ đi kèm sau.

- Điểm xơ mỡ tác động gây lắng đọng nhiều mỡ thêm nên làm cho mảng xơ mỡ to dần.

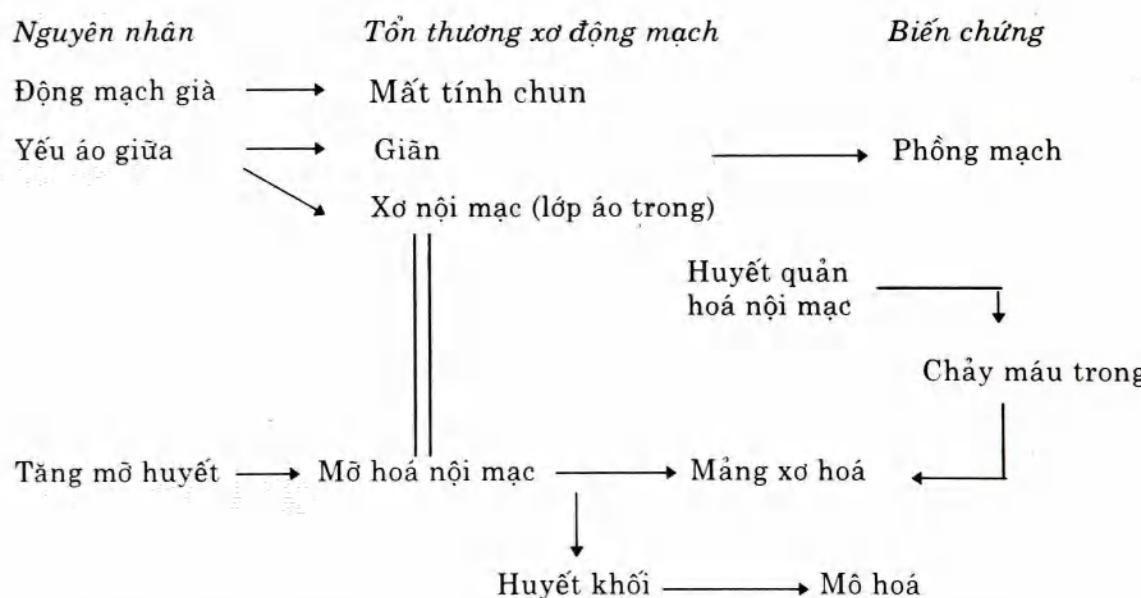
- Kính hoá và vôi hoá là những tổn thương thoái hoá đến chậm. Để đánh giá thuyết này, người ta tự hỏi: mỡ hoá (lipidosis) của động mạch là một tổn thương khởi phát hay một trạng thái phản hồi bình thường (?).

- Nếu là một tổn thương khởi phát của xơ mỡ động mạch thì thuyết nói trên đúng.

- Nhưng mỡ hoá của động mạch rất thường gặp ở trẻ em, không có liên quan đến chế độ ăn (nhiều, ít mỡ hay cả trẻ em kém ăn), nghĩa là không phải một tổn thương bệnh lý, mà là một quá trình sinh lý nuôi dưỡng lớp nội mạc và phần trong lớp áo giữa do thẩm thấu.

Vả lại lớp nội mạc dày lên liên tục từ khi bé đến lớn không có liên quan gì đến lắng đọng mỡ. Cần nghiên cứu thêm.

### SƠ ĐỒ BỆNH SINH CỦA XƠ ĐỘNG MẠCH



Tóm lại: thực tế cho thấy rằng không có một nguyên nhân, một quá trình đơn độc nào có thể làm bệnh tiến triển, mà cả một quá trình phối hợp của nhiều nguyên nhân tạo nên một cơ chế bệnh sinh của bệnh.

Ở người trẻ, nội mạc huyết quản dày lên do tác động kéo dài của huyết áp, nên có tăng cả thành phần chun và xơ. Mỡ của huyết tương chui qua dễ dàng lớp nội mạc và lớp đệm nằm giữa và phần trong lớp áo giữa.

Ở người lớn tuổi, thành huyết quản yếu dần, mô chun thoái hoá gây phản ứng xơ kính ở nội mạc cùng với sự lắng đọng của mỡ chui qua nội mạc. Nếu có tăng cholesterol huyết, mỡ càng lắng đọng nhiều hơn. Có thể có một số lipid được tổng hợp tại chỗ.

Lipid khi có mặt lại làm tăng xơ hoá nội mạc và làm cho mõ lăng đọng thêm. Như vậy xơ hoá và mõ hóa có tác động qua lại để sinh ra các mảng xơ mõ. Trung tâm các mảng xơ mõ được nuôi dưỡng kém, tuy có một số huyết quản tân tạo, nên dễ hoại tử và vôi hoá. Huyết khối thành mạch, mõ hoá và chảy máu thứ phát làm cho các mảng to thêm. Phòng: có thể phòng được xơ mõ đọng mạch không? Do chế độ ăn hay cách khác? Có lẽ chế độ ăn làm giảm và làm chậm ít nhiều việc xơ hoá? Tổn thương không thể phản hồi.

## 5. BIỂN CHỨNG CỦA XƠ ĐỘNG MẠCH

### 5.1. Hẹp lòng động mạch

Mảng nhỏ không lồi vào lòng huyết quản. Những mảng to làm hẹp lòng một cách đáng kể, kèm có mao chun, do đó gây thiếu máu nếu tuần hoàn phụ không đầy đủ nhất là ở những cơ quan hoạt động mạnh (ở cơ tim, sinh đau thắt ngực; ở chi dưới sinh khập khiễng gián cách). Về sau do thiếu máu kéo dài sẽ teo dét, gây giảm sức khoẻ, suy nhược.

### 5.2. Huyết khối

Ở mảng xơ thường có huyết khối. Không có cân đối giữa hai hiện tượng, xơ nhiều có thể huyết khối ít và ngược lại huyết khối nhiều có thể xơ ít. Có huyết khối vì nội mõ mát nhẵn; do loét nội mạc nên tiểu cầu dễ lắng đọng. Hoại tử của xơ mõ, không có loét cũng có thể thả ra những chất khuếch tán vào nội mõ làm nội mõ dễ dính để tiểu cầu dễ bám. Tiểu cầu thả ra những chất làm đông máu nên gây một cặn máu địa phương; chảy máu vào một mảng xơ mõ, từ mao quản của nội mạc hay từ lòng huyết quản qua một vách nội mõ, càng làm hẹp thêm lòng huyết quản. Kết quả của một huyết khối là nhồi máu của cơ quan được nuôi dưỡng. Quan trọng nhất là tim, não, thận, ruột, rồi chi, nhất là chi dưới.

### 5.3. Phồng mạch

Nếu lớp áo giữa yếu đi một cách quá mức, sẽ làm cho động mạch phồng ra ở chỗ yếu, thường hình thoi, ít khi hình túi. Có thể là một phồng tách. Trong thành túi phồng, cơ của huyết quản xếp thành lớp thắt thường. Hay gấp ở động mạch chủ (chỗ dưới động mạch thận, trên động mạch hông) và động mạch khoeo.

### 5.4. Rách

Động mạch xơ dễ rách ở chỗ phồng mạch hay không có phồng mạch. Hay gấp ở động mạch não và hay có kèm cao huyết áp.

### **5.5. Tắc mạch**

Khi mảng xơ mỡ loét sẽ thả vào dòng máu chất vừa mỡ có thể làm lấp các động mạch quan trọng ở não, tim gây những biến chứng nguy hiểm (nhũn não, nhồi máu cơ tim, v.v...)

### **5.6. Vôi hoá**

Rất phổ biến ở những mảng xơ cũ. Thường gây xơ cứng và làm mất tính chất chun của thành động mạch. Khi bong các mảng gây loét, huyết khối và có thể phồng mạch.

# BỆNH CỦA BỘ HÔ HẤP

Bệnh của bộ hô hấp rất phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Chương này chỉ giới hạn trong việc giới thiệu bệnh học của đường hô hấp dưới. Bệnh học của đường hô hấp trên thuộc chuyên ngành tai mũi họng sẽ được đề cập tới khi học chuyên khoa sâu về giải phẫu bệnh. Đường hô hấp dưới được giới hạn từ sụn nhẵn, qua khí, phế quản và hệ thống tiểu phế quản để đi đến các đơn vị cuối cùng là phế nang, ở đó diễn ra các hoạt động chức năng chủ yếu của phổi. Bệnh học phổi có liên quan chặt chẽ với những cấu trúc của các đơn vị này. Hơn 30 năm nay, cơ sở hình thái chức năng đường hô hấp dưới liên tục được làm sáng tỏ thêm nhiều điều mới nhờ những thành tựu khá căn bản trong nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng.

## 1. CHỨC NĂNG BẢO VỆ VÀ CHUYỂN HOÁ CỦA ĐƯỜNG HÔ HẤP DƯỚI

### 1.1. Nhắc lại cấu trúc của phổi

#### 1.1.1. *Đại thể*<sup>2</sup>

##### - Khí quản:

Đi từ thanh quản tới nơi chia đôi của nó trong trung thất, độ dài trung bình 10-12 cm, đường kính ngang lớn hơn đường kính dọc khoảng 25%, nửa trên nằm ở vùng cổ nửa dưới nằm trong lồng ngực.

##### - Phế quản:

Bên trái, phế quản gốc chạy ngang hơn so với bên phải và tạo thành một góc thay đổi từ 50 -100 độ. Phế quản gốc phải chia thành 3 phế quản thuỷ, trong khi phế quản gốc trái chỉ chia thành 2 phế quản thuỷ. Mỗi phế quản thuỷ lại chia thành những phế quản phân thuỷ. Như vậy, trải qua 8 - 13 lần phân chia, tùy vị trí vùng phổi, kích thước phân thuỷ, hệ thống phế quản mới đạt tới các phế quản nhỏ nhất (đường kính khoảng 1mm).

##### - Tiểu phế quản:

Sau 3 - 4 lần chia đôi nữa, các phế quản nhỏ nhất nói trên mới sinh ra các tiểu phế quản tận rìu các tiểu phế quản hô hấp, từ vách của loại sau này sẽ hình thành các phế nang. ước tính mỗi tiểu phế quản sinh ra khoảng 20 tiểu phế quản tận (mỗi đơn vị này dài 2 - 3mm) và mỗi tiểu phế quản tận lại sinh ra khoảng 50 tiểu phế quản hô hấp.

### *- Phế nang:*

Mỗi tiểu phế quản hô hấp có thể sinh ra 200 phế nang. Khi mới ra đời, một trẻ đủ tháng có khoảng 20 triệu phế nang. Ở một người trưởng thành bình thường, sau khoảng 25 lần chia đôi nữa, số lượng phế nang có thể đạt tới 300-400 triệu.

### *1.1.2. Vi thể*

Nhìn chung, hệ thống khí - phế quản có 3 lớp chính:

#### *- Niêm mạc:*

Biểu mô phủ của khí quản thuộc loại bán đa tầng, hình trụ, có lông, trong đó có xen kẽ những tế bào hình chén chế nhầy, số lượng giảm dần theo kích thước các phế quản. Ở các tiểu phế quản, tế bào hình khối chuyển tiếp đã biến đi chỉ còn lại một lớp tế bào trụ có lông, đôi khi mới có tế bào hình chén xen kẽ.

Màng dày dày và liên tục. Ở các khe gian bào, có thể thấy tế bào lympho, bạch cầu, dường bào.

#### *- Hạ niêm mạc:*

Đáng chú ý nhất là các tuyến chế nhầy thấy ở hạ niêm mạc của khí quản cho tới các phế quản nhỏ nhất. Tuyến có thể nằm ở giữa màng niêm mạc và sụn, trồi ra ngoài ở những chỗ khuyết sụn hoặc nằm ngoài lớp cơ với các ống bài xuất chọc thủng lớp cơ, thậm chí đi ra mô liên kết quanh phế quản.

Hầu hết các tuyến nhầy có hình dồi (hoặc xúc xích), ống tuyến mở ra ở một đầu và thường chạy ngang qua trực phế quản để bài xuất lên bề mặt niêm mạc. Kích thước các tuyến rất thay đổi, loại to nhất có thể đạt tới 1mm. Biểu mô các tuyến nhầy đều có lông và số lượng tế bào hình chén thay đổi.

#### *- Sụn xương cơ:*

Ở khí quản, sụn bao bọc hoàn toàn. Từ những phế quản lớn tới các thế hệ phế quản phân thùy 4, 5 sụn hình bán nguyệt hay móng ngựa, hở ở mặt sau. Ở các phế quản nhỏ hơn, sụn phân tán thành những đám nhỏ không đều rồi thưa thớt dần và không thấy ở vách các tiểu phế quản.

Lớp cơ nhẵn phát triển rất phong phú từ khí phế quản tới ống phế nang làm cho hệ thống khí - phế quản có thể co và giãn lại hoặc giãn và dài ra. Ở khí quản, cơ nhẵn nối các đầu sụn, càng xuống dưới, càng tiến về phía trước, bám vào mặt trong sụn tới khi tạo thành một vòng đai bao quanh niêm mạc. So với bề dày của vách, cơ nhẵn dày nhất ở tiểu phế quản và có xu hướng hoà lẫn mô phổi xung quanh.

Mô quanh phế quản là một mô liên kết phát triển liên tục với mô quanh các động mạch và tĩnh mạch lớn của phổi, góp phần quan trọng khắc phục những sức căng bệnh lý do sự thay đổi đường kính và độ dài khí phế quản.

Những phương pháp nghiên cứu đa dạng và tinh xảo trong mấy thập kỷ qua cũng chưa cho phép khẳng định biểu mô hô hấp có bao nhiêu loại tế bào, chức năng đầy đủ của chúng. Dẫu sao, cũng có thể chia biểu mô hô hấp thành hai nhóm chính:

- *Biểu mô phế quản:*

Từ khí quản tới các tiểu phế quản hô hấp, biểu mô phủ thuộc loại có lông ở tiểu phế quản hô hấp, tế bào lót hình khói, không lông. Các ống phế nang không có biểu mô phủ, chỉ có một vòng cơ nhăn bao quanh nơi mở vào phế nang. Ở chỗ vách phế nang nối với ống phế nang, dễ thấy những nút cơ nhăn.

Ngoài các tế bào chưa rõ, đã xác định được ở các phế quản cỡ lớn 7 loại tế bào:

- Tế bào chế nhầy (tế bào hình chén)
- Tế bào có lông
- Tế bào không lông, không chế tiết.
- Tế bào bàn chải
- Tế bào đáy
- Tế bào Kulchitsky.
- Tế bào Clara.

- *Biểu mô phế nang:*

Biểu mô đơn lớp, lót toàn bộ vách phế nang, gồm 3 loại tế bào chính:

- Phế bào I(A) hay phế bào màng: khó nhận thấy ở kính hiển vi quang học vì bào tương mảnh, không bắt màu với thuốc nhuộm thông thường, đôi khi mới thấy nhân nhỏ. Tế bào rất chun giãn, dễ thích nghi với sự hô hấp.
- Phế bào II (B) hay phế bào hạt: ít hơn loại trên hình tròn hay hình khói, nối với phế bào I. Màng tế bào có nhiều hình lông nhỏ, nhân tế bào tròn, bào quan nhiều, có tính chế tiết (ty lạp thể, thể tiêu bào) đặc biệt có những thể vùi hình lá mỏng ưa osmium. Phế bào II vừa có liên quan đến sản xuất surfactant (chất căng bề mặt) lẫn khả năng thực bào.

- Thực bào phế nang: thực chất là một loại đại thực bào biệt hoá rõ: tế bào lớn, đường kính trung bình 20 micromet, thường hình tròn, nhiều bào tương, giàu chất sắt, có nhiều ống nhỏ và sợi nhỏ. Nhân lệch một bên, ngoài rìa có nhiều hình lông nhỏ. Thực bào phế nang có 2 đặc điểm quan trọng:

Nhiều ty lạp thể, thể vùi các loại, chứng tỏ hoạt động thực bào.

Có nhiều thể tiêu bào là cơ sở của hoạt động enzym.

Nguồn gốc thực bào phế nang: từ bạch cầu đơn nhân của tuỷ xương, từ tế bào II khoảng kẽ vách phế nang, gan, lách. Màng đáy phế nang tiếp tục màng đáy các tiểu phế quản, phân cách màng đáy của các mao mạch bằng một

khoảng mõ trong chứa các sợi reticulin, sợi chun, một số đại thực bào. Không khí từ lồng phế nang tới mao mạch phải vượt qua một khoảng cách từ 0,36 đến 2,5 micromet.

Lưới mao mạch phế nang phong phú tới mức phân nhánh đa số chạm vào nhau. Vách giữa các phế nang, có các lỗ Kohn, đường kính từ 10 đến 15micromet, cho phép lưu thông tự do giữa các phế nang, cả các ống phế nang, giúp cho các tiểu thuỷ khói bị xẹp khi tiểu phế quản tương ứng bị tắc. Giữa tiểu phế quản tận và phế nang cũng có những lỗ thông, đường kính khoảng 30micromet.

## 1.2. Chức năng bảo vệ của phổi

Ở một người lớn chẳng hạn, hàng ngày 200 m<sup>2</sup> tổng diện tích các phế nang đã tiếp xúc với trên dưới 10.000 lít không khí, trong đó ngoài các bụi vô cơ, hữu cơ, giọt nước nhỏ, còn có nhiều vi sinh vật (vi khuẩn, virus, nấm...).

Trong khi ở vùng mũi họng có khá nhiều vi khuẩn các loại và mặc dù ở Việt Nam các bệnh viêm của đường hô hấp trên là rất phổ biến, hiển nhiên, bình thường ta không gặp viêm phế quản hay viêm phổi đó là nhờ bộ máy miễn dịch của phổi thường xuyên hoạt động một cách đồng bộ cả về mặt cơ giới, thể dịch và tế bào.

Một vật lạ muốn vào được phổi phải vượt qua được 2 hệ thống phòng thủ, coi như "hàng rào bảo vệ" của phế quản và phế nang.

### 1.2.1. Hàng rào phế quản

Có 2 yếu tố quan trọng cùng phối hợp hoạt động: các lông và chất chẽ nhầy.

- *Lông*: hầu như gặp ở khắp đường thở, trừ vùng trước mũi, sau họng, mặt trên dây thanh. Chúng nằm trên bề mặt biểu mô phủ, mỗi tế bào có khoảng 200 lông, mỗi cm<sup>2</sup> biểu mô khoảng 1.500 - 2.000 triệu lông ở người, các lông này dài 6 - 7 micrômét, tương đương với độ dày của thảm nhầy ở trên chúng. Dưới kính hiển vi điện tử, mỗi lông có cả một cấu trúc riêng được tổ chức hoá rõ rệt.

Lông chuyển động khá nhanh về phía trước, với mỗi lông cứng có kèm một lông mềm, chuyển động chậm hơn, có tính hồi phục. Chuyển động lông ở đường hô hấp dưới hướng từ thấp lên cao theo hình xoắn ốc, thuận chiều kim đồng hồ, tới phần trên khí quản sẽ hướng ra sau giữa các dây thanh rồi lại lên trên cho đến khi đỉnh tấm thảm nhầy tới miệng thực quản. Từ vị trí thẳng đứng trên tế bào, khi đập, lông gập xuống rất nhanh, nằm ép dẹp trên bề mặt tế bào rồi đột ngột bật lên như roi quất để trở lại vị trí thẳng đứng ban đầu. Nhờ rung (đập) liên tiếp, các lông đã tạo ra một chuyển động sóng với bước sóng dài khoảng 20 micromet. Chuyển động lông được phối hợp nhịp nhàng, đều đặn trên toàn bộ thảm lông của đường hô hấp để tạo thành những sóng co.

Trong điều kiện bình thường, lông đập khoảng 20 lần/giây và làm chuyển động thảm nhầy với vận tốc khoảng 25 - 35 milimet/phút. Như vậy, từ nơi chia đôi của khí quản, thảm nhầy phải mất khoảng 8 đến 10 phút để đi tới thanh quản và được coi như một thang tự động vận chuyển liên tục từ nơi nối tiểu phế quản, phế nang cho tới tận thanh quản. Trên thảm này, các tiểu phần nhỏ vận động nhanh hơn các tiểu phần lớn. Cơ chế lông rung đến nay vẫn chưa được hoàn toàn sáng tỏ. Giấc ngủ và điều kiện mất trọng lượng không ảnh hưởng nhiều đến tốc độ đập của lông.

- *Chất nhầy*: là thành phần quan trọng nhất trong chất bài xuất của đường thở, được sinh ra từ các tế bào hình chén và các tuyến chế nhầy. Tuyến nhầy có loại chứa các tiểu cầu nhầy và có loại chứa các tiểu cầu nước với hình thái lấm chấm, sinh nhiều dịch thăm. Giữa 2 loại có các hình thái chuyển tiếp. Bản chất và chức năng của chất nhầy cũng chưa hiểu biết được đầy đủ. Cấu trúc tơ của chất nhầy chứa 2 thành phần kết hợp: muxin (polysacarid trung tính và acid) và protein (một phần sinh ra từ acid hay sunfat sialic). Bên cạnh kalicrein và transferin, còn thấy trong các protein các globulin miễn dịch loại tiết do được sản xuất tại chỗ, nhiều và biết rõ nhất là IgA tiết, có thể được tổng hợp từ tương bào và tế bào phủ của phế quản. Ở người, IgA tiết xuất hiện từ lúc 1-2 tuổi, nhiều nhất lúc dậy thì, còn gặp cả trong nước mắt, nước bọt, sữa non, chất bài xuất của ruột. Ngoài IgA, cũng gặp IgE, được tổng hợp ở lá riêng của niêm mạc hô hấp, hàm lượng trong huyết thanh cao hơn ở thể địa dị ứng và được coi như một globulin miễn dịch có tính quá mẫn tức thì. IgG và IgM được sản xuất tại chỗ với hàm lượng thấp, khi mô phổi viêm mới được bài xuất nhiều hơn vào chất nhầy.

Thảm nhầy có 2 lớp: lớp nông, quanh, là chất nhầy thực sự, nhuộm hồng đỏ với mucicacmin, lớp sâu, loãng hơn, tiếp xúc trực tiếp với các lông và không bắt màu khi nhuộm HE, là nơi diễn ra các hoạt động đập của lông. Bình thường có 2 yếu tố giữ vai trò quan trọng trong tính chất thảm nhầy:

- Sự sưởi nóng không khí, chủ yếu diễn ra ở xương cuốn dưới.
- Độ ẩm của không khí.

Hoạt động lông còn phụ thuộc vào các lớp nông, sâu của thảm nhầy. Khi lớp nông bị khô hay quá dày hoặc lớp sâu mỏng quá, lông không đập được. Nếu lớp sâu quá dày thì lông đập không bám tới chất nhầy để gây được chuyển động hoặc quá lỏng thì lông có đập cũng như không.

Có thể xác định một số chức năng chính của chất nhầy như:

- Tác dụng "áo trời" làm giảm bớt sự mất nước ở đường thở, bảo vệ được một số cấu trúc tinh vi ở dưới, đặc biệt các lông.
- Tạo ra một tấm thảm nhầy di động liên tục nhằm vận chuyển các hạt nhỏ đã bị mắc bẫy lên hướng trên để đưa ra ngoài đường hô hấp. Do tính nhầy,

dính nên phần lớn bụi và vi khuẩn hít vào đã bị cố định vào thảm nhầy, tác dụng gây chấn thương cơ học của chúng đã bị loại tức thì.

- Làm hàng rào vật chất ngăn chặn sự tiếp xúc giữa các chất kích thích hít vào (kể cả một số khí độc) với tế bào phủ tinh vi của niêm mạc.

- Chống nhiễm khuẩn bằng kháng thể trong đó có những loại đặc hiệu với độc tố uốn ván, kháng nguyên liên cầu khuẩn và một số virus như myxovirus virus mũi, virus hợp bào, virus hạch... Do tính hơn hẳn của miễn dịch tại chỗ so với miễn dịch toàn thân nên có thể gây miễn dịch qua khí dung. Tuy nhiên, tác dụng chống vi khuẩn bị hạn chế vì muốn diệt vi khuẩn, kháng thể phải cố định bổ thể, song IgA tiết ra không có khả năng ấy (nhưng khi có bổ thể và lysozym, vẫn có khả năng chống vi khuẩn không đặc hiệu).

Thảm nhầy luôn đổi mới và được thải qua 2 đường:

- Do nuốt, khi được chuyển đến miệng thực quản, nhất là khi ngủ.
- Do khạc đờm (trẻ em, phụ nữ thường nuốt đờm).

Một khi vượt qua tuyến bảo vệ thứ nhất do chất nhầy đảm nhiệm, vật lạ sẽ gặp tuyến bảo vệ thứ hai yếu hơn: biểu mô phủ nằm trên màng đáy.

Thông thường càng xuống dưới đường hô hấp càng ít vi khuẩn, sức bảo vệ càng mạnh. Nhưng vi khuẩn có thể sinh sản ở lớp chất lỏng của thảm nhầy để bám vào biểu mô phủ, lợi dụng các ống bài xuất làm cửa mở cho nhiễm khuẩn. Nếu màng đáy bị chọc thủng, các globulin miễn dịch (chủ yếu là IgA và IgG) trong mô liên kết và các tuyến phế quản sẽ hoạt động tích cực. Cuối cùng tuyến bảo vệ thứ ba được hình thành, bao gồm các kháng thể lưu động, các tế bào có năng lực miễn dịch như tế bào lymphô, bạch cầu đa nhân, đại thực bào đều ít nhiều thường trực ở phổi. Từ đây, vật lạ có thể xâm phạm hệ thống phòng thủ thứ hai.

### *1.2.2. Hàng rào phế nang*

Vượt qua được chặng đường dài của hệ thống phòng thủ khí - phế quản, tiểu phần lạ khi đến được phế nang lại vấp phải:

- Một lớp mỏng phức tạp lipoprotein (surfactant) tạo thành một vành đai kín lót bên trong phế nang.
- Các tế bào phủ phế nang (phế bào I, II, tế bào bàn chải, đại thực bào).
- Màng đáy.
- Khoảng kẽ với các tơ keo, sợi chun, cơ nhăn, các đại thực bào, mao mạch, lymphô bào, bạch cầu đa nhân, kháng thể.

Trong loạt tuyến phòng thủ đó, đại thực bào phế nang có vai trò nổi bật, nếu chúng không đảm nhiệm được vai trò thanh lọc thì màng đáy, khoảng kẽ trở thành nơi cố định mọi quá trình miễn dịch quá mẫn.

Không kể từ máu tới, riêng phổi đã có khoảng 600 triệu đại thực bào thường trực (sinh từ phế bào II) sẵn sàng chống lại bụi, độc tố, tác nhân nhiễm khuẩn từ không khí hay từ đường máu đến. Đại thực bào phế nang có hệ thống enzym quan trọng như cathepsin, ATPase, NAdase, LDH... trong thể tiêu bào còn có 9 enzym quan trọng như protease, esterase, phosphatase acid, ribonuclease, desoxyribonuclease lipase, β - glucuronidase, β galactosidase và nhất là lysozym. Các enzym này luôn luôn thường trực để tiêu hoá các vật lạ do đại thực bào giữ lại được. Nhờ khả năng bảo vệ miễn dịch nhạy, mạnh, sự thanh lọc vi khuẩn ở phổi diễn ra rất nhanh. Thực nghiệm chuột nhắt hít khí dung tụ cầu khuẩn đánh dấu bằng chất phóng xạ, chỉ sau một thời gian rất ngắn qua phổi, vi khuẩn không mọc được trên nuôi cấy, phần lớn chất phóng xạ được giữ lại ở phổi và bên trong các đại thực bào, phát hiện được kháng nguyên vi khuẩn. Những enzym thuỷ phân và globulin miễn dịch bên trong đại thực bào phế nang luôn sẵn sàng ở tình trạng "tìm diệt" tuy tác dụng không đặc hiệu. Để có năng lượng hoạt động mạnh, đại thực bào phải thông qua hoạt động photophoryl hoá, oxy hoá và những phản ứng liên kết cytocrôm, do đó cần cung cấp đủ ôxy. Sự tiêu thụ ôxy của đại thực bào phế nang gấp 10 lần sự tiêu thụ ôxy của bạch cầu đa nhân và gấp 3 lần so với đại thực bào ở phúc mạc. Hoạt động tìm diệt của đại thực bào thay đổi tùy loại vi sinh vật bắt gặp: Candida albicans bị tiêu diệt nhanh hơn Aspergillus fumigatus hay Micropolyspora Faeni. Với virus, đại thực bào phế nang có thể chống lại bằng cách sản xuất interferon (ức chế sự sinh sôi của virus).

#### Liên hệ lâm sàng

Có thể vận dụng những hiểu biết nêu trên để giải thích một số hiện tượng bệnh lý:

\* Khi niêm mạc mũi bị tổn thương, mở khí quản... không khí vào phổi không được sưởi ấm, làm ẩm (độ bão hòa hơi nước từ trên 80% giảm xuống 50% hay hơn nữa), thảm nhầy sê khô đi, dễ vỡ, lỏng rung yếu dần rồi không đập nữa, khả năng nhiễm khuẩn sê tăng lên. Atropin làm tuyến nhầy giảm tiết, tăng độ khô, sức quánh của thảm nhầy...

\* Khi hít phải các khí gây kích thích hoặc bị nhiễm khuẩn, các tế bào hình chén và tuyến nhầy phản ứng bằng tăng bài xuất chất nhầy, các lông phổi "đội" thảm nhầy quá nặng, không rung đập được nữa khiến thảm nhầy không được đẩy lên trên, một mặt gây ứ đọng làm tắc phế quản, mặt khác lại che phủ cho vi khuẩn tránh được sự sát hại của đại thực bào, tạo điều kiện cho nhiễm khuẩn. Hiện tượng này thấy rõ trong viêm phế quản mạn, tạo vòng luẩn quẩn rất khó điều trị.

\* Lạnh làm yếu sức bảo vệ của cơ thể, tạo điều kiện nhiễm khuẩn. Tỉ lệ tử vong do viêm phổi trẻ em và người già ở miền Bắc Việt Nam ở mùa lạnh cao

gấp 4 lần ở mùa nóng (Nguyễn Vượng và cs) là một ví dụ điển hình. Lạnh làm tăng bài xuất ở các tuyến phế quản, hạn chế tối làm ngừng hoạt động các lông, giảm hoạt động chuyển hóa của đại thực bào phế nang. Lạnh dễ gây co thắt phế quản (nhất là ở thể địa dị ứng) vừa gây thiếu ôxy, cản trở thông khí, vừa hạn chế cung cấp năng lượng cho đại thực bào hoạt động. Bộ máy bảo vệ ở phổi suy yếu thì vi khuẩn được chất nhầy che chở, gặp điều kiện thuận lợi, sẽ tăng độc tính, khả năng sinh sôi.

\* Người già dễ bị ứ đọng ở đường thở do lông hoạt động kém, khả năng khạc đờm hạn chế. Tình trạng này trở nên nghiêm trọng khi phải nằm dài ngày (gãy xương đùi, do phẫu thuật, chảy máu não...) trong điều kiện lạnh ẩm, gió mùa đông bắc... Tỉ lệ tử vong cao nhiều khi khó tránh, thường không do bệnh chính mà lại do nhiễm khuẩn đường hô hấp.

\* Nhiều tác nhân khác có thể làm giảm sút hiệu lực bảo vệ miến dịch ở phổi: thay đổi áp suất khí quyển đột ngột, mọi tình trạng thiếu hay thừa ôxy cấp, rượu, ôzôn, CO, các khí độc, urê máu cao, thể lực suy sụp, tinh thần trì trệ, chế độ ăn thiếu acid béo. Nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng đã xác nhận những điều đó. Nhiều loại virus gây huỷ hoại tế bào phủ có lông của hệ thống khí phế quản. Các thuốc giảm miến dịch cùng tác động xấu trên toàn bộ hệ thống bảo vệ của phổi.

\* Tác hại của thuốc lá trên bộ máy miến dịch của phổi ngày càng được xác nhận và nhấn mạnh: Lông bị ngắn dần, có thể cụt hẳn ở từng vùng biểu mô phủ, hạn chế sự đập của hệ thống lông và do đó, sự di chuyển thảm nhầy; vừa có tăng chế nhầy lỗn đồn dập biểu bì, loạn sản ở niêm mạc phế quản. Thuốc lá còn phá huỷ sự sản xuất IgA tiết, ức chế hoặc làm ngừng nhất thời hoạt động đại thực bào phế nang, gây viêm phế quản mạn và ung thư phổi (là điều không còn bàn cãi ở người nghiện nặng, lâu năm) Trẻ em dễ bị nhiễm khuẩn hô hấp nếu phải thường xuyên thở hít không khí có khói thuốc do cha mẹ hoặc người xung quanh thải ra.

### 1.3. Chức năng chuyển hóa của phổi

#### 1.3.1. Đại cương

Từ 1897, người ta đã cho rằng phổi có vai trò chuyển hóa tích cực, song chỉ đến mấy thập niên trở lại đây, nó mới được coi như một cơ quan có hoạt động chuyển hóa thực sự. Nhờ chức năng chuyển hóa, phổi giữ được tính ổn định của phế nang, của sự trao đổi khí, góp phần tác động trên một số chất lưu thông trong máu hay được hít vào. Với tổng lượng tế bào tham gia các quá trình đồng hóa và dị hóa nặng khoảng 150gam, phổi thực sự là một trong những tuyến nội tiết lớn nhất của cơ thể. Do tiếp xúc với toàn bộ máu của tim trên một diện lớn,

phổi có vai trò quan trọng trong chuyển hoá. Ngoài chức năng trao đổi khí, phổi còn tham gia vào quá trình khử độc, diệt khuẩn, nội tiết, trong đó diễn ra nhiều quá trình sinh tổng hợp và dị hoá hàng loạt chất quan trọng trong cơ thể. Song vì phổi có quá nhiều loại tế bào (biết rõ và chưa biết rõ) nên rất khó quan sát, nghiên cứu hoạt động chuyển hoá ở một chất liệu không thuận nhất, quá đa dạng như vậy. Nhiều vấn đề còn chưa được giải đáp thỏa đáng như chảy máu phổi rộng lớn, sinh tổng hợp các chất trung gian hoá học và mối liên quan với các bệnh dị ứng, chuyển hoá các chất chuyển hoá lưu thông trong máu hay được hít vào v.v... tuy đã đạt được những hiểu biết nhất định.

Bài này cũng chỉ hạn chế trong giới thiệu chức năng chuyển hoá mỡ của phổi, có liên quan đến bệnh học một vài nhóm bệnh của phổi được nói nhiều đến trong vòng 30 năm qua.

Chuyển hoá mỡ trong cơ thể là những quá trình trao đổi thường xuyên diễn ra dưới 3 dạng: sử dụng acid béo, dự trữ lipid và vận chuyển lipoprotein. Mỡ qua thức ăn vào cơ thể chủ yếu dưới dạng triglycerid. Nó bị thủy phân ở tá tràng do lipase của tụy để thành glycerol và acid béo. Sau khi qua niêm mạc ruột, chúng lập tức được tái tạo và đi theo đường bạch huyết (ống ngực) dưới dạng những thể dưỡng chấp ở trạng thái dung treo để đổ vào tinh mạch chủ trên, lên tuần hoàn phổi và bị giữ lại ở đó. Một mặt, chúng bị thuỷ phân để sinh ra acid béo, mặt khác, một bộ phận được sử dụng tại chỗ để tổng hợp các lipid phức tạp. Sau đó tế bào gan mới sinh ra nhiều loại lipid khác nhau cũng như các globulin và tạo thành các lipoprotein đưa vào máu. Khi qua phổi, các lipoprotein này sẽ tự phân huỷ ở những lồng đọng ngoại vi (ở đây, chúng được làm phong phú thêm bằng glycerid, sterid và phospholipid). Cũng có thể các triglycerid được động viên để sinh acid béo, chủ yếu được đem sử dụng trong cơ và giải phóng axetat song cũng có thể được tái tạo ở gan và phổi.

### 1.3.2. Chuyển hoá mỡ ở phổi

Gồm 3 quá trình:

a) Giữ lipid:

Mỡ qua phổi sẽ dừng lại và bị giữ lấy một phần. Máu qua phổi sẽ bớt mỡ đi: nghiên cứu thực nghiệm xác minh hàm lượng mỡ ở động mạch đùi đã giảm 25% - 30% so với ở tim phải. Mỡ giảm nhiều hay ít tuỳ thuộc thời gian, chế độ ăn.

*Phổi nhiều mỡ hơn trong thời gian tiêu hoá:* định lượng mỡ ở phổi nghiên nát đã xác minh sau những bữa ăn béo, hàm lượng có thể cao hơn mức bình thường 20% (có thể bị màng lưới mao mạch phong phú của phổi như một màng sinh học ngăn mỡ lại; đại thực bào phế nang giữ một phần mỡ; tế bào có thể vùi ở khoảng kẽ, mô quanh phế quản thâu tóm mỡ vào bào tương; tác động của lipase ở khoảng kẽ).

**Phần lớn mỡ bị giữ lại sẽ tiêu tại chỗ trong lưới mao mạch, dẫn đến:**

b) Giảm lipid, chứng minh:

- Tiêm dầu vào máu cho chó, thỏ, chỉ sau 10-20 phút đã thấy hiện tượng không bão hoà tuần tiến ở những giọt mỡ nhỏ tắc trong mao mạch phổi.

- Hàm lượng dầu ở phổi từ 8%, sau tiêm 5 phút, giảm còn 3,5%, sau 3 giờ do bị thuỷ phân, giải phóng acid béo vào dòng máu làm cho acid béo ở máu động mạch tăng thêm, hàm lượng trung bình cao hơn ở máu tĩnh mạch 7%.

- Ủ một hỗn hợp dầu ở mô phổi nghiên nát ở 38 độ. Sau 12 giờ, định lượng không thấy lượng dầu ban đầu nữa.

Sự tiêu mỡ ở phổi do quá trình thuỷ phân và các yếu tố bên trong tế bào của phổi (lipase, lipoproteinlipase, heparin) chi phổi. Người ta cho phổi là nguồn heparin lớn nhất của cơ thể: chỉ riêng các dưỡng bào ở đây đã chứa 400mg heparin.

c) Tạo lipid:

Hiển vi học điện tử, siêu ly tâm, mô men học, mô hoá học, đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ... đã góp phần khẳng định nhu mô phổi có khả năng thực hiện sự tổng hợp nhiều loại lipid khác nhau trong đó có hai loại được chú ý là dipalmitoit lecitin và cholesterol. Tế bào Clara, đại thực bào phế nang và phế bào II có khả năng sinh tổng hợp mỡ nhưng vai trò rõ nhất là phế bào II (tổn bộ phế bào II nặng khoảng 150 gam, chúng có khả năng chuyển hoá nhiều nhất). Sự sản xuất ra chất surfactant của phổi đã khẳng định một chức năng ngoại tiết mỡ có tầm quan trọng hàng đầu ở phổi. Như mọi hoạt động chuyển hoá khác, sự tổng hợp lipid ở phổi đòi hỏi tiêu hao năng lượng khá lớn. Nó phụ thuộc glucose - nguồn cung cấp năng lượng - và oxy, chất tạo thành phản ứng. Riêng tổng hợp mỡ ở phổi đã tốn 1/10 tổng lượng oxy tiêu thụ cho toàn bộ cơ thể.

Ngày nay đã xác định rõ surfactant là một phức hợp về hoá học gồm mucopolysacarid acid, lipoprotein và các thành phần của hệ tiêu tơ huyết. Thành phần lipid được cấu tạo bởi phospholipid, trong đó dipalmitoit lecitin chiếm ưu thế. Nơi sản xuất surfactant là phế bào II: quá trình diễn ra ở lưới nội bào tương rồi chuyển qua phức hợp Golgi, cuối cùng được tích trữ trong các thể hình lá mỏng và được bài xuất vào lòng phế nang. Tổn bộ quá trình sinh tổng hợp và bài xuất diễn ra không quá 2 giờ. Thời gian bán huỷ của lecitin toàn phần ở phổi là 14 giờ còn của các lipoprotein chiết từ phế nang là khoảng 12 giờ. Thời gian cần thiết để cho chất surfactant được đổi mới là 18 giờ.

Cholesterol: được chú ý từ 1949 khi Waddell báo cáo về những bệnh phẩm viêm phổi do cholesterol qua phẫu thuật cắt bỏ. Bình thường cholesterol chiếm gần 2% trọng lượng phổi khô. Có thể phế bào II là nơi tổng hợp nhanh, dự trữ tạm thời và di hoá cholesterol ở phổi. Người ta đã thấy nhiều đại thực bào phế

nang có hàm lượng cholesterol cao gấp 8 lần so với các tế bào khác của phổi. Lớp lót bể mặt phế nang chứa 7% cholesterol.

#### Liên hệ lâm sàng

Một trong những vấn đề thời sự của bệnh học phổi liên quan đến chức năng chuyển hóa của phổi là bệnh màng trong.

Hàng năm, khoảng 50 vạn trẻ sơ sinh đẻ non trên toàn thế giới đã chết vì bệnh này (thường lâm sàng gọi là hội chứng suy hô hấp vô căn ở trẻ sơ sinh đẻ non). Sự hiểu biết về vai trò sinh tổng hợp mỡ ở phổi, đặc biệt surfactant đã góp phần quan trọng trong tìm hiểu bệnh căn, bệnh sinh, góp phần phòng bệnh và điều trị có hiệu quả.

Áp suất trong lòng phế nang bị chi phối bởi 2 lực:

- Sức căng bể mặt (V) có xu hướng làm xẹp phế nang, giảm diện tích đến tối thiểu.

- Áp suất (P) do khí tràn vào phế nang có tác dụng ngược lại.

Trong điều kiện bình thường, về lý thuyết, hai lực ấy phải cân bằng theo định luật Laplace:  $P = 2V/r$  ( $r$  = bán kính phế nang) V thường là 55dyn/cm<sup>2</sup>;  $r$  trung bình là  $5 \times 10^{-3}$  cm; từ đó suy ra P = 22,5cm H<sub>2</sub>O. Trong thực tế, áp suất P ở phổi cuối kỳ thở ra thường thấp hơn 22,5cm H<sub>2</sub>O nhưng không vì thế mà phế nang xẹp. Hơn nữa, khi đã bị xẹp, phải có một áp suất rất lớn mới làm phế nang phồng lên được vì r khi ấy rất nhỏ. Vì vậy, trong nhiều năm người ta không giải thích được rõ hiện tượng sinh lý nêu trên. Nhờ tìm hiểu về surfactant, đã thấy nó không xử lý như những chất lỏng khác trong cơ thể mà tạo ra được sức căng bể mặt thay đổi: nó sẽ rất thấp, từ 1 - 5dyn/cm khi bị nén lại và chỉ tăng lên 40 - 50dyn/cm khi bị kéo căng ra, nhờ đó phế nang cuối kỳ thở ra không bị xẹp (áp suất thực tế trong phế nang lúc đó chỉ từ 0,4 - 2 cm H<sub>2</sub>O) và các khí mới được phân phối đều trong phổi.

Phổi của trẻ sơ sinh non thiếu hay không có surfactant dẫn đến xẹp phổi khi thở, suy hô hấp, mở đầu cho quá trình hình thành màng trong. Một khi đã hình thành, màng trong càng gây thiếu oxy, tăng tính thấm mao mạch, thoát nước phù... tạo nên một vòng luẩn quẩn. Dĩ nhiên còn có vai trò của nhiều yếu tố khác như giảm tuần hoàn phổi, các chất hoạt hoá plasminogen v. v... Còn gặp màng trong nhiều hoàn cảnh bệnh lý khác, kể cả ở người lớn (viêm phổi do virus, hít phải hơi độc, thấp tim, viêm thận mạn có urê huyết cao, v.v...). Chuyển hóa của surfactant đã trở thành một đối tượng nghiên cứu được quan tâm trên nhiều lĩnh vực bệnh lý khác nhau, kể cả ảnh hưởng của khói thuốc lá. Từ sự hiểu biết về surfactant đã dẫn khả năng phòng bệnh từ giai đoạn thai nhi, hạn chế được nguy cơ tử vong suy hô hấp ở trẻ sơ sinh đẻ non.

Sự hiểu biết về chức năng chuyển hóa mỡ của phổi cũng góp phần giải

thích ảnh hưởng toàn thân của tổn thương phổi trong một số bệnh mạn tính, điển hình là lao phổi: người gây sút (tiêu dần mỡ dự trữ ngoại vi) và rối loạn thăng bằng lipid của huyết thanh cả về lượng lẫn chất.

Một nhóm bệnh nữa có liên quan với chuyển hóa mỡ của phổi là viêm phổi mỡ nội sinh. Tổn thương có thể xảy ra cục bộ bên cạnh những vùng mủ hoà và hoại tử, sát những ổ ung thư phổi hoặc ở vùng viêm phổi lưới phì đại, giữa các vách phế nang dày hẳn lên. Chất mỡ được tích tụ thường là triglycerid. Trong bệnh Niemann - Pick, có thể thấy các tế bào bọt ứ đầy sphingomyelin xâm nhập phế nang cũng như các bể gan. Đáng chú ý là loại viêm phổi mỡ nội sinh do cholesterol làm cho vùng phổi bị tổn thương có màu vàng như vàng hoặc óng ánh như bơ. Đặc điểm của vùng tổn thương vi thể là các đám đai thực bào ăn cholesterol bị bôi thực nằm chồng chất, chen chúc lấn nhau tạo thành những nghĩa địa khổng lồ.

## 2. CÁC TỔN THƯƠNG CƠ BẢN

Những tổn thương cơ bản của phổi rất phong phú, chủ yếu xảy ra do những nguyên nhân viêm các loại nhất là do vi khuẩn.

### 2.1. Tổn thương cơ bản của khí phế quản

#### 2.1.1. Tăng tiết

Tăng tiết là hiện tượng rất phổ biến, xảy ra không những do nhiễm khuẩn mà còn do nhiều kích thích đường thở (lạnh, dị nguyên, hơi độc) biểu hiện bằng:

Đầu tiên tế bào biểu mô to ra, sáng, hoạt động chế tiết mạnh trong khi các lông hoạt động yếu. Lớp đệm xung huyết, phù. Các tuyến nhầy của hạ niêm mạc cũng có hiện tượng xuất tiết mạnh.

Chất xuất tiết thường nghèo tế bào và được phản xạ ho đưa ra ngoài. Có thể gặp hai loại chất xuất tiết:

- Loại đặc, nhầy, quánh, màu trong hơi vàng

- Loại loãng như một dịch lỏng, màu trắng trong có nhiều bọt và những vẩn nhầy tơ huyết.

Thông thường cả hai loại xuất tiết pha trộn với nhau, trong đó có một loại chiếm ưu thế. Ở một số trường hợp, loại xuất tiết đặc chiếm ưu thế tạo thành những khuôn chất nhầy lấp kín phế quản.

#### 2.1.2. Dịch rỉ viêm

Hiện tượng tăng tiết cũng có bạch cầu đi kèm sinh nhầy mủ: đó là viêm phế quản mủ với biểu mô bị bong tùng mảng hay toàn bộ, lớp đệm bị xung huyết và phù rõ, dịch rỉ viêm, tơ huyết nhầy, bạch cầu tràn vào lòng phế quản.

Trong bệnh bạch hầu, dịch rỉ viêm chủ yếu là sợi tơ huyết, có thể tạo thành những khuôn tơ huyết lấp kín lòng phế quản gây ngạt thở.

#### **2.1.3. Quá sản và phì đại**

Gặp ở biểu mô phủ lân tuyến, sụn, cơ nhän và sợi chun, thường đi đôi với nhau. Khi thời gian tổn thương kéo dài, đặc biệt trong viêm phế quản mạn, các tuyến nhầy phì đại và quá sản mạnh, có thể hình thành những u tuyến thực sự.

#### **2.1.4. Teo**

Hay gặp ở liên bào phủ lân tuyến, hiếm hơn ở cơ, sụn, có thể xen kẽ với tổn thương quá sản và phì đại và cũng thường gặp trong những tổn thương kéo dài.

#### **2.1.5. Dị sản**

Thường gặp dị sản dạng biểu bì ở biểu mô phủ hay ở biểu mô tuyến trong những tổn thương viêm mạn tính như viêm phế quản mạn. Có thể gặp dị sản xương từ sụn của khí quản, thường ở người già.

#### **2.1.6. Xơ hoá**

Thường là hậu quả của những tổn thương viêm mạn tính gây nên những biến đổi sâu sắc và không hồi phục của vách phế quản.

Những tổn thương cơ bản nói trên có thể gặp riêng lẻ hay phối hợp trên cùng một bệnh nhân, chỉ khu trú ở một phần thuỳ, thuỳ, hay khuyếch tán ở cả hai phổi. Trong đa số trường hợp, các tổn thương thuộc loại khu trú. Hậu quả những tổn thương cơ bản của phế quản rất thất thường, nếu kéo dài thường dẫn đến những biến đổi sâu sắc không hồi phục ở vách phế quản.

- *Hẹp phế quản*: thường khu trú ở một số phế quản do hiện tượng xơ hoá sẹo dẫn tới hẹp lồng phế quản, giảm thông khí, có thể gây khó thở (do lao, viêm, do dị tật, viêm mủ kéo dài, viêm phế quản mạn).

- *Giãn phế quản*: ít nhiều đi đôi với giãn phế nang. Có thể hình ống, hình túi hay hình chuỗi tràng hạt, với những tổn thương viêm ít hay nhiều huỷ hoại vách phế quản và dần dần thay thế bằng một mô hạt giàu huyết quản.

Giãn phế quản thường xảy ra sau những viêm mủ mạn tính hoặc viêm phế quản mạn do mọi nguyên nhân. Giãn phế quản mạn làm mủ ứ trệ, duy trì viêm, viêm càng làm giãn phế quản nặng hơn và vòng luẩn quẩn cứ tiếp diễn.

### **2.2. Tổn thương cơ bản của phế nang**

Trong mọi kích thích, biểu mô phủ phế nang có thể phản ứng theo nhiều cách:

### **2.2.1. Biến hình đại thực bào**

Biến hình đại thực bào để sinh ra các đại thực bào phế nang. Chúng cũng có thể biến thành các hợp bào, tế bào bán liên.

### **2.2.2. Teo và biến**

Thường đi đôi với quá trình teo mỏng mọi thành phần của vách phế nang, đưa đến khí thũng.

### **2.2.3. Dị sản**

Chủ yếu biến đổi thành biểu mô hình khôi

### **2.2.4. Biến đổi u**

Trong thực tế, những phản ứng cơ bản của nhu mô phổi ít biểu hiện bằng phản ứng của biểu mô phủ mà biểu hiện bằng sự xuất hiện những tổn thương rỉ viêm ở trong lòng phế nang. Như trên đã nêu, sự hình thành những tổn thương này chỉ xảy ra khi tác nhân xâm phạm đã vượt qua được hàng rào bảo vệ phế quản và tiến tới vách phế nang. Những tổn thương cơ bản của phế nang vì thế không phổ biến bằng ở phế quản nhưng lại nguy hiểm hơn vì có thể gây tử vong, nhất là trong các bệnh viêm phổi cấp.

Tổn thương cơ bản của phế nang chủ yếu là các loại viêm phế nang mà cơ chế chính là phản ứng huyết quản huyết ở vách phế nang. Bình thường, các huyết quản ở đây có đường kính không quá 7 micromet nên khó nhận. Chỉ khi bị viêm, các vi quản vách liên phế nang mới xung huyết, ứ đầy hồng cầu và dẫn đến:

#### **- Viêm phế nang phù hay nước:**

Lòng phế nang chứa đầy nước phù bắt màu hồng nhạt khi nhuộm HE (do sắc tố của hồng cầu thoái hoá). Tế bào rất ít: một vài phế nang bong ra có bụi than trong bào tương, lác đác vài bạch cầu đa nhân trung tính. Nhiều bọt không khí. Rất ít tơ huyết và tiền tơ huyết. Viêm phế nang phù do xung huyết vi quản, tăng tính thấm để thoát huyết thanh ra khỏi mạch, trào vào lòng phế nang. Có tác giả (Delarue) cho viêm phế nang nước có thể sinh ra từ một tăng tiết các tuyến nước của phế quản hít vào phế nang hơn là một hiện tượng rỉ viêm tại chỗ.

Viêm phế nang nước có thể gặp ở giai đoạn đầu của các bệnh viêm phổi, là nền của phù phổi, nhiễm khuẩn và nhiễm độc. Một số tác giả còn cho tổn thương này gặp trong mọi tình trạng xung huyết phổi do tim kể cả phù phổi cấp.

#### **- Viêm phế nang long hay bong hoặc viêm phế nang đại thực bào:**

Tế bào lót phế nang (phế bào II) được động viên, biến hình, sinh sản và rơi vào lòng phế nang, trở thành những tế bào tự do. Bình thường những tế bào

này chỉ có lác đác, gọi là "tế bào bụi" chủ yếu thâu tóm các bụi, ít chất béo và sắc tố trong phế nang, nhưng ở đây chúng xuất hiện khá nhiều, có thể thành từng đám trong lòng phế nang, bào tương lỗ rõ sáng và có nhiều chất lạ (vi khuẩn, sắc tố, hồng cầu, mảnh vụn tế bào), bạch cầu đa nhân cũng xuất hiện nhiều hơn, bắt đầu có thanh tơ huyết.

Viêm phế nang đại thực bào là một trong những hình thái hay gặp nhất trong bệnh học phổi. Hình thể của chúng sẽ thay đổi tùy theo số phận các đại thực bào được giải phóng. Đại thực bào phổi không chỉ làm nhiệm vụ thông tin hay "thu dọn" các mảnh vụn tế bào chết, mà có chức năng diệt khuẩn hết sức quan trọng.

- *Viêm phế nang chảy máu:*

Trong phế nang chứa nhiều hồng cầu còn tương đối nguyên vẹn, đã hay đang thoái hoá, có thể kết hợp nước phù hay một số tế bào viêm khác. Hiện tượng chảy máu trong phế nang thường do thoát quản như do viêm "vi khuẩn, virus, nhất là cúm" nhưng cũng có thể do nhiễm độc, rối loạn thần kinh trung ương và thần kinh thực vật, do ứ trệ hoàn toàn (bệnh tim, huyết khối, tắc mạch phổi), do giòn mao mạch (trẻ sơ sinh đẻ non), do tặng chảy máu, các yếu tố đông và chảy máu ở phổi (heparin, plasminogen, v.v...), do thiếu oxy và nhiều yếu tố khác chưa xác định được (hội chứng chảy máu phổi rộng lớn chẳng hạn).

Khi viêm phế nang chảy máu xuất hiện trên những vùng rộng lớn, phổi chắc, màu đỏ giống lách nên gọi là lách hoá. Tổn thương chảy máu thường gặp ở giai đoạn khởi điểm của các ổ nhồi máu và tổn thương cũ thường gặp trong xung huyết mạn do bệnh tim, có nhiều sắc tố do tan máu và thường kết hợp đại thực bào ăn hemosiderin (tế bào tim).

- *Viêm phế nang thanh tơ huyết:*

Nước phù trong phế nang có những sợi tơ huyết nhỏ làm thành một mạng lưới thưa thớt quây lấy ít đại thực bào, hồng cầu, bạch cầu đa nhân. Viêm phế nang thanh tơ huyết hay gặp, chiếm ưu thế trong tổn thương rỉ ướt của lao phổi hoặc phổi thấp. Ở đây, tơ huyết thường áp sát vách phế nang dưới dạng những lá mỏng nhiều tầng, ít nhiều thoái hoá trong. (Huebschmann mô tả và xác định).

- *Viêm phế nang tơ huyết:*

Thành phần chủ yếu của nước rỉ viêm đặc và sánh, ở đây là một mạng lưới tơ huyết dày đặc lấp đầy toàn bộ phế nang, thường làm thành khói thuần nhất xung quanh vách, ít nhiều tạo nên một khuôn tơ huyết của phế nang. Tơ huyết có thể bám chặt các hồng cầu hay bạch cầu đa nhân đã thoát quản.

Khi tổn thương lan rộng ra từ một phân thùy lớn của phổi trở lên thì nhu mô phổi ở đó sẽ đặc và chắc như gan: hiện tượng gan hoá. Tuỳ thành phần tế bào trong mạng lưới tơ huyết chiếm ưu thế, chia ra:

**Gan hoá đỏ: nhiều hồng cầu.**

**Gan hoá xám: nhiều bạch cầu đa nhân.**

**- *Viêm phế nang mủ:***

Lòng phế nang có tế bào mủ (bạch cầu đa nhân thoái hoá) chiếm ưu thế. Ở đây các enzym của bạch cầu đa nhân đã phát huy tác dụng làm cho mạng lưới tơ huyết ít nhiều bị tan rã, kể cả vách phế nang. Nhiều nơi không còn nhận rõ vách liên phế nang hoặc ranh giới của chúng ngoài những đám mủ.

**- *Viêm phế nang hoại thư:***

Hiếm gặp, do vì khuẩn yếm khí gây ra, chủ yếu thông qua những vết thương lồng ngực do hỏa khí. Các thành phần tế bào trong dịch rỉ viêm cũng như phần lớn vách phế nang bị tan rã, chỉ còn thấy các mảnh vụn tế bào không xác định được nguồn gốc, phân tán khắp nơi xen kẽ nhiều vi khuẩn ký khí. Tổn thương này làm cho phổi mềm nhũn, có mùi hôi thối.

Trừ một số trường hợp viêm phổi ở giai đoạn toàn phát, lao rỉ ướt, một số thể phù và nhồi máu phổi... ít khi tổn thương ở phổi chỉ có một loại viêm phế nang đơn thuần.

### **2.3. Tiến triển của các viêm phế nang**

#### **2.3.1. *Viêm thoái triển và tiêu biến***

Phần lớn các loại viêm phế nang đã nêu trên dễ tiêu biến, tổn thương có thể được hồi phục hoàn toàn, không để lại dấu vết như trong các tổn thương viêm thuộc giai đoạn huyết quản huyết. Ba yếu tố quyết định sự thoái triển và tiêu biến:

- Bạch cầu đa nhân.
- Đại thực bào.
- Kháng sinh.

Ở đây, ngoài dịch rỉ viêm là chủ yếu hầu như không có những thay đổi sâu sắc ở vách phế nang.

Vì vậy, sau khi những tổn thương cơ bản đã thoái triển và tiêu biến, hình thái và chức năng của phổi sẽ trở lại bình thường, không có cơ sở để chẩn đoán bệnh hồi cứu nữa.

#### **2.3.2. *Mô hoá***

Gặp nhiều hơn trước, do tác dụng kìm và diệt khuẩn của kháng sinh. Trong một số trường hợp, khi bệnh kéo dài, dịch rỉ viêm tơ huyết không được tiêu biến sẽ được mô hoá. Các sợi tơ huyết sẽ có biến thái tạo keo, mô liên kết ở vách phế nang sẽ phát triển, chui vào lòng phế nang, cùng với sự xâm nhập ít tế bào viêm mạn tính. Sau đó huyết quản được hình thành, tạo nên một mô hạt.

Hình ảnh đó được coi như một nụ thịt sùi vào trong lòng phế nang, nên mang tên là viêm phế nang sùi.

Về đại thể, mô phổi ở đây sờ đặc, chắc, màu hồng, dai như thịt: hình ảnh nhục hoá, một di chứng khó hồi phục.

### 2.3.3. Xơ hoá

Nói chung, hiếm gặp xơ hoá sau các viêm phế nang. Thường xơ hoá hay đi đôi với dị sản biểu mô phủ phế nang trong một số trường hợp đặc biệt (thở oxy kéo dài, hít một số bụi gây bệnh).

### 2.3.4. *Đục khoét nhu mô phổi*

Một số trường hợp viêm hoại tử do nhiễm tụ cầu, trực khuẩn coli, trực khuẩn Friedlander, một số nấm, amip, vi khuẩn ký khí, nhất là lao, cơ thể loại dịch rỉ viêm và mô phổi hoại tử ra ngoài qua đường phế quản, để lại những ổ ít nhiều rỗng trong nhu mô phổi. Đó là nguyên nhân hình thành các áp xe và hang.

## 2.4. Tổn thương cơ bản ở khoảng kẽ

Những tổn thương này trước đây ít được chú ý vì không phổ biến, không nguy hiểm bằng những tổn thương hay gặp trong phế nang. Những năm gần đây, tổn thương khoảng kẽ trở thành những đề tài của nhiều công trình nghiên cứu vì nó liên quan mật thiết với những bệnh viêm phổi do virus có xu hướng ngày càng phát triển, những viêm phổi kẽ theo phân loại của Liebow với nguyên nhân phức tạp hoặc chưa rõ, những xơ hoá đa dạng, nhiều khi vô căn cứ như hội chứng Hamman - Rich...

Từ lâu, tài liệu kinh điển đã nêu hai loại tổn thương.

### 2.4.1. *Phì đại vách phế nang, viêm phổi lưới phì đại*

Do mô của vách phế nang quá sản mạnh, vách sờ dày lên, thu hẹp lòng phế nang và có thể dẫn đến xẹp phổi. Tiến triển qua 3 giai đoạn:

- Xung huyết và xâm nhập viêm, chủ yếu là loại tế bào một nhân.
- Xuất hiện sợi tạo keo: bắt đầu xơ cứng, còn hồi phục.
- Xơ cứng chiếm ưu thế, vách phế nang dày không hồi phục, tế bào lót trở thành hình khôi. Khác với những xẹp phổi thông thường, vách phế nang không bị tổn thương sờ trở lại hoạt động chức năng khi yếu tố gây xẹp hết tác dụng hay bị loại trừ, xẹp phổi trong phì đại vách phế nang ở đây sờ trở thành không hồi phục ở giai đoạn cuối, khi khoảng kẽ đã có những thay đổi sâu sắc về cấu trúc.

Toàn bộ những chức năng của phổi bị rối loạn nghiêm trọng, có thể dẫn tới thiếu oxy mạn tính, bệnh bụi phổi, dễ nhiễm khuẩn phổi, viêm phổi mờ.

#### **2.4.2. Teo vách phế nang, viêm phổi lưới teo**

**Đặc trưng bằng:**

- Vách phế nang teo mỏng dần đi thậm chí có thể bị vỡ ra và tiêu biến.
- Lòng phế nang giãn rộng.
- Các vi quản teo mỏng, nhở đi, thậm chí bị tắc.

Hình ảnh vi thể chiếm ưu thế là hiện tượng xơ cứng teo của vách phế nang, bao liên kết của huyết quản và các tiểu phế quản tận.

Hậu quả cơ bản của teo vách phế nang là giãn phế nang gây khí thũng.

Hiện nay, tổn thương cơ bản của vách phế nang được quan niệm như những tổn thương trong viêm nói chung với các hình ảnh như:

- Xung huyết: các huyết quản giãn, ứ đầy hồng cầu, có khi hồng cầu kết dính với nhau và vào vách, tan vỡ... gây đông máu nội quản rải rác.
- Phù: do thoát quản, làm dày vách phế nang, sáng. Phù kẽ rất quan trọng vì cản trở hiện tượng trao đổi khí gây thiếu oxy nghiêm trọng.
- Xâm nhập viêm với ba hình thái:
  - Chủ yếu là bạch cầu đa nhân.
  - Tế bào một nhân chiếm ưu thế, trong đó có nhiều lympho bào, mô bào có thể thấy thể vùi các loại.
    - Tế bào khổng lồ chiếm ưu thế hay không, có hay không có thể vùi.

Thường có huyết quản tân tạo đi kèm.

Xơ hoá.

Tổn thương khoảng kẽ thường đi đôi với tổn thương biểu mô phủ, nhất là hiện tượng bong tế bào, để tro lại lưới liên kết huyết quản. Hiện tượng chảy máu và phù dễ trào vào lòng phế nang. Viêm mủ ở khoảng kẽ có thể khư trú thành áp xe hay lan toả thành một viêm phổi tách.

Những viêm kẽ có xâm nhập tế bào một nhân nếu kéo dài thường dẫn đến xơ cứng.

#### **2.5. Tổn thương cơ bản của màng phổi**

Thuộc hai nhóm:

##### **2.5.1. Cấp tính**

Thường sinh ra dịch thuộc các loại.

- Thanh tơ huyết màu vàng chanh, có nhiều, hay gặp trong lao
- Tơ huyết
- Mủ.

- Chảy máu, do lao hang, ung thư.

Thường xét nghiệm nước tràn dịch màng phổi để tìm vi khuẩn, tế bào u, xác định nguyên nhân gây bệnh.

Tùy nguyên nhân gây bệnh, màng phổi bao giờ cũng có phù, xung huyết, xâm nhập viêm hoặc chảy máu ở những mức độ khác nhau.

#### 2.5.2. *Man tính*

Chủ yếu là hiện tượng xơ hoá do tràn dịch không tiêu biến, được mô hoá

Màng phổi dày, dính lá thành với lá tang ở những mức độ khác nhau, có thể sinh những dây chằng. Cá biệt hiện tượng mô hoá có thể sinh ra những mảng sụn làm cho mặt ngoài màng phổi có những vùng lốm đốm trắng như sứ.

Sự phân biệt những tổn thương cơ bản khác nhau của từng thành phần cấu tạo của phổi chỉ có ý nghĩa tương trưng về hình thái học.

Thực ra, bộ máy hô hấp là một tổng thể những cấu trúc hoạt động hiệp đồng, nhịp nhàng về chức năng theo một cơ chế chung. Những tổn thương hầu như bao giờ cũng ít nhiều có sự phối hợp ảnh hưởng lẫn nhau trong các thành phần cấu tạo của phổi. Xếp loại tổn thương cơ bản thuộc cấu trúc nào là do tổn thương ở đó chiếm ưu thế. Chẳng hạn, những tổn thương của phế nang hâu như không bao giờ đơn độc: thực chất là những tổn thương phế quản - phổi và đảo lại. Tổn thương ở màng phổi chỉ là một bộ phận quan trọng trong tổn thương màng phổi - phổi.

### 3. VIÊM PHỔI DO VI KHUẨN

Không kể lao phổi, các bệnh viêm phổi do vi khuẩn hiện vẫn chiếm vị trí hàng đầu trong bệnh học phổi ở Việt Nam, cả về tỷ lệ mắc bệnh lẫn tỷ lệ tử vong. Bộ mặt của viêm phổi do vi khuẩn đã thay đổi rất nhiều ở những nước phát triển trong vài chục năm nay, có xu hướng không điển hình, nhiều thẻ kéo dài, tỷ lệ tử vong giảm hẳn, do việc áp dụng kháng sinh rộng rãi với nhiều biện pháp hồi sức, cấp cứu có hiệu quả và những cố gắng rất lớn trong việc cải thiện điều kiện vệ sinh, môi trường ... Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong chỉ thực sự giảm hẳn ở trẻ em và trẻ sơ sinh, trong khi đó lại tăng lên tương đối ở người già. Cùng với đà tiến bộ chung của thế giới, các bệnh viêm phổi do vi khuẩn ở nước ta cũng đang có chiều hướng ngày càng giảm dần, đa dạng và không điển hình, các viêm phổi thứ phát nhiều hơn nguyên phát. Qua thống kê hàng vạn trường hợp khám nghiệm tử thi ở Bệnh viện Bạch Mai, chỉ trong vòng 10 năm trở lại đây, tỷ lệ tử vong do các bệnh viêm phổi đã từ trên dưới 40% tổng số tử vong, giảm xuống còn xấp xỉ 25%. Nhưng các bệnh viêm phổi do vi khuẩn ở nước ta vẫn là nguy cơ số một gây tử vong ở trẻ em và cũng không kém phần quan trọng đối với người già (theo thống kê, tỷ lệ tử vong đã vượt quá các bệnh ung thư và tim

mạch). Các dung mạo cổ điển của bệnh viêm phổi ngày càng hiếm gặp ở Việt Nam. Trong những năm gần đây, theo quy luật phát triển chung của bệnh học phổi trên thế giới, ở nhiều lĩnh vực, quan niệm đã thay đổi. Chẳng hạn, người ta có xu hướng gộp chung bệnh viêm phổi thùy và bệnh viêm phế quản phổi thành một nhóm bệnh viêm phổi vì có những bệnh viêm phổi thùy và viêm phế quản phổi, tổn thương phế quản hoặc phế nang không rõ rệt trong khi tổn thương ở khoảng kẽ lại chiếm ưu thế. Và như trên đã nêu, một bệnh viêm ở phổi bao giờ cũng gây tổn thương ở cả ba thành phần cấu tạo chính: phế quản, phế nang và khoảng kẽ vì tác nhân gây bệnh đã vượt qua được mọi tuyến bảo vệ của phổi, trong đó có những nơi bị tổn thất nặng nề hơn cả.

Tuy nhiên, ở một số địa phương, bệnh cảnh lâm sàng, giải phẫu bệnh của viêm phổi do vi khuẩn còn khá đơn thuần, mang nhiều nét cổ điển. Vì vậy, để việc theo dõi có hệ thống, ta vẫn lần lượt nghiên cứu một số hình thái viêm phổi cổ điển kết hợp với một số hiểu biết sâu hơn gần đây.

### 3.1. Viêm phổi thùy

#### 3.1.1. *Đại cương*

##### 3.1.1.1. Định nghĩa

Viêm phổi thùy là một bệnh viêm cấp tính của phổi gây nên những tổn thương lan rộng và đồng đều, thường ở một thùy phổi.

Chính đặc điểm sau đã đưa đến tên gọi cổ điển của bệnh: viêm phổi thùy. Tuy nhiên, tổn thương có thể chỉ gặp ở một phần thùy phổi, hiếm hơn, ở toàn bộ một phế trường, cá biệt ở cả hai phổi.

##### 3.1.1.2. Một vài đặc điểm về tình hình tử vong

Theo thống kê ở Trung tâm y tế Bạch Mai, tỷ lệ tử vong do viêm phổi từ 1,5% tổng số tử vong trước những năm 60 giảm xuống dưới 1% những năm 70 và hiện nay chỉ còn khoảng dưới 0,5%. Viêm phổi có thể gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng nhiều nhất, theo cách nói của một số tác giả, vẫn là ở hai cực của đời sống: trẻ sơ sinh và người trên 60 tuổi. Một số tác giả còn gặp viêm phổi ở thai nhi của những người mẹ mang thai mắc bệnh viêm phổi. Ở trẻ sơ sinh, bệnh hay gặp ở những trẻ đẻ non, còn ở người già, từ đầu thế kỷ 20, người ta đã biết rõ nguy cơ viêm phổi sau những tình trạng bệnh lý buộc người bệnh phải nằm lâu. Ở những lứa tuổi khác, nhất là thanh niên, bệnh ít gặp hơn và thường xảy ra nhanh chóng trên những cơ thể khoẻ mạnh khi thời tiết thay đổi đột ngột.

##### 3.1.2. *Giải phẫu bệnh học*

Mở lồng ngực ra, thường thấy thùy phổi bị bệnh căng, to, xung huyết rõ,

hay có vết hàn xương sườn. Phổi bao giờ cũng nặng hơn bình thường, cá biệt có thể gấp phổi nặng tới 2 kg (ở người lớn). Tuỳ giai đoạn tổn thương, màng phổi còn bóng hay có những phản ứng viêm khác nhau: viêm tơ huyết, tràn dịch thanh - tơ huyết, màng giả màu vàng, mù, dính,... Nắn phổi chắc, bỏ vào nước, vùng tổn thương sẽ chìm. Đôi khi vùng tổn thương nát. Hạch rốn phổi sưng to, xung huyết. Từ thời Bayle và Laennec, viêm phổi thuỷ đã được phân chia thành ba giai đoạn tiến triển: xung huyết (tỷ hoá), gan hoá đỏ, gan hoá xám, với những tổn thương khác nhau rõ rệt về đại thể lân vi thể.

### 3.1.1.1. Đại thể

#### a) Giai đoạn xung huyết:

Hiếm gặp trong khám nghiệm tử thi vì tổn thương mới sinh ra ở giai đoạn khởi phát của bệnh (tuy có thể thấy tổn thương xung huyết ở rìa các thuỷ viêm phổi đã tiến triển).

Phổi căng, hơi chắc, nặng, màu đỏ tím. Bóp còn lép bếp, sot soạt. Diện cắt đỏ thâm, ứa nhiều nước hồng đục lăn bọt. Vùng viêm phổi mới hơi đặc, bỏ vào nước chưa chìm hẳn. Những đặc điểm ấy làm cho vùng phổi bị viêm giống lách, nên có tên gọi: phổi lách hoá.

#### b) Giai đoạn gan hoá đỏ:

Vùng phổi tổn thương vẫn căng, chắc, nặng, nhưng màu đỏ sẫm hơn, bóp không kêu lép bếp nữa: phổi đặc lại, chất phổi mủn nát, ấn mạnh ngón tay có thể chọc thủng mô phổi. Cắt dễ, diện cắt hơi ráp, giống mặt đá hoa, có vân trắng xám (do những vách ngăn chia phổi thành tiểu thùy). Gạt mặt cắt còn thấy nhiều nước hồng đục không bọt, cổ điển gọi là nước viêm phổi trong đó có thể nổi lên cục nhỏ hình khuôn phế nang, cấu tạo chủ yếu bởi hồng cầu và tơ huyết. Trong các phế quản cũng có những khuôn tơ huyết hồng cầu.

Với những đặc điểm ấy, toàn bộ thuỷ phổi viêm rất đồng nhất, diện cắt giống một miếng gan tươi, do đó có tên gọi: gan hoá đỏ.

#### c) Giai đoạn gan hoá xám:

Thường gặp trong khám nghiệm tử thi. Nói chung vẫn có nhiều đặc điểm của giai đoạn trên, nhưng ở đây phổi màu xám, mặt cắt khô, ấn có rất ít dịch viêm, lại bắt đầu xuất hiện bọt hơi (do tơ huyết đang tiêu biến).

Tóm lại, vùng tổn thương gần giống miếng gan ôi.

Giai đoạn này có tính chất quyết định. Tuỳ theo tác dụng điều trị và phản ứng của cơ thể, bệnh sẽ lui, khỏi, hay có biến chứng có thể gây tử vong.

### 3.1.2.2. Vi thể

#### a) Giai đoạn xung huyết:

Là một viêm phế nang nước đồng đều; vách phế nang rõ, nhiều huyết quản

giản, út dây hồng cầu phình vào lòng các phế nang chứa nước phù có ít tơ huyết và tế bào (bạch cầu đa nhân, đại thực bào).

b) *Giai đoạn gan hóa đỏ:*

Vách phế nang vẫn dày, xung huyết và phù. Lòng các phế nang chứa đầy sợi tơ huyết làm thành khuôn trong đó có nhiều hồng cầu, ít bạch cầu đa nhân. Xét nghiệm vi khuẩn ở giai đoạn này dễ có kết quả dương tính. Dịch viêm thường vít kín tới các nhánh phế quản tận.



Hình 22. Viêm phổi thùy

c) *Giai đoạn gan hóa xám*(hình 22): Vách phế nang vẫn dày, xung huyết, nhưng có chỗ không rõ do đã bắt đầu bị tan rã. Lòng phế nang vẫn là một dịch viêm tơ huyết choán chỗ, lân đại thực bào và hồng cầu. Bạch cầu đa nhân và đại thực bào ở đây là cơ sở của những yếu tố quyết định quá trình tiêu biến tổn thương.

### 3.1.3. *Tiến triển*

Trong đa số trường hợp, nếu được điều trị kịp thời và khả năng miễn dịch của cơ thể là tốt, viêm phổi sẽ khỏi.

#### 3.1.3.1. *Tổn thương tiêu biến*

Bạch cầu đa nhân và đại thực bào giải phóng những men tiêu đạm và một số men khác làm mặng lưới tơ huyết và các tế bào khác tiêu tan, dần dần biến thành một nước sánh rồi lỏng, được thải ra ngoài theo đường phế quản, dưới hình thái đờm qua phản xạ ho của bệnh nhân. Bạch cầu đa nhân dần dần sẽ được thay thế bằng bạch cầu một nhân và đại thực bào.

Khoi phổi viêm từ chắc sẽ trở thành mềm hẳn, từ màu xám trở thành màu hồng, rồi dần dần trở về màu sắc bình thường. Đờm đang từ màu xanh đặc quánh, trở thành vàng đỏ rồi lỏng và ít dần, trong đó đại thực bào chiếm ưu thế.

Như vậy tổn thương sẽ tiêu biến hoàn toàn, vách phế nang sẽ được hồi phục nguyên vẹn, không có di chứng.

#### 3.1.3.2. *Mưng mủ*

Hiếm gặp, thường là giai đoạn kết thúc cuộc sống người bệnh. Tổn thương này dễ gặp hơn ở các cụ già, những người nghiện rượu, xì ke, ma tuý, hoặc mắc bệnh đái tháo đường.

Vùng phổi viêm màu xám vàng, diện cắt có những đám màu vàng, ấn chảy mủ: hình ảnh phổi gan hóa vàng.

Tổn thương mưng mủ nếu lan toả, bệnh nhân sẽ chết nhanh hoặc khu trú thành áp xe phổi có vách rõ, phải điều trị kéo dài.

Về vi thể, tùy mức độ, mô phổi có thể bị hoại tử nhiều hay ít: khói tơ huyết tiêu tan, trong khi bạch cầu đa nhân thoái hoá thành tế bào mủ, vách phế nang cũng bị phá huỷ và tiêu biến, có thể hình thành vách xơ xung quanh. Áp xe có thể gây những biến chứng như thường gặp trong viêm phế quản - phổi.

### 3.1.3.3. Mô hoá

Khi bệnh kéo dài, phổi mất xốp, không đàn hồi, dai, chắc, giống thịt, (phổi nhục hoá). Hoạt động tiêu bào và thực bào yếu làm chất rỉ viêm tơ huyết không tiêu biến hết, dính vào vách phế nang, có thể thoái hoá trong. Mô liên kết non sẽ xâm nhập lòng phế nang sinh ra một mô hạt giàu tế bào xơ non và huyết quản, sau này càng xơ hoá gây nên di chứng không hồi phục (viêm phế nang xơ huyết quản Letulle hay viêm phế nang sủi Wirchow).

### 3.1.4. Cơ chế sinh bệnh

Mặc dù viêm phổi là một bệnh chu kỳ, phát triển khá hằng định, có quy luật và đã được biết từ lâu, nhưng cho đến nay sự hiểu biết về cơ chế sinh bệnh vẫn chưa tường tận.

#### 3.1.4.1. Vi khuẩn gây bệnh

Trước đây khi phát hiện phế cầu khuẩn của Frankel - Talamon, người ta cho rằng chỉ có hai loại vi khuẩn đồi sống ngắn ngày gây ra bệnh. Hiện nay, người ta đã phân loại được tới khoảng 80 loại khoáng nguyên phế cầu, có thể chia làm hai nhóm lớn.

- Nhóm lây: Thường phân lập được ở bệnh nhân viêm phổi, có bao (loại S), gồm 7 loại chính (1, 2, 3, 6, 7, 14 và 19) trong đó loại 3 nặng nhất và tỷ lệ tử vong cao nhất. Đôi khi cũng gặp phế cầu khuẩn nhóm lây ở người lành, tỷ lệ tăng lên khi có dịch và lạnh, có thể gây bệnh cho túc chủ hay người khác.

- Nhóm mang mầm bệnh: Có tính chất hoại sinh ở vùng mũi họng, gặp trong khoảng 50% nhân dân, hay gặp trong nước bọt, không có bao (loại R) và hầu như mọi người đều mang phế cầu khuẩn vào những lúc nào đấy của đời mình. Chúng có thể xuất hiện vào ngày thứ 3 sau khi đẻ, nhưng hầu như không thấy hoại sinh ở đường hô hấp dưới và rất ít khi gây viêm phổi.

Sự phân biệt hai nhóm này chỉ có ý nghĩa tương đối vì chúng có thể biến đổi từ loại nọ sang loại kia tùy theo ngoại cảnh và sức chống đỡ của cơ thể.

90% các vi khuẩn gây bệnh phân lập được thuộc 7 loại, lần lượt là 1, 3, 2, 5, 7, 8 và 4.

Ngoài phế cầu khuẩn, viêm phổi thuỷ còn có thể do tụ cầu sinh mủ (Staphylococcus pyogenes) hay Klebsiella pneumoniae (trục khuẩn Friedlander) sinh ra.

#### 3.1.4.2. Đường lây

Phế cầu khuẩn đến phổi chủ yếu qua đường thở (chỉ khoảng 1/3 số trường hợp theo đường máu). Một vấn đề quan trọng đặt ra đến nay vẫn chưa giải đáp được là: viêm phổi thuỷ sinh ra do sự biến đổi của một mầm bệnh có tính chất hoại sinh (saprophyte) chuyển sang có tính chất gây bệnh (virulent) tự ngay trong cơ thể bệnh nhân hay do sự đột nhập từ ngoài vào của một mầm bệnh lây? Có thể cả hai, nhưng những yếu tố nào chi phối khả năng gây bệnh vẫn chưa rõ chắc chắn.

#### 3.1.4.3. Phổi phản ứng với vi khuẩn theo phương thức nào?

Vì sao trong viêm phổi thuỷ, phế cầu khuẩn lại gây những tổn thương lan rộng và đồng đều? Vấn đề này cũng chưa giải đáp được rõ ràng. Hiện vẫn có ba giả thuyết.

- *Thuyết dị ứng*: Phổi đã được mẫn cảm với phế cầu khuẩn từ trước. Sự mẫn cảm lần thứ hai với mầm bệnh sẽ dẫn tới hiện tượng quá mẫn. Thuyết này được nhiều tác giả Pháp và Đức ủng hộ.

- *Thuyết phản ứng trực tiếp*: Chủ yếu do các tác giả Mỹ đề xuất. Bằng nhiều công trình thực nghiệm, người ta đã chứng minh phế cầu khuẩn theo đường hô hấp trên đột nhập vào phổi do hít phải chất nhầy. Ở đây vi khuẩn đã được bảo vệ và sinh sôi. Phổi phản ứng bằng thoát dịch phù mạnh làm cho phế cầu khuẩn theo đường phế quản, lan từ phế nang này sang phế nang kia, kể cả qua các lỗ gian phế nang. Lạnh sẽ hỗ trợ việc lan tràn.

Vi khuẩn có thể đến dòng máu qua lưới vi quản phế nang (chưa chắc chắn lắm).

- *Thuyết tự miễn dịch*: Cơ chế này bổ sung vào vai trò của phế cầu khuẩn. Thuyết này do các tác giả Liên Xô (cũ) nêu ra: 67,90% những người bị viêm phổi có tự kháng thể lưu thông trong máu.

#### 3.1.5. Đôi chiều lâm sàng- giải phẫu bệnh

##### 3.1.5.1. Giai đoạn xung huyết

Bệnh nhân bắt đầu bằng rét run, kèm sốt cao đột ngột tới 40°C, có điểm đau ngực, thở khó và đau; nghe phổi có ít ran nhỏ hạt (bóng khí). Giai đoạn này diễn ra nhanh trong vài giờ đến một ngày. Đờm lỏng, ít tế bào.

##### 3.1.5.2. Giai đoạn gan hóa đỏ

Tương ứng với thời kỳ toàn phát về lâm sàng: bệnh nhân vẫn sốt, thở

nhanh, thở khó, đau, có thể tím tái, nghe phổi không thấy ran mà có tiếng thổi ống do âm thanh đi qua dịch rỉ viêm tơ huyết, gõ đục và rung thanh tăng. X quang cho thấy màng phổi tổn thương mờ đều, đậm hơn ở giai đoạn trên. Công thức máu có tăng rõ bạch cầu đa nhân. Tốc độ lắng máu cũng tăng. Tình trạng bệnh nhân tồi hơn. Giai đoạn này kéo dài vài ba ngày cho tới một tuần. Ho nhiều, đờm đặc hơn, màu rỉ sắt.

#### 3.1.5.3. Giai đoạn gan hóa xám

Kéo dài vài ba ngày. Bệnh nhân vẫn khó thở, đờm đặc, màu xanh đục. Đến giai đoạn dịch rỉ viêm tiêu biến, sốt tự nhiên hạ hẳn, bệnh nhân ho nhiều và dai nhiều, đờm loãng và ít dẫn, máu tăng bạch cầu đa nhân ưa acid. Nghe phổi có ran nổ trở lại ( phản ánh sự xuất hiện các bóng khí nhưng to hơn ở giai đoạn đầu). Bệnh nhân đỡ khó thở, toàn trạng khá hẳn lên.

Ngày nay do tác dụng điều trị của kháng sinh, tiến triển có chu kỳ của viêm phổi thuỷ cổ điển thường bị rối loạn. Sự tiêu sút của dịch rỉ viêm, nhất là ở giai đoạn gan hóa, sẽ tạo nên một hình ảnh của viêm phổi non về lâm sàng, các triệu chứng mất đi nhanh. Nhưng bệnh cảnh kéo dài cũng dễ xảy ra do dịch viêm không tiêu hết, thỉnh thoảng bệnh nhân có một đợt sốt, vùng tổn thương X quang vẫn mờ kéo dài, thậm chí có hiện tượng xẹp phổi (tương ứng hình ảnh viêm phế nang sùi). Đôi khi bệnh nhân có triệu chứng đau nhói tự nhiên ở ngực với hình ảnh viêm dính, dây chằng ở màng phổi, thậm chí có mảng sứ về giải phẫu bệnh, phản ánh di chứng của một viêm phổi không tiêu biến hoàn toàn.

Viêm phổi thuỷ là một thí dụ điển hình của phản ứng viêm ở phổi. Nó chứng minh một dịch rỉ viêm có thể tiến triển theo ba hướng: tiêu biến, hoá mủ và mô hoá, những điều mà ta có thể gặp ở bất cứ loại viêm nào của phổi.

#### 3.1.6. Kết luận

Viêm phổi là bệnh tương đối phổ biến ở lâm sàng nhưng hiếm gặp ở giải phẫu bệnh vì tiên lượng bệnh tốt, đa số bệnh nhân sẽ khỏi. Bệnh nhân thường chết trong hoặc sau giai đoạn gan hóa xám với bệnh cảnh suy hô hấp, truy tim mạch, nhiễm độc.

Sự can thiệp không kịp thời và thiếu hợp lý có thể dẫn tới áp xe hoặc nhục hoá..., những biến chứng kéo dài và để lại di chứng.

Về phòng bệnh, cần giữ vệ sinh vùng mũi họng, mặc ấm và chống lạnh, nhất là khi thời tiết thay đổi đột ngột. Cố gắng thanh toán nạn nghiện rượu, xì ke, ma tuý, dễ gây viêm phổi nặng. Tích cực phòng ngừa cảm lạnh và viêm đường hô hấp trên để khỏi lan xuống phổi. Cần quan tâm đến những cơ địa dễ mắc viêm phổi và có tỷ lệ tử vong cao như người già, tình trạng nằm lâu sau mổ, giảm miễn dịch, điều trị corticosteroid kéo dài. Ở những trường hợp này lồng rung kém hoạt động, ho và khạc yếu, dễ ứ đọng chất nhầy, khả năng bảo vệ của đại

thực bào giảm sút, bệnh nhân phải được theo dõi sát, kịp thời điều trị kháng sinh hoặc điều trị ngăn chặn trước bằng kháng sinh.

### 3.2. Viêm phế quản phổi

#### 3.2.1. Đại cương

##### 3.2.1.1. Định nghĩa

Viêm phế quản phổi là một bệnh viêm cấp tính của phổi có một số đặc điểm sau:

- Tổn thương khu trú thành từng ổ viêm, phân cách nhau bởi một mô phổi tương đối lành mạnh.
- Trong ổ viêm thường có viêm phế quản lân tổn thương nhu mô phổi.
- Tính chất tổn thương không đồng đều, cả về không gian lẫn thời gian (nặng, nhẹ, to, nhỏ, mới cũ đều khác nhau).

Định nghĩa này tuy thế vẫn chưa hoàn chỉnh, chỉ thích hợp với những viêm phế quản phổi cổ điển. Hình thái lâm sàng cũng như giải phẫu bệnh viêm phế quản- phổi ngày nay đã thay đổi nhiều, tính chất đa dạng và không điển hình có xu hướng chiếm ưu thế, những tổn thương nặng nề ít gặp hơn trước. Chẳng hạn những trường hợp vi khuẩn đến phổi theo đường máu, tổn thương phế quản không rõ; một số viêm phế quản - phổi kẽ, không nhận được cả tổn thương phế quản lân phế nang hoặc tổn thương không đáng kể ...

##### 3.2.1.2. Vài đặc điểm về tình hình tử vong

Qua thống kê hàng vạn trường hợp khám nghiệm tử thi ở trung tâm y tế Bạch Mai trong 20 năm qua, đã xác định viêm phế quản - phổi chiếm ưu thế rõ rệt về tỷ lệ tử vong ở trẻ em so với người lớn và người già. Nó là bệnh đứng hàng đầu trong các nhiễm khuẩn đường hô hấp và cho đến nay, vẫn có vai trò nổi bật nhất trong nguyên nhân gây tử vong ở trẻ em miền Bắc nước ta (trên dưới 30% tổng số tử vong vì mọi loại bệnh, tùy thống kê). Tỷ lệ tử vong cao nhất trong năm đầu (80% đến 90%) và trên 50% tổng số tử vong thuộc lứa tuổi này là ở trẻ sơ sinh và nhũ nhi. Thời tiết lạnh ẩm có ảnh hưởng rõ rệt tới tỷ lệ tử vong: ở miền Bắc nước ta, số trẻ chết vì viêm phế quản - phổi trong mùa rét cao gấp 4 lần về mùa nóng, đặc biệt những ngày có gió mùa đông - bắc, tỷ lệ tử vong cao hơn hẳn (gấp 8 đến 10 lần những thời điểm khác). Tỷ lệ tử vong ở trẻ trai bao giờ cũng cao hơn ở trẻ gái một chút, trước nay vẫn xấp xỉ 1,5/1.

#### 3.2.2. Giải phẫu bệnh học

Các tác giả cổ điển thường phân hai loại viêm phế quản- phổi tuỳ theo hình thái và mức độ lan rộng của tổn thương:

- Viêm phế quản - phổi ổ rải rác.
- Viêm phế quản - phổi ổ tập trung hay giả thuỷ.

Nhiều tác giả nước ngoài lại chia viêm phế quản- phổi thành hai nhóm chính:

- Viêm phổi tiểu thùy hay viêm phế quản - phổi thông thường: bệnh do vi khuẩn và tổn thương thành ổ ở cõi tiểu thùy phổi, có bệnh cảnh lâm sàng tương ứng đặc trưng.

- Viêm phổi phân thùy hoặc dưới phân thuỷ: một hình thái viêm phế quản - phổi có diễn biến nhẹ về lâm sàng; ít gây tử vong, thường do virus; tổn thương chỉ cõi phân thùy hay nhỏ hơn. Tương ứng với những tổn thương này, có bệnh cảnh lâm sàng riêng.

Trong nhiều năm qua, tổn thương viêm phế quản - phổi ở nước ta rất gần với hình ảnh giải phẫu bệnh cổ điển.

### 3.2.2.1. Viêm phế quản - phổi ổ rải rác

Phổ biến hơn, nhất là những trẻ từ 2 tháng trở lên.

- Đại thể:

Các ổ viêm thường phát triển rải rác trong nhu mô cả hai phổi, hay gặp ở mặt sau, dọc hai bên cột sống và ở các phân thùy 9, 10 của hai thùy đáy.

Hai phổi sưng, xung huyết, mặt ngoài không đều: vùng tương đối lành hơi lõm trong khi các ổ viêm thường nổi gồ lên, màu đỏ sẫm hay vàng. Nắn phổi thấy những cục chắc găm trong nhu mô phổi, bóp mạnh có thể mủn nát do mất tính chất đàn hồi. Mắt cắt cho thấy rõ tính chất không đều của tổn thương:

- Rải rác những ổ viêm to nhỏ thất thường, bằng hạt gạo, hạt ngô, hạt đẻ, hoặc to hơn (ở trẻ sơ sinh hạt viêm có thể chỉ bằng hạt kê).

- Màu sắc của các ổ viêm loang lổ, không giống nhau giữa các ổ và ngay trong từng ổ viêm: đỏ sẫm, đỏ tím, nâu, hồng, vàng, vàng nhạt... xen kẽ nhau.

Quan sát kỹ, thấy các ổ viêm có ranh giới rõ thường hình nón cụt, đáy hướng ra màng phổi, định hướng về rốn phổi. Ăn vào ổ viêm thấy chảy nước đục như mủ pha lẫn máu, cắt bỏ vào nước, vùng tổn thương chìm dần. Hầu như các nhánh phế quản nhỏ đều có hiện tượng xung huyết, tiết dịch viêm hoặc mủ. Quanh các ổ viêm, mô phổi màu đỏ sẫm, hơi chắc, do xung huyết, song mềm và xẹp hơn những ổ viêm, đôi khi giống mô tuỷ. Ở xa, mô phổi tương đối bình thường.

Màng phổi thường vẫn nhẵn bóng, trừ các ổ viêm và khe thùy có thể thấy hơi ráp do các gợn tĩnh mạch. Khi có áp xe hoá, màng phổi bị viêm mủ cục bộ hay toàn thể, hạch rốn phổi to, xung huyết.

### *- Vi thể* (hình 23)

Chẩn đoán chắc chắn một bệnh viêm phế quản - phổi phải dựa vào tổn thương vi thể. Tiêu chuẩn quan trọng nhất để xác định bệnh là tính chất không đồng đều của tổn thương: viêm phế quản kết hợp với những loại viêm phế nang khác nhau, có mô phổi tương đối lành xen kẽ. Tổn thương điển hình nhất của viêm phế quản - phổi ở rải rác là hạt quanh phế quản Charcot-Rindfleisch:



Hình 23. Viêm phế quản-phổi

- Giữa hạt viêm là một phế quản thường bị viêm mủ: biểu mô phủ bị loét, bong tảng mảng, lòng chứa đầy dịch rỉ viêm tơ huyết, bạch cầu đa nhân thoái hoá. Vách phù, xung huyết, có nhiều tế bào viêm, chủ yếu là bạch cầu đa nhân xâm nhập.

- Xung quanh phế quản viêm mủ là nhiều hình thái viêm phế nang khác nhau, gần phế quản viêm nặng hơn (viêm phế nang mủ, viêm phế nang tơ huyết), càng ra xa, viêm nhẹ dần (viêm long, viêm phế nang nước), và xa nữa là các phế nang tương đối bình thường. Ở một số trường hợp điển hình, có thể thấy rõ tổn thương viêm mủ từ lòng phế quản, phá vỡ vách, trào vào những phế nang kế cận và lan dần tổn thương ra xa với các phản ứng viêm phế nang nhẹ dần.

Hình ảnh hạt quanh phế quản Charcot - Rindfleisch xác minh luận điểm cho vi khuẩn đột nhập vào phổi qua đường thở. Trên thực tế, ở các tử thiết phổi, các hạt quanh phế quản này không phổ biến như ta tưởng. Viêm phế quản có thể thấy nhiều hình thái:

- Một viêm long đơn thuần với hiện tượng phì đại, tăng tiết của biểu mô phủ, dịch phù nghèo tế bào trong lòng.

- Viêm phế quản mủ.

- Viêm phế quản chảy máu: hồng cầu như một khuôn máu nút kín lòng phế quản.

- Viêm phế quản tắc: biểu mô phủ hầu như rụng hết, để tro lại màng đáy. Những tế bào bong ra cùng với lớp nhầy lấp kín lòng phế quản. Tuy nói viêm phế nang đa dạng nhưng hiếm thấy có đủ 8 loại như đã mô tả trong tổn thương cơ bản. Bốn loại viêm phế nang hay gặp nhất là: phù, long, chảy máu, mủ, trong đó viêm phế nang mủ có ý nghĩa quan trọng nhất trong xác định bệnh.

Ngoài ra, những tổn thương của vách phế nang cũng rất ít khi thiếu, biểu hiện bằng:

- Khi thỉ dày lên, phù, xung huyết mạnh, có thể chảy máu, làm hẹp lồng phế nang, thậm chí gây xẹp phổi cấp.

- Khi thỉ mỏng đi, sinh ra giãn phế nang thật sự mà các tác giả cổ điển coi là khí thũng bù.

Trong một số trường hợp, viêm phế quản phổi do vi khuẩn theo đường máu tới, tổn thương biểu mô phủ và vách phế quản thường nhẹ trong khi ở các huyết quản hay phế nang, có thể thấy những khối vi khuẩn dày đặc làm thành những đám to, nhỏ khác nhau, bắt màu tím sẫm xen kẽ các tế bào mủ.

### 3.2.2.2. Viêm phế quản - phổi ổ tập trung hay giả thuỷ

Hay gặp ở trẻ sơ sinh và nhū nhi, có thể đơn thuần hay phổi hợp với loại ổ rải rác.

#### - *Đại thể:*

Các ổ viêm dày đặc, sát nhập vào nhau, tạo thành những khối viêm lớn, có thể chiếm từng thùy phổi, cả một buồng phổi, hay cả hai bên phổi, dễ lắn với viêm phổi.

Tổn thương cũng vẫn nặng hơn ở mặt sau phổi, dọc theo cột sống và các thùy đáy làm cho mô phổi ở đây sưng to, nặng hơn hẳn lúc bình thường. Mặt ngoài màng phổi màu đỏ tím (giống viêm phổi gan hóa đỏ) hay đỏ lửu như cục tiết (loại viêm phế quản - phổi chảy máu). Toàn bộ mặt cắt sưng phù, quan sát kỹ mới thấy các ổ viêm sẫm màu dày đặc, xen kẽ nhau, hơi lồi lên, tạo nên một hình thái tổn thương loang lổ. Bóp vùng tổn thương cũng dễ mủn nát và chảy nước đục lᾶn máu, cắt bỏ vào nước chìm nhanh. Ít nhu mô phổi lành. Thường có chảy máu nhỏ rải rác dưới màng phổi lᾶn trong nhu mô, ở cả vùng tương đối lành. Ít gặp áp xe hoá.

#### - *Vi thể:*

Rất cần thiết cho chẩn đoán xác định. Hầu như không gặp hạt quanh phế quản. Tài liệu cổ điển nêu lý do: tổn thương ít liên quan phế quản, chỉ sinh những khối viêm lớn của mô do các ổ viêm của phế nang ở gần nhau đã sát nhập lại.

Chẩn đoán vi thể vẫn dựa vào tính chất không đồng đều của khối viêm với hai loại tổn thương:

- *Viêm phế quản:* biểu mô phủ bị tổn thương ở những mức độ khác nhau. Lòng phế quản chứa dịch rỉ viêm chủ yếu là chất nhầy tơ huyết với nhiều tế bào mủ, hồng cầu, đại thực bào. Vách phế quản phù, xung huyết, có xâm nhập viêm rõ. Tài liệu cổ điển không nhận định hiện tượng này là viêm phế quản vì cho biểu mô phủ nguyên vẹn, chất nhầy mủ trong lòng chỉ là nước rỉ viêm ở phế nang út lại và vận chuyển đến.

• *Viêm phế nang*: tổn thương nặng và đa dạng hơn, từ viêm phế nang nước, viêm phế nang long, viêm phế nang chảy máu đến viêm phế nang mủ và viêm phế nang sùi, trong đó nổi bật là viêm phế nang mủ và viêm phế nang chảy máu. Viêm phế nang mủ có thể choán những vùng rộng lớn làm phân tán hoặc tan rã nhiều vách phế nang. Viêm phế nang chảy máu nhiều khi tạo thành những ổ như nhồi máu, xoá nhoà ranh giới vách phế nang. Những tổn thương này không phân bố theo một trình tự nặng, nhẹ liên quan với khoảng cách của phế quản. Hay gặp những khói vi khuẩn trong huyết quản; ở vách hay trong lòng phế nang. Tuy nhiên, vi khuẩn gây bệnh có thể đến phổi qua đường phế quản hay đường máu. Người ta cho tổn thương nặng nề và đa dạng vì quy mô tổn thương quá lớn.

Tóm lại, với những đặc điểm tổn thương đã mô tả, nhất là tính chất khu trú và không đồng đều của tổn thương, sự kết hợp giữa tổn thương phế quản và phế nang, các tác giả cổ điển đã đối lập rõ rệt viêm phế quản phổi với viêm phổi.

Chúng ta đã vận dụng có kết quả những kinh nghiệm ấy vào việc phát triển và nghiên cứu các bệnh viêm phổi ở nước ta trong nhiều năm qua. Đại bộ phận các bệnh viêm phế quản - phổi có thể xác định được chính xác ngay từ khi quan sát đại thể. Nhưng những năm gần đây, việc xác định bệnh về đại thể không còn dễ dàng nữa vì tác dụng điều trị kháng sinh, vì đa số trường hợp tử vong là những viêm phế quản phổi thứ phát. Trừ những trường hợp có biến chứng như áp xe phổi, viêm màng phổi mủ hay có di chứng như nhục hoá, giãn phế quản, tổn thương viêm phế quản phổi thường không có ranh giới thật rõ rệt và tính chất không đồng đều của tổn thương trong không gian lắn thời gian cũng không điển hình. Những khi ấy, chẩn đoán phân biệt một viêm phế quản - phổi với một chảy máu phổi, nhồi máu phổi hoặc xẹp phổi... với nhiều nguyên nhân khác nhau là một vấn đề tế nhị, trong nhiều trường hợp chỉ có thể xác định được qua xét nghiệm tử thi. Những tổn thương không điển hình và cũng không nặng nề về vi thể chứng tỏ viêm phế quản phổi chưa hẳn đã là nguyên nhân làm chết trực tiếp trong những trường hợp này.

### 3.2.3. *Tiến triển*

Như nhiều bệnh nhiễm khuẩn khác, diễn biến của một bệnh viêm phế quản - phổi phụ thuộc vào vi khuẩn gây bệnh, đường lây, cơ địa bệnh nhi, thời gian mắc bệnh, môi trường xung quanh... nhất là việc xác định bệnh sớm, chính xác và điều trị kịp thời...

Ở những bệnh tiên phát và vi khuẩn gây bệnh ít độc tính, bệnh sẽ khỏi nhanh nếu điều trị tích cực. Ở những cơ địa yếu và bệnh thứ phát, viêm phế quản - phổi thường có diễn biến kéo dài, hay có biến chứng và di chứng. Bệnh chỉ thực sự khỏi cùng với bệnh tiên phát hoặc chỉ lui bệnh tạm thời, dễ tái phát, khi căn bệnh chính không giải quyết được.

### 3.2.3.1. Áp xe phổi

Áp xe phổi là tổn thương khu trú của nhu mô phổi tiến triển tới nung mủ. Thực ra, trong viêm phế quản - phổi, một số phế nang chứa đầy dịch rỉ viêm tế bào mủ đã mang tính chất của những vi áp xe rồi... Áp xe phổi ở đây (hay ở viêm phế quản - phổi áp xe hoá) là do vách các phế nang bị hủy hoại đã tạo nên một sự hợp nhất nhiều vi áp xe thành một áp xe có ranh giới rõ, giới hạn trong phạm vi một phân thuỷ, một tiểu thuỷ hay hai phân thuỷ kết hợp. Những vùng mưng mủ này thường có liên quan với những phản ứng viêm của phế quản. Viêm phế quản - phổi áp xe hoá ở trẻ em thường khác với áp xe phổi của người lớn ở chỗ:

- Áp xe phổi ở người lớn thường tiên phát, kích thước lớn, đa số thường hợp chỉ có một ổ.

- Viêm phế quản phổi áp xe hoá ở trẻ em tự tên gọi đã nói lên tính chất thứ phát của áp xe, chúng có kích thước thường nhỏ và có thể có nhiều.

Ở áp xe trong viêm phế quản - phổi cũng khác với ổ áp xe trong nhiễm khuẩn huyết hay nhiễm khuẩn mủ huyết vì ở bệnh sau, áp xe thuộc loại vi áp xe, thường ở nông, ngay sát dưới màng phổi, phải quan sát kỹ mới phát hiện được.

Biến chứng áp xe phổi trong viêm phế quản - phổi trước đây là phổ biến, hiện nay, biến chứng này ít gặp hơn, chủ yếu có liên quan tới độc tính cao của vi khuẩn gây bệnh, đáng chú ý nhất là tụ cầu vàng. Khi phản ứng bảo vệ của cơ thể quá yếu, viêm phế quản- phổi áp xe hoá có thể dẫn tới nhiễm khuẩn huyết với những vi áp xe nông đã mô tả xen kẽ.

Một khi đã hình thành, trung tâm ổ áp xe là một khói mủ, xung quanh là một vách dày với các phản ứng viêm khác nhau tùy giai đoạn tiến triển. Do tác dụng kháng sinh có khả năng làm tiêu áp xe, để lại những bong khí, người ta có thể phát hiện chúng một cách gián tiếp qua X quang.

Biến chứng áp xe phổi có thể chữa khỏi nếu do vi khuẩn thông thường. Ở những áp xe thối, dai dẳng, nhất là do tụ cầu vàng hoặc vi khuẩn yếm khí, áp xe phổi rất dễ vỡ và có thể dẫn đến:

- Viêm màng phổi mủ nếu vỡ ra màng phổi.
- Viêm màng tim mủ nếu vỡ vào ngoại tâm mạc
- Viêm trung thất mủ, đặc biệt khi áp xe vỡ vào trung thất sau.
- Khạc được mủ nếu áp xe thông với phế quản nhỡ hay lớn...
- Hoại thư phổi.

Và là nguyên nhân tử vong khó khắc phục.

Trong một số trường hợp điều trị muộn hay không thích hợp, áp xe không tiên biến, sinh ra một mô hạt ở giữa và vỏ xơ bao quanh, sẽ có từng đợt mưng mủ. Cũng có khi áp xe không tiêu hết và không được lấp đầy sẽ nang hóa để sinh một bướu khí.

### 3.2.3.2. Nhục hoá

Phổ biến hơn ở viêm phổi vì có nhiều tổn thương tuổi khác nhau. Tổn thương nhục hoá ở đây có thể gây xơ cứng cục bộ ở phổi, hoặc trong nhu mô phổi, hoặc ở ngoài màng phổi, để lại những di chứng lâu dài, hầu như không hồi phục được.

### 3.2.3.3. Giãn phế quản

Tuy không phổ biến nhưng hậu quả xấu về lâu dài. Gặp trong những viêm phế quản - phổi kéo dài, có ho nhiều, liên quan với bệnh mạn tính vùng mũi họng và những nguyên nhân toàn thân chưa xác định rõ. Giãn phế quản sau viêm phế quản - phổi ở trẻ em ít lan tỏa hơn khu trú (thùy, phân thùy, tiểu thùy). Biểu mô phủ thường bị hủy hoại và thay thế bằng một số mô hạt. Các tuyến nhầy phì đại, quá sản và tăng tiết. Các thành phần khác có xâm nhập nhiều tế bào viêm, nhất là bạch cầu đa nhân. Nhu mô phổi bao giờ cũng có những tổn thương giãn phế nang hay xẹp phổi đi kèm.

Tổn thương nhục hoá, xơ hoá, giãn phế quản làm cho các chức năng trao đổi oxy và bảo vệ của phổi bị suy giảm dễ làm cho bệnh nhi sau này mắc một số bệnh của phổi như lao phổi, bệnh bụi phổi.

Ngoài một số biến chứng nêu trên, có thể gặp một số tai biến khác như viêm xoang, viêm tai - xương chũm, tràn khí hoặc tràn mủ khoang màng phổi đến sau những viêm phế quản - phổi nặng, kéo dài.

### 3.2.4. Cơ chế sinh bệnh

#### 3.2.4.1. Vi khuẩn gây bệnh

Nghiên cứu vi khuẩn gây bệnh ở 160 bệnh nhi mắc viêm phế quản - phổi khi còn sống và ở 330 bệnh nhi đã tử vong, làm kháng sinh đồ mọi trường hợp phân lập được vi khuẩn gây bệnh (ở Trung tâm y tế Bạch Mai), đã xác định được một số đặc điểm như sau:

- Phân loại vi khuẩn

<i>Phân loại vi khuẩn</i>	<i>Tỷ lệ ở nhóm trẻ sống (%)</i>	<i>Tỷ lệ ở nhóm trẻ chết (%)</i>
Tụ cầu vàng gây bệnh	39,02	40,35
Liên cầu dung huyết	23,41	6,85
Phế cầu khuẩn	22,44	17,51
Tụ cầu trắng gây bệnh	11,22	4,82
Trực khuẩn đường ruột	2,92	23,58
<u>Candida albicans</u> (nấm)	1,44	
Trực khuẩn mủ xanh		9,13
Trực khuẩn bạch hầu		0,25

Trong đa số trường hợp, vi khuẩn gây bệnh có nhiều loại cùng phối hợp với nhau. Khi ở tình trạng đơn độc, vi khuẩn gây bệnh nguy hiểm hơn (bệnh cảnh lâm sàng ồn ào, diễn biến dai dẳng, phức tạp, tổn thương lan rộng và nặng nề, kháng kháng sinh mạnh, tỷ lệ tử vong cao ...)

- Tụ cầu vàng gây bệnh là loại vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất và cũng nguy hiểm nhất.

- Vi khuẩn gây bệnh trong viêm phế quản phổi cũng có nhiều loại thường gặp trong các bệnh nhiễm khuẩn khác và có liên quan nhất định về lây bệnh.

- Đại đa số (90%) viêm phế quản - phổi do tụ cầu vàng gây bệnh là ở trẻ em dưới 1 tuổi.

- Tác dụng điều trị của những kháng sinh thông dụng trong viêm phế quản - phổi đã bị hạn chế nhiều, có thể coi là đáng lo ngại qua thử nghiệm *in vitro*.

Tỷ lệ nhạy cảm tốt chỉ chiếm 2% tối đa 50% tuỳ loại vi khuẩn và tuỳ loại kháng sinh thử nghiệm, trong đó mức bình quân là 20%. Với tụ cầu vàng tỷ lệ này không quá 10%. Trong khi đó tỷ lệ hoàn toàn không nhạy cảm lại lên tới 50%; đặc biệt với tụ cầu vàng, tỷ lệ này vượt quá 80%.

### 3.2.4.2. Đường lây

Nhiều công trình nghiên cứu ở trong nước và ở nước ngoài đã đi đến kết luận: tuyệt đại đa số trường hợp ( $> 90\%$ ) viêm phế quản - phổi có vi khuẩn gây bệnh đột nhập vào phổi qua đường hô hấp, trong đó những vi khuẩn săn có ở đường hô hấp trên lan tràn xuống nhu mô phổi gây bệnh khi gặp điều kiện thuận lợi đã chiếm ưu thế. Đó là những viêm phế quản - phổi thứ phát. Những hoàn cảnh thuận lợi cho vi khuẩn và bất lợi cho cơ thể có nhiều, chẳng hạn lạnh

ảm làm giảm sức đề kháng của cơ thể, kết hợp với tình trạng yếu hay mắc bệnh săn như còi xương, suy dinh dưỡng, ỉa chảy, đẻ non, bạch hầu, viêm phổi virus, thấp tim, viêm thận mạn... sẽ làm cho vi khuẩn hoại sinh trở thành vi khuẩn gây bệnh hoặc vi khuẩn gây bệnh tăng độc tính. Những trường hợp lây trực tiếp từ bên ngoài xảy ra trên cơ thể những trẻ đang khoẻ mạnh có thể do tiếp xúc những người lành mang bệnh hoặc do các trẻ bị bệnh ho bắn sang. Chẳng hạn, một hội nghị chuyên đề đã nêu khoảng 1/3 y tá và chừng 1/2 tổng số thầy thuốc có vi khuẩn gây bệnh ở vùng mũi họng. Tình hình viêm mũi họng ở nước ta còn phổ biến hơn ngay cả ở những người bê ngoài được coi là khoẻ mạnh. Vì vậy, ngày nay người ta ngày càng nói nhiều đến những bệnh do thầy thuốc gây nên trong đó có viêm phế quản - phổi là một thí dụ phổ biến, có hậu quả nặng nề.

Với những vi khuẩn gây bệnh đến phổi qua đường máu, cần chú ý đến những nhọt gây nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn mủ huyết, viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, viêm tai giữa, viêm tai - xương chũm, viêm xoang, áp xe gan và cả nhiều trường hợp viêm ruột các loại v.v...

### *3.2.5. Đổi chiếu lâm sàng - giải phẫu bệnh*

Triệu chứng lâm sàng không có sự khác nhau rõ rệt giữa các thể tổn thương giải phẫu bệnh, nhưng lại phụ thuộc vào cơ địa, tình trạng bệnh nhi và vi khuẩn gây bệnh.

Những triệu chứng ban đầu thường giống trong viêm phế quản cấp. Khi bệnh tiến triển, triệu chứng nặng hơn rõ rệt: sốt cao, rét run, thở nhanh và khó thở, mạch nhanh, tím tái, đờm có bọt lẫn máu, mủ. Tình trạng toàn thân tồi. Khác với viêm phổi, diện đồng đặc ở đây không đủ to để làm tăng rung thanh và gõ đục khi khám, nhưng lại gây những ran nổ nhỏ hạt thường nghe rõ ở thùy giữa, thuỷ đáy và mặt sau lưng, dọc cột sống, đồng thời tạo thành những bóng mờ chấp vá và rải rác hai phế trường.

Bên cạnh những viêm phế quản - phổi có bệnh cảnh điển hình về lâm sàng, qua đổi chiếu lâm sàng - giải phẫu bệnh hàng ngàn trường hợp tử vong, có thể xác định hai nhóm bệnh viêm phế quản - phổi khác có những biểu hiện lâm sàng trái ngược hẳn nhau, dễ gây chẩn đoán sai lầm:

- Triệu chứng nghèo nàn, lặng lẽ ở những cơ địa yếu săn hay một số bệnh mạn tính: đó là những trường hợp trẻ em đẻ non, còi xương, suy dinh dưỡng, viêm thận mạn... Tổn thương phổi có thể rất nặng nề, trong khi đứa trẻ nằm lờ đờ, da nhợt nhạt, rên è è hay lịm dần rồi chết mà vẫn có thể không sốt, không tím tái hay không có triệu chứng suy hô hấp, thậm chí nghe phổi không thấy ran hay rất khó phát hiện ran. Tuy nhiên, hình ảnh viêm phế quản - phổi ở những bệnh nhân này vẫn thấy rõ qua X quang.

- Triệu chứng ồn ào quá mức, xảy ra nhanh, diễn biến cũng rất cấp tính.

nhưng thường ngụy trang một tổn thương của màng não, não. Nhóm này thường xảy ra ở những trẻ bụ bẫm, khoẻ mạnh, do lây trực tiếp những vi khuẩn đơn độc, có độc tính cao, trong đó đáng sợ nhất là tụ cầu khuẩn gây bệnh.

Nếu như ở nhóm trên, nguy cơ tử vong chủ yếu do phản ứng yếu ớt của cơ thể đã làm cho bệnh viêm phế quản - phổi bị bỏ qua, không được điều trị, thì ở nhóm sau, tác hại chính do chẩn đoán lầm. Khả năng gây bệnh cao của vi khuẩn, qua tính mảnh độc của nó, đã tạo nên phản ứng của toàn cơ thể như sốt cao đột ngột, co giật, tím tái với những triệu chứng của màng não, não, thậm chí hôn mê, trong khi những rối loạn tại phổi lại không biểu hiện rõ rệt. Tổn thương viêm phế quản - phổi chảy máu với tình trạng xung huyết nặng ở các nội tạng, chảy máu nhỏ ở dưới niêm mạc, nhất là hiện tượng phù, xung huyết và chảy máu thoát quản rõ ngoài màng não, trong khoảng Wirchow - Robin đã góp phần giải thích vì sao trước đây lâm sàng có thể ngộ nhận với một "hội chứng ác tính" hay viêm màng não, viêm não...

Trong mọi trường hợp, chiếu, chụp phổi sẽ cho phép hạn chế sai lầm.

### 3.2.6. Kết luận

Phòng ngừa và hạ thấp hơn nữa tỷ lệ tử vong trong viêm phế quản - phổi cho đến nay vẫn là một nhiệm vụ quan trọng của ngành y tế, đặc biệt của chuyên khoa bảo vệ sức khoẻ trẻ em. Trên cơ sở những hiểu biết đã nêu, cần chú ý đến một số vấn đề như:

- Có biện pháp giải quyết tích cực các trẻ em bị viêm đường hô hấp trên, bao gồm viêm mũi xoang, viêm họng, viêm amidan, VA..., ở các vườn trẻ và mẫu giáo, một nguồn lây quan trọng, có thể dẫn tới viêm phế quản - phổi. Trong thời gian viêm cấp, các trẻ em mắc bệnh phải được cách ly.
- Không để người lành mang vi khuẩn gây bệnh ho hoặc hôn trực tiếp vào trẻ em.
- Luôn giữ ấm cho trẻ khi trời lạnh, đặc biệt những ngày có gió mùa đông bắc.
- Đặc biệt quan tâm săn sóc các trẻ em đẻ non, còi xương, ngăn chặn mọi nguyên nhân dẫn đến suy dinh dưỡng thường kết thúc cuộc sống của bệnh nhi trong một bệnh cảnh viêm phế quản - phổi nặng nhưng thầm lặng.
- Hết sức tránh cho các trẻ đang điều trị tại bệnh viện lại bị mắc thêm một viêm phế quản - phổi thứ phát do lây từ thầy thuốc hoặc lây chéo.
- Những dị vật vào đường thở do trẻ nghịch (ghim băng, nắp bút máy) hoặc do trẻ ăn uống bị sặc (sữa, cháo) đều có nguy cơ dẫn đến viêm phế quản - phổi, cần được xử lý kịp thời, trước hết là lấy dị vật ra càng sớm càng tốt.
- Trong mọi trường hợp viêm phế quản - phổi không điển hình, cần xác minh bằng chiếu chụp phổi.

- Làm xét nghiệm vi khuẩn lây bệnh và kháng sinh đồ của chúng mỗi khi có thể làm được để việc điều trị có kết quả hơn.

- Cần điều trị toàn diện, vì ngoài phổi, bệnh thường gây tổn thương ở tim, gan, não... do thiếu oxy và do độc tố vi khuẩn, nhất là vi khuẩn thuộc nhóm tụ cầu vàng thể đơn độc.

- Trong điều kiện hiện nay, khi chưa có những kháng sinh mới có hiệu lực hơn, dùng kháng sinh liều cao qua đường tiêm và phổi hợp kháng sinh là biện pháp tích cực, thiết thực.

#### 4. VIÊM PHỔI DO VIRUS

Viêm phổi do virus ngày càng có chiều hướng tăng lên trong khi các bệnh phổi do vi khuẩn lại giảm đi đáng kể. Bệnh thường gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ còn bú, cũng như ở trẻ nói chung, với diễn biến ngắn ngày, thường bệnh khỏi hẳn không để lại di chứng. Tử vong chủ yếu do bội nhiễm.

Toàn bộ đường thở, kể từ niêm mạc mũi đến phế nang, đều có thể bị tổn thương. Rất khó xác định một nhiễm virus về đại thể. Tổn thương vi thể tuy có những nét đặc trưng, song không đặc hiệu, bao gồm các loại hình ảnh sau đây:

##### 4.1. Thể vùi

Khi điển hình, thể vùi hình tròn hay hình bầu dục, đường kính từ 5 đến 15 micromet, đặc, có một quầng sáng bao quanh. Nhuộm HE, thể vùi có thể bắt màu tím (ura base) hay màu hồng (ura acid). Chúng chủ yếu nằm trong tế bào, có thể gặp ở bào tương hay ở nhân, đôi khi gặp cả ở bào tương lẫn trong nhân. Nhiều loại tế bào của cơ quan hô hấp có thể chứa thể vùi: liên bào phủ khép quản, tế bào lót vách phế nang, tế bào tuyến, tế bào khổng lồ...

##### 4.2. Viêm kẽ

Vách phế nang dày lên do xung huyết, phù và xâm nhập viêm: lympho bào, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, bạch cầu đa nhân, tương bào... trong đó các tế bào một nhân chiếm ưu thế. Xâm nhập viêm thường có tính chất khuyếch tán tuy đôi khi tế bào viêm tập trung thành đám lớn giống như nang lympho.

##### 4.3. Tế bào khổng lồ

Có thể gặp hai loại:

- Tế bào khổng lồ nhiều nhân: là những tế bào lớn hình tròn hay hình bầu dục, đôi khi kéo dài, méo mó, đường kính từ 20 đến 200 micromet, chứa hàng chục đến hàng trăm nhân, tương đối đều nhau, xếp thành đám hay chùm ở giữa tế bào giống như trong tế bào khổng lồ dị vật.

- Tế bào khổng lồ một nhân: thường gọi là tế bào có thể vùi cự bào (inclusions cytomégaliques). Những tế bào này to, hình tròn hay hình bầu dục, ranh giới rõ, đường kính khoảng 30 đến 35 micromet, nhân tròn có đường kính trung bình từ 10 đến 12 micromet, bào tương nhiều. Trong nhân và bào tương có thể thấy các thể vùi, chủ yếu loại ưa base.

Tế bào khổng lồ gặp ở nhiều nơi: trong phế quản, trong phế nang, khoảng kẽ, nhưng phổ biến nhất vẫn là ở trong phế nang.

#### **4.4. Thoái hoá và bong biểu mô phế quản**

Tế bào phủ có lông bị rụng lông, mất hoạt động chế tiết, nhân và bào tương phình ra, tế bào sưng đục, thoái hoá, có thể hoại tử. Hoại tử và bong biểu mô phế quản là hiện tượng rất phổ biến, đường như là hậu quả tất yếu của sự nhân lên của virus trong tế bào đường thở. Chúng sẽ có ý nghĩa đặc trưng khi biểu mô phủ bong hàng loạt, lấp đầy các phế quản nhỏ, tạo nên hình ảnh viêm tiểu phế quản tắc, trong đó vách phế quản trơ trụi, chỉ còn lại lớp màng đáy bao bọc. Bong biểu mô phủ có thể đi đôi với tăng chế nhầy làm cho tiểu phế quản như bị một khuôn mâu mô - chất nhầy nút kín.

#### **4.5. Quá sản và dị sản biểu mô phủ**

Những tổn thương này có thể gặp ở phế quản lẫn phế nang: chúng dễ phát hiện ở phế quản và có ý nghĩa xác định bệnh cao hơn khi ở phế nang.

Biểu mô phế quản từ hình trụ chuyển thành đa diện và phát triển thành nhiều lớp, giống biểu mô dạng biểu bì. Các tế bào dẹt lót vách phế nang biến đổi thành tế bào khôi vuông hay hình trụ, thậm chí tế bào dạng biểu bì và khi diễn hình, có thể chúng xếp nhiều tầng. Tổn thương quá sản và dị sản càng có ý nghĩa xác định bệnh khi xảy ra ở trẻ em và trẻ nhỏ với thời gian xuất hiện nhanh, thường trong vòng một tuần sau khi bệnh khởi phát.

#### **4.6. Màng trong**

Cũng hay gặp trong nhiều loại viêm phổi do virus. Về hình thái học, ở đây màng trong cũng giống như màng trong của hội chứng suy hô hấp vô căn ở trẻ sơ sinh, trẻ đẻ non, tuy hay gặp màng trong diễn hình hơn.

#### **4.7. Phù phổi**

Hầu như không bao giờ thiếu trong viêm phổi do virus và có thể gặp trong lòng phế nang cũng như ở khoảng kẽ. Những năm gần đây, người ta ngày càng

chú ý đến phù kẽ vì chúng có thể là nguyên nhân gây tử vong nhanh trong vòng vài giờ đến vài ngày, chẳng hạn hiện tượng đột tử ở người trẻ do cùm ác tính...

#### **4.8. Chảy máu**

Phổ biến nhất, vừa ở phế nang lân khoảng kẽ. Hệ thống huyết quản nhỏ ở phổi bị tổn thương rõ rệt, từ sưng tể bào nội mô, xung huyết dữ dội, đông máu nội quản rải rác cho tới nhồi máu phổi, chảy máu lớn.

Tóm lại, tổn thương nêu trên ít khi gặp được trên cùng một bệnh nhân. Trong thực tế, những tổn thương không điển hình thường lại chiếm ưu thế và những tổn thương có nhiều ý nghĩa đặc trưng cho chẩn đoán như thê vùi, viêm phế quản tắc, dị sản dạng biểu bì... lại ít khi gặp.

### **5. UNG THƯ PHỔI**

#### **5.1. Đại cương**

Nhiều tác giả coi ung thư phổi là một trong những vấn đề quan trọng nhất của ung thư học hiện đại. Tỷ lệ ung thư phổi ngày càng tăng nhanh. Chỉ từ đầu thế kỷ đến nay, số lượng ung thư phổi đã tăng gấp 60 lần số lượng ung thư cùng loại trong thời gian tương ứng của thế kỷ trước. Trong vòng 30 năm nay, theo nhiều thống kê, tỷ lệ mắc bệnh ung thư phổi đã tăng bình quân 10 lần. Ở một số nước như Anh, Hà Lan, ung thư phổi đã giết nhiều người nhất trong số những ung thư nói chung.

Ung thư phổi có quan hệ mật thiết với những yếu tố của ngoại cảnh vì đường thở trực tiếp mở ra môi trường bên ngoài.

Thông thường khái niệm ung thư phổi trùng với khái niệm ung thư phế quản vì tuyệt đại đa số trường hợp ung thư phổi phát sinh từ phế quản. Vấn đề ung thư phế nang vẫn còn bàn cãi. Hình thái học của ung thư phổi khá phức tạp, nhận xét của các tác giả rất khác nhau, nên đã có nhiều hội nghị quốc tế chuyên đề bàn cách thống nhất phân loại.

Ở mọi nước, ung thư phổi chủ yếu ở người trên 40 tuổi, phổ biến rõ rệt ở nam giới (gấp từ 4 đến hàng chục lần nữ giới, tuỳ từng thống kê).

#### **5.2. Bệnh căn**

Mặc dù đã gây được ung thư phổi thực nghiệm một cách dễ dàng, bệnh căn của ung thư phổi trong nhiều trường hợp vẫn chưa xác định được chắc chắn. Có những yếu tố được coi là nguyên nhân và có những yếu tố chỉ có tính chất tán trợ. Ba nguyên nhân dưới đây, được chú ý nhiều những năm gần đây.

### **5.2.1. Ô nhiễm khí quyển**

Đây là một vấn đề thời sự quốc tế và đề tài của khá nhiều công trình nghiên cứu. Người ta đã nhận định ung thư phổi phát sinh nhiều hơn ở những nước có công nghiệp và giao thông vận tải phát triển và trong từng nước, tỷ lệ ung thư phổi ở thành thị cao hơn ở nông thôn.

Nghiên cứu thực nghiệm và phân tích hóa học đã chứng minh nguyên nhân sinh ung thư là những chất thải ra của công nghiệp, các loại khói do sự đốt cháy không hoàn toàn và các hơi độc, v.v... Được nhắc đến nhiều là các chất phóng xạ, arsen, và các hydrocarbua, nhất là 3-4 benzopyren. Như Doll tính toán, sống 10 năm ở thành phố Anh sẽ hút phải những chất độc tương đương hút 50 điếu thuốc lá một ngày với tổng lượng 2mg chất sinh ung, đủ để gây ung thư cho 500 chuột nhắt.

### **5.2.2. Thuốc lá**

Những căn cứ về thống kê thực nghiệm cũng như phân tích hóa học khói thuốc lá, đã xác nhận tính chất sinh ung thư của thuốc lá. Nghiên càng nặng, và thời gian nghiên càng lâu, khả năng sinh ung thư phổi càng lớn.

### **5.2.3. Ung thư nghề nghiệp**

Do tiếp xúc thường xuyên với một số chất hóa học. Có 5 chất được xác minh có khả năng sinh ung thư: các chất phóng xạ, kẽm, chất có crôm, amian, goudron. Tỷ lệ 50% công nhân mỏ Schneeberg ở CHLB Đức (có chất phóng xạ) bị ung thư phổi là một ví dụ điển hình. Một số chất khác như arsen, sắt, izopropanon và beryli, đồng, mực in v.v... cũng có vai trò nhất định trong việc sinh ung thư nhưng còn bàn cãi.

Ngoài những tác nhân gây bệnh kể trên, phải kể đến một số yếu tố hỗ trợ như:

- Di truyền
- Chấn thương
- Những tổn thương cũ ở phổi: nốt vôi hoá, các sẹo cũ, tổn thương lao, đặc biệt là viêm phế quản mạn tính có dị sản dạng biểu bì.

## **5.3. Phát hiện và chẩn đoán ung thư phổi**

Những nhà phẫu thuật của nhiều nước đã nhận định chẳng những tỷ lệ ung thư phổi tăng nhanh trong những năm gần đây, mà di căn ung thư cũng xảy ra sớm hơn; khả năng mổ được cho những bệnh nhân được gửi đến lại thấp. Cũng như mọi ung thư, vấn đề phát hiện bệnh sớm có tầm quan trọng hàng đầu trong việc kéo dài tuổi thọ của bệnh nhân.

Ngày nay, hầu như mọi phương pháp phát hiện ung thư đều được áp dụng đối với ung thư phổi: từ khám lâm sàng, chiếu chụp X quang thông thường, siêu âm, nội soi ống cứng, ống mềm, chụp cắt lớp điện toán (C.T hay Scanner), cộng hưởng từ hạt nhân cho đến kháng thể đơn dòng... đều cho những kết quả nhất định. Song vì loại ung thư phổi là loại ung thư rất phổ biến, số lượng người có nguy cơ cao rất lớn nên không thể áp dụng nhất loạt các phương pháp tinh xảo được, nhất là ở hoàn cảnh Việt Nam. Vì vậy, theo chúng tôi, khi đã xác định được những người có nguy cơ cao, ngoài thử máu (công thức, tốc độ lắng máu), chụp X quang thì nội soi kết hợp với phương pháp hình thái học là đủ để xác định bệnh. Xét nghiệm hình thái học cho tới nay vẫn là tế bào học và mô bệnh học.

### 5.3.1. Chẩn đoán tế bào học

Người ta xét nghiệm tế bào qua các phiến đồ lấy từ đờm, dịch rửa phế quản, chất quét tồn thương qua soi phế quản, dịch chải phế quản, phiến đồ áp các mảnh sinh thiết hoặc bệnh phẩm phẫu thuật, phiến đồ của dịch lấy được qua chọc hút tồn thương bằng kim nhỏ xuyên thành ngực. Xét nghiệm mô bệnh học qua bệnh phẩm lấy được khi soi phế quản ống cứng hoặc ống mềm, qua các bệnh phẩm phẫu thuật, bằng chọc sinh thiết qua lồng ngực với kim Abrams hoặc Silverman.

Xét nghiệm tế bào học có nhiều phương pháp như vậy, nên giá trị chẩn đoán của mỗi phương pháp cũng khác nhau: từ chẩn đoán sàng lọc để xét nghiệm có hệ thống hàng loạt người, đến chẩn đoán gần như có tính xác định, kể cả nơi khu trú u (tế bào học chọc) cho tới kiểm tra, theo dõi kết quả điều trị. Xét nghiệm tế bào học còn cho phép xác định hàng loạt bệnh khác nhau của phổi (sinh thiết mô bệnh cũng thế, chỉ khác nhau ở mức độ chính xác). Ở đây chúng tôi chỉ khu trú vào một số tồn thương liên quan tới ung thư phổi và cũng không đi sâu vào từng típ mô học.

#### 5.3.1.1. Tế bào đáy quá sản

Biểu hiện bằng sự tăng sinh các tế bào bán trụ, nhân tròn hay bầu dục, khá đồng nhất (chỉ hơi thay đổi cỡ nhân), chất nhiễm sắc hơi tăng, phần nào lấm chấm, phân bố đều. Bào tương ít, ưa base nằm bao quanh nhân. Khi tế bào còn nguyên vẹn, có thấy tế bào có nhân hơi lệch một bên, bào tương khối vuông. Nếu thấy rõ những đám tế bào này bên cạnh những tế bào trụ có lông, sẽ dễ dàng xác định chúng là tế bào đáy quá sản.

#### 5.3.1.2. Tế bào dị sản dạng vảy (dạng biểu bì hay lát tầng)

Gặp ở nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau: viêm phổi tổ chức hoá, nhồi máu phổi, giãn phế quản, lao, nghiện thuốc nặng... đặc biệt viêm phế quản mạn và ung thư phổi.

Tổn thương dị sản có thể thấy ở niêm mạc phế quản tiếp cận vùng ung thư song cũng ở cả các phế quản xa nơi ung thư. Khi dị sản này trở thành bất thường, không điển hình, nó sẽ biến đổi sang loạn sản với các mức độ khác nhau tuỳ biến đổi về hình thái nhân và sự rối loạn cấu trúc và sắp xếp tế bào.

#### 5.3.1.3. Tế bào ung thư phế quản

Vì trên 90% ung thư phổi là ung thư phế quản và tập trung chủ yếu vào 4 nhóm vi thể, có phần nào khác nhau về hình thái học tế bào trong bệnh phẩm đờm và chọc hút kim nhỏ nên chúng tôi mới giới thiệu tóm tắt kết quả nhận định tế bào học ở hai bảng dưới đây:

#### **Định typ tế bào ác tính trong đờm**

	Ung thư biểu mô tế bào dạng vảy (dạng biểu bi)	Ung thư biểu mô tuyến	Ung thư biểu mô tế bào nhỏ	Ung thư biểu mô tế bào lớn
<b>Dám tế bào:</b>				
Tính đặc hiệu	Sừng hóa	Dạng tuyến	Hiếm nhân đa diện	Không có
Cách sắp xếp	Dẹt, đá lát	Chồng nhau	Đám lỏng lẻo hay riêng lẻ	Đám lỏng lẻo
Tế bào to nhỏ không đều	Rõ	Vừa	Nhẹ tới vừa	Nhẹ tới vừa
<b>Bảo tàng:</b>				
Hình thái	Thay đổi và dày	Hình elip hay bô dục	Ít rõ hay không thấy	Không rõ
Màu sắc	Thay đổi, lam hay da cam	Xanh lam	Xanh nhạt	Xanh nhạt
Tỷ lệ nhân/bào tương	Tương đối nhỏ	Trung bình	Lớn nhất	Lớn.
<b>Nhân:</b>				
Vị trí	Ở giữa	Ở ngoại vi	Ở giữa	Thường ở giữa
Hình thái	Thay đổi (đa hình thái)	Tròn hay bô dục	Đa diện, tương đối tròn	Tròn hay bô dục, có phần nào đa diện.
<b>Hạt nhân:</b>				
Vị trí	Không xác định	Ở giữa	Phân tán	Không xác định
Cỡ và hình thái	Thay đổi, không đều	To, tròn	Nhỏ, không đều	Thay đổi, không đều
Số lượng	Ít, thường không thấy	Có một hay ít	Nhiều	Đôi khi nhiều

Cần lưu ý là những tiêu chuẩn chẩn đoán nêu trên không có ý nghĩa quyết định mà chỉ gợi ý: Cần xem kỹ toàn bộ các phiến đồ, tổng hợp mọi thông số để đi đến chẩn đoán. Nhiều tác giả nước ngoài cho những kết quả dương tính trong chẩn đoán tế bào học đờm tới 60 - 70%, thậm chí 90%. Song những nghiên cứu ở Việt Nam chỉ đạt được những kết quả dương tính thấp, thường dưới 20%.

## Định typ tế bào ác tính ở chất chọc hút kim nhỏ

Typ dạng biểu bì	Typ tuyến	Typ tế bào nhỏ	Typ tế bào lớn
Tế bào thường xếp thành đám hơi chùm lên nhau nhưng có xu hướng nằm song song nhau	Xếp thành đám chồng lên nhau song hình thái ống nhỏ không rõ bằng ở đờm	Xếp thành đám lỏng lẻo, đôi khi thành từng đỗi	Xếp thành đám lỏng lẻo, không thấy rõ chồng nhau hay dạng cơ quan
Có ranh giới tế bào xong khó xác định rõ	Ranh giới tế bào rõ	Ranh giới tế bào xác định tồi	Ranh giới tế bào xác định tồi
Lượng bào tương vừa phải, màu sắc thay đổi với các mức độ sưng hoá	Lượng bào tương vừa phải, bắt màu mạnh lam sáng	ít bào tương, nhạt và ưa xanh	Lượng bào tương từ ít đến vừa, nhạt và ưa xanh
Rìa nhân không đều nhưng không dày bằng ở trong đờm	Rìa nhân mảnh và nhẵn	Bờ nhân rõ, nhưng không cứng bằng ở trong đờm	Bờ nhân rõ, nhưng không dày và tương đối nhẵn
Hạt nhân thấy được có 1 hay 2 hạt hình thái không đều	Hạt nhân ở giữa, tròn và hình "giọt nhỏ"	Nhiều hạt nhân và phân tán	Nhiều hạt nhân nổi rõ

Chẩn đoán tế bào học chọc hút rất có giá trị. Đối chiếu mô bệnh học, nó cho kết quả chính xác 80 - 96%.

### 5.3.2. Chẩn đoán phân loại mô bệnh học

Là vấn đề cực kỳ quan trọng như đối với nhiều loại ung thư phổi biến khác vì ngày nay, Tổ chức y tế thế giới cũng như Hiệp hội quốc tế chống ung thư đã coi như bắt buộc, phải có định rõ giai đoạn lâm sàng theo TNM và chẩn đoán phân loại typ mô bệnh học của ung thư phổi trước khi điều trị. Do tính phức tạp về vi thể, trong 30 năm qua, đã có hơn 40 phân loại khác nhau trên thế giới. Năm 1967, Tổ chức y tế thế giới đã thống nhất xây dựng được bảng phân loại mô học đầu tiên các u của phổi.

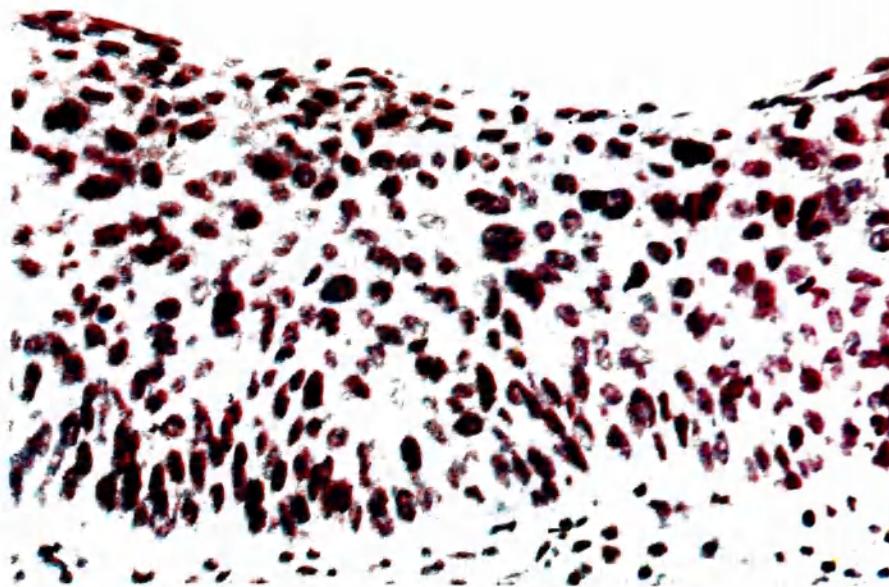
Phần lớn các u nêu ở bảng phân loại này có thể chẩn đoán qua nhuộm HE và nếu có nhuộm thêm chất nhầy thì phân loại sẽ hoàn hảo.

Sau 14 năm áp dụng, bảng phân loại này được chỉnh lý, bổ sung và được xuất bản lần thứ hai, hiện vẫn sử dụng trên phạm vi toàn cầu (TCYTTG Genève, 1981) có kèm định nghĩa và chú giải (có thể coi như chẩn đoán vi thể mà chúng ta nên áp dụng. Chúng tôi chỉ giới thiệu một số u thường gặp trong chẩn đoán hàng ngày.

#### 5.3.2.1. Loạn sản và ung thư tại chỗ (carcinome in situ)

Loạn sản nặng : hình bất thường nặng của tế bào, tổn thương thực sự chiếm

gần toàn bộ bề dày của biểu mô phế quản với tính chất nhiều tầng tế bào bị đảo lộn (Hình 24).



Hình 24. Loạn sản nặng biểu mô phủ phế quản với hình tế bào bất thường và rối loạn cấu trúc gần toàn bộ bề dày biểu mô (theo TCYTTG - phóng đại 360 lần)

*Ung thư biểu mô tại chỗ* : những hình bất thường của biểu mô phế quản có thể xảy ra như đã gặp ở biểu mô cổ tử cung, thanh quản và thấy ở niêm mạc phế quản, các tuyến nhầy hoặc các u nhú.

Ung thư biểu mô tại chỗ được xem như một tổn thương mà toàn bộ bề dày của biểu mô có những tính chất tế bào của một ung thư biểu mô nhưng không có xâm nhập qua màng đáy. Trong loạn sản, những biến đổi cũng tương tự nhưng không nặng bằng những tổn thương của ung thư biểu mô tại chỗ và điển hình thì không làm tổn thương toàn bộ bề dày của biểu mô (Hình 26).

#### 5.3.2.2. Ung thư biểu mô xâm nhập

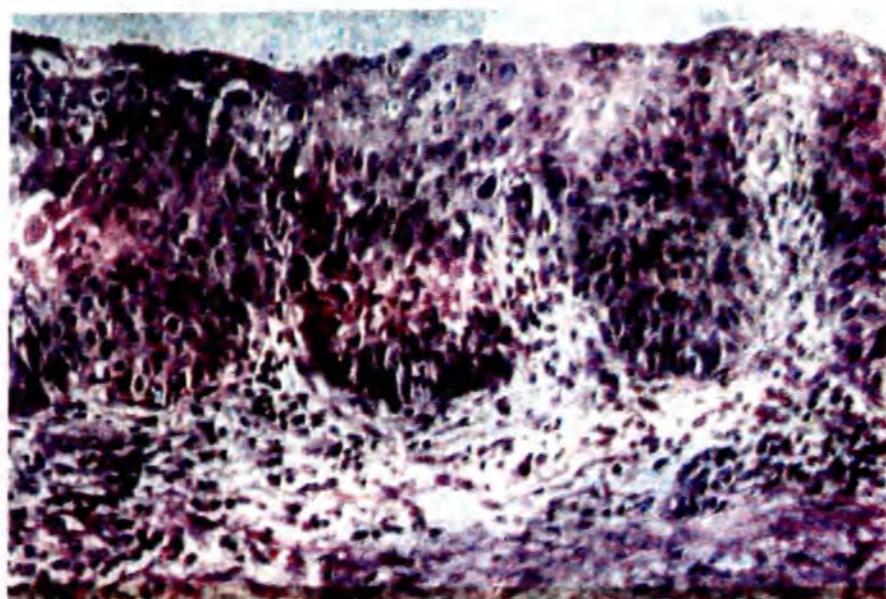
a) Ung thư biểu mô tế bào dạng vảy (ung thư biểu mô dạng biểu bì hình 25, 26).

Là loại ung thư biểu mô có sừng hoá và / hoặc các cầu nối gian bào.

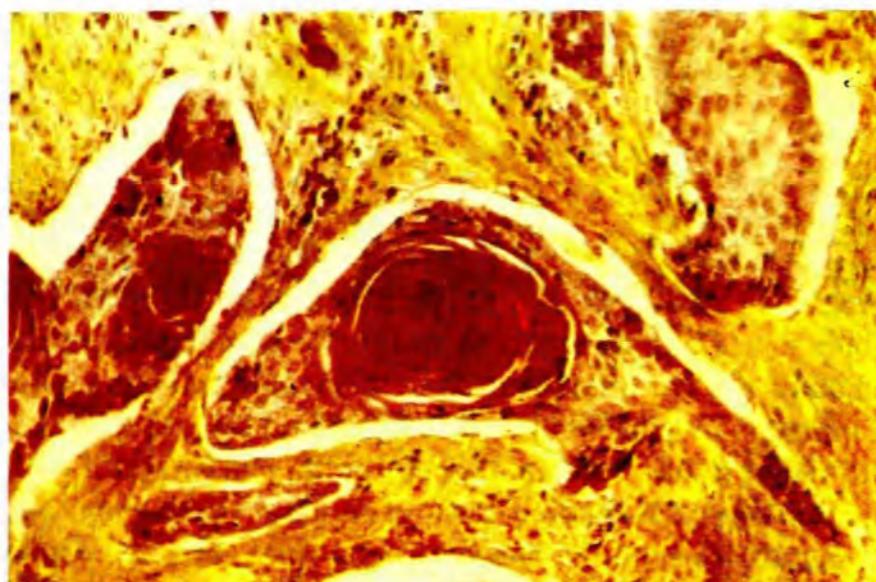
Sự hiện diện của lượng nhỏ chất nhầy nội bào không loại trừ được các u loại này.

Có thể dùng 3 mức độ biệt hoá về mô học để định typ u :

*Biệt hoá rõ*: các u cho thấy những đặc điểm về mô học và tế bào như tính lát tầng có thứ tự, các cầu nối gian bào thấy rõ và hiện tượng sừng hoá với cầu sừng.



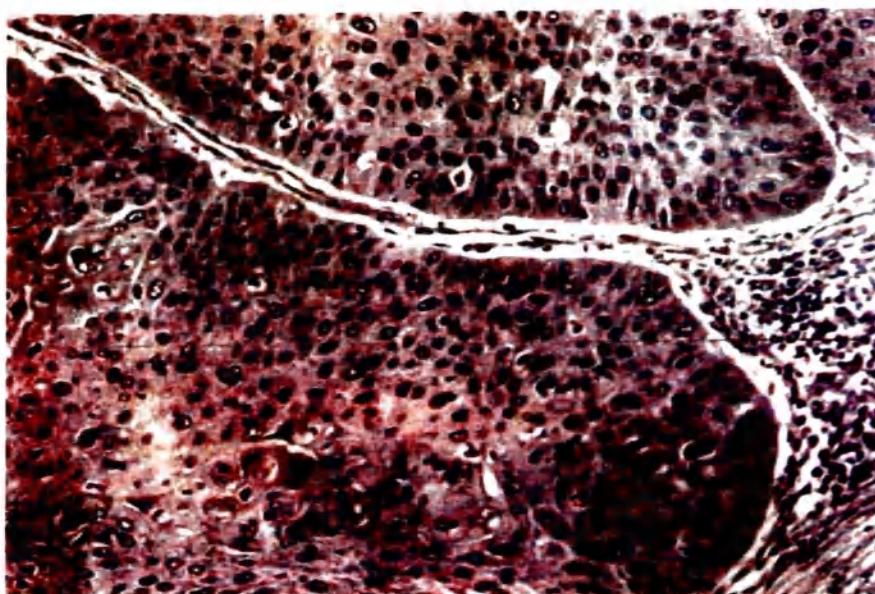
Hình 25. Ung thư biểu mô tại chỗ. Tế bào bất thường và rối loạn cấu trúc toàn bộ bộ biểu mô phủ (Theo TCYTTG, phóng đại 180 lần)



Hình 26. Ung thư dạng biểu bì biệt hoá rõ với nhiều chất sừng (có cả cầu sừng) (theo TCYTTG, phóng đại 200 lần)

*Biệt hoá vừa* : ung thư biểu mô với những đặc điểm trung gian giữa loại biệt hoá rõ và kém biệt hoá.

Kém (ít) biệt hoá : u đáp ứng đủ tiêu chuẩn của ung thư biểu mô tế bào dạng vảy nghĩa là có chất sừng và / hoặc các cầu nối trong đó các đặc điểm này chỉ thấy ở từng phần, còn đại bộ phận thì không biệt hoá hoặc là một u mà các tiêu chuẩn này khó phân biệt (hoặc khó thấy rõ).



Hình 27. Ung thư biểu mô dạng biểu bì biệt hoá vừa  
(theo TCYTTG, phóng đại 180 lần)

Mối tương quan giữa hình thái tế bào học trên phiến đồ và typ mô học đối với ung thư biểu mô tế bào dạng vảy là rõ rệt. Đó là xu hướng có những mức độ biệt hoá cao hơn có thể ghi nhận được bằng tế bào học hơn bằng mô học vì các tế bào biệt hoá thường ở bề mặt hơn, và vì thế, lấy mẫu càng sâu, tế bào càng ít biệt hoá. Các bệnh phẩm tế bào học của các ung thư tại chỗ khi diễn hình thì có ít tế bào viêm và mảnh vụn tế bào hơn ở các u xâm nhập, và như vậy, các tế bào u dễ nhận dạng trong ung thư tại chỗ hơn trong ung thư xâm nhập. Dị sản dạng vảy của các phế quản chưa bị ung thư có thể đi kèm mọi typ ung thư biểu mô và các tế bào bong từ đó ra có thể nhiều hơn nhiều so với các tế bào u bong.

Ung thư biểu mô tế bào dạng vảy thường khu trú ở trung tâm nghĩa là phát sinh từ những phế quản lớn và vì thế dễ thấy trong nội soi và dễ lấy bệnh phẩm tế bào học hơn ở một số typ u khác. U này thường có xu hướng hoại tử rộng lớn và thành hang đặc biệt sau liệu pháp quang tuyến (phóng xạ) ion hoá và có thể dẫn đến khai huyết hay gấp hơn nhiều so với các ung thư phổi khác. Có thể thấy

một số phản ứng tế bào rõ rệt ở tủy chủ, ở đây đặc trưng bằng một xâm nhập dạng lympho rõ rệt ở chất đệm. Đây cũng là loại u phổi chủ yếu gây tăng calci máu như một biểu hiện không di căn. Ở một số ca của những u này đã phân lập được một hormon dạng cận giáp. Những u biệt hoá nhiều hơn có xu hướng di căn ưu tiên vào các hạch vùng, thường chỉ giới hạn trong khoang ngực.

Typ ung thư biểu mô tế bào dạng vảy tương ứng loại 1 - ung thư biểu mô dạng biểu bì trong bảng phân loại 1967.

b) *Ung thư biểu mô tế bào nhỏ* :

Điển hình là typ ung thư biểu mô tế bào lúa mạch (hình 29).



Hình 28. Ung thư biểu mô tế bào nhỏ (loại tế bào lúa mạch) : ít hay không thấy ở bào tương, nhân sẫm (theo TCYTTG, phóng đại 200 lần).

Là một u ác tính gồm những tế bào nhỏ đồng dạng, thường lớn hơn tế bào lympho có nhân đặc tròn hay bồ dục, chất chromatin khuyếch tán, hạt nhân không nổi rõ và tương bào rất thưa thớt.

Khi chát liệu cố định nhanh, nhân có thể ít đặc hơn trong bệnh phẩm khám nghiệm tử thi. Sự vỡ xoắn do đè ép cũng thường xảy ra trong sinh thiết. Bào tương có thể chứa những hạt đặc ở giữa khi quan sát bằng kính hiển vi điện tử và có các cầu nối gian bào (desmosomes) kém phát triển. Tế bào u có xu hướng xuất hiện phân cách nhau hoặc chỉ liên kết lỏng lẻo với chất đệm tối thiểu xen vào. Một số tế bào dính nhau hơn và có thể xếp hình dậu quanh các huyết quản

để xuất hiện những hình giả hoa hồng nhỏ hoặc hình dài tuỳ thuộc vào diện cắt. Sự hiện diện một tế bào to hơn, các ống nhỏ hơn hoặc các lượng nhỏ chất dạng nhầy không làm thay đổi việc xếp loại. Ung thư biểu mô tế bào lúa mạch điển hình thấy ít hay không rõ có sự xâm nhập dạng lympho ở chất đệm. Ở một số u hoại tử, các khối ưa hematoxylin có nhiều acid nucleic gấp ở thành huyết quản. Các u này di căn và lan rộng, thường lan tràn vào tuỷ xương lúc có biểu hiện lâm sàng.

Ung thư biểu mô tế bào lúa mạch thường kết hợp với sự chế tiết một số chất. Người ta biết chúng sinh ra các mức ACTH cao nhất của mọi ung thư phổi trong mô u và huyết tương. Một số ung thư biểu mô tế bào lúa mạch cũng sản sinh ra serotonin, các hormon chống tiết niệu, calcitonin, hormon tăng trưởng hormon kích thích hắc tố bào và estrogen. Rõ ràng có sự liên quan giữa ung thư biểu mô tế bào lúa mạch với các u carcinoid, thí dụ giống nhau về mô học, sự hiện diện các hạt lõi đặc, chế tiết ACTH và serotonin, cả hai loại u này gây ra hội chứng Cushing. Mỗi liên quan hấp dẫn này đáng được nghiên cứu tiếp tục.

Typ ung thư biểu mô tế bào lúa mạch tương ứng typ dạng lympho bào II, 3 của ung thư biểu mô bất thực sản tế bào nhỏ trong phân loại 1967. Mỗi liên quan giữa hình thái tế bào nhỏ trong cùng nhóm, tuy nhiên khó phân biệt các thứ nhóm (typ) về tế bào học. Trên phiến đồ tế bào học của ung thư biểu mô tế bào nhỏ, hạt nhân ở chứng mực nào đó có thể nổi rõ hơn và tính đồng nhất của tế bào không rõ bằng ở tiêu bản mô học. Chất nhiễm sắc mạnh và phân bố khuyếch tán, đường viền nhân là một nét đặc trưng. Các tế bào này có xu hướng tách riêng lẻ hoặc xếp thành hàng liên quan với các chất nhầy của phiến đồ đờm.

c) *Ung thư biểu mô tuyến*:

U biểu mô ác tính với các mẫu u hình ống, dạng tuyến nang hoặc nhú hoặc chế nhầy do tế bào u.

Cần chú ý đặc biệt để loại trừ di căn của ung thư biểu mô tuyến ở các nơi khác như đường dạ dày ruột, tuy hay buồng trứng. Các thể dạng u cát (psammoma) màng não có thể sinh ra trong ung thư biểu mô tuyến của phổi, đặc biệt là ở typ nhú.

Việc sắp xếp lại mô học các ung thư biểu mô tuyến bằng độ biệt hoá có thể thực hiện với các nhóm dạng tuyến chùm và nhú (xem ở dưới) bằng sử dụng các tiêu chuẩn quy ước.

Ung thư biểu mô tuyến cho thấy những tính chất tế bào học đặc trưng ở những u biệt hoá hơn nhưng tần số những xét nghiệm dương tính như vậy thì thấp hơn đối với những ung thư biểu mô dạng vảy và tế bào nhỏ vì vậy vị trí của các ung thư biểu mô tuyến thường ở ngoại biên hơn. Các tế bào u trên bệnh phẩm tế bào thay đổi tuỳ theo biệt độ hoá. Ở những u biệt hoá vừa, tế bào có nhân tròn,

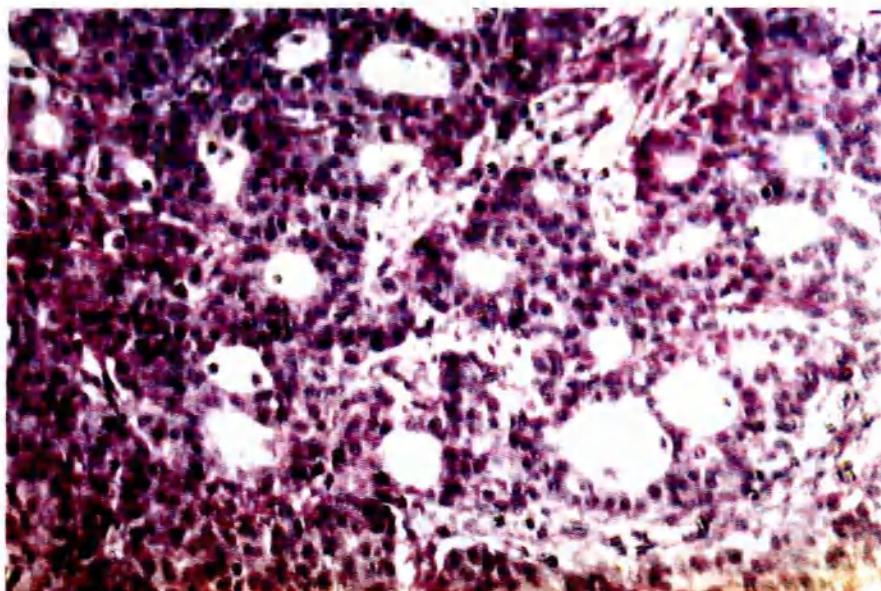
chất nhiễm sắc thô và hạt nhân to, nổi rõ. Bào tương có lượng vừa phải và có thể chứa những khống bào dạng nhầy nhỏ hay thô. Ở các u nhú, tế bào có xu hướng sắp xếp thành những đám ba chiều với bờ chung. Ở những u kém biệt hoá, tế bào u có xu hướng thành đa hình và không dễ phân biệt với các ung thư biểu mô tế bào lớn.

Ung thư biểu mô tuyến, trừ loại tiểu phế quản - phế nang, có xu hướng không hạn chế trong ngực và thường hiện diện đi với các căn bệnh thần kinh trung ương. Ung thư biểu mô tuyến là typ chiếm ưu thế của ung thư phổi kết hợp với bệnh xương khớp phổi phì đại, sinh estrogen lạc chỗ và viêm tĩnh mạch huyết khối di cư (migratory thrombophlebitis).

Typ này tương ứng với ung thư biểu mô tuyến III và ung thư biểu mô tế bào lớn IV,1, các u đặc với chất chứa dạng nhầy trong phân loại 1967.

Nhóm này có thể chia thành những typ sau :

- Ung thư biểu mô tuyến chùm nang (hình 30) : là một ung thư biểu mô tuyến với các cấu trúc tuyến chiếm ưu thế nghĩa là các chùm nang và ống nhỏ có kèm hay không các vùng nhú hoặc đặc. Những u này phần lớn sinh ra ở những phế quản lớn hơn.



Hình 29. Ung thư biểu mô tuyến nang  
Các đám tế bào và các tuyến chẽ nhầy (theo TCYTTG, phóng đại 180 lần)

- Ung thư biểu mô tuyến nhú : Các tế bào không nhầy; hình chốt (cọc), trụ

cao phủ lên các lõi mô liên kết : ung thư biểu mô tuyến với các cấu trúc nhú chiếm ưu thế.

Ung thư biểu mô tiểu phế quản - phế nang : Các tế bào trụ cao chế nhầy lót các vách phế nang : ung thư biểu mô tuyến trong đó các tế bào u hình trụ phát triển trên các vách phế nang có trước.

Một số người cho các thứ typ  $\beta$  và  $\gamma$  xem như một nhóm duy nhất. Đó là những u ở ngoại vi và là typ hay gặp nhất ở ung thư phổi có liên quan tới các sẹo phổi, nghĩa là ung thư biểu mô sẹo. Những u có sẹo hoá mạnh có thể cho thấy chỉ có loại u nhú ở ngoại vi, vùng trung tâm sẹo hoá chứa các mảng ống nhỏ và đặc. Chúng có xu hướng lan tràn sớm cả ở trong và ngoài ngực.

Trong số các u nhú chiếm ưu thế với sẹo hoá tối thiểu (typ tiểu phế quản - phế nang), những u có các tế bào chế nhầy lót các khoảng khí có xu hướng lan tràn nhanh hơn những u mà khoảng khí được lót bởi những tế bào không chế nhầy, dạng chốt, trụ cao.

- Ung thư biểu mô tế bào lớn : là u biểu mô ác tính có nhân to, hạt nhân nổi rõ, bào tương nhiều và thường rìa tế bào xác định rõ, không có nét đặc trưng của tế bào dạng vảy, tế bào nhỏ hoặc ung thư biểu mô tuyến. Các u có mảng phát triển đặc có xu hướng trở thành đồng dạng, các u có cấu trúc lỏng lẻo hơn, thường có tính đa hình thái hơn.

Loại u này tương ứng các thứ typ 2, 3, 4 của ung thư biểu mô tế bào lớn IV trong phân loại 1967.

Các loại biến thể :

- *Ung thư biểu mô tế bào khổng lồ* : ung thư biểu mô tế bào lớn chứa một thành phần cấu tạo nổi bật là các tế bào nhiều nhân rất đa hình. Tế bào u có thể rất kỳ quái và có thể chứa nhiều bạch cầu trung tính. Loại này không bao gồm ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào dạng vảy với tế bào khổng lồ.

- *Ung thư biểu mô tế bào sáng* : một biến thể hiếm gặp của ung thư biểu mô tế bào lớn gồm những phần tử có bào tương sáng hoặc như bọt không có chất nhầy; chúng có thể hay không chứa glycogen. Loại này không bao gồm ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào dạng vảy với các tế bào sáng. Các tế bào sáng cũng có thể nổi rõ ở ung thư biểu mô tế bào thận.

- *Ung thư biểu mô tuyến vảy* : một ung thư biểu mô cho thấy cả hai thành phần ung thư biểu mô dạng vảy và ung thư biểu mô tuyến. Nói chung, cách xử lý như các loại ung thư biểu mô tuyến.

Typ này tương ứng với V - ung thư biểu mô tuyến phổi hợp dạng biểu bì trong phân loại 1967.

- U carcinoïd là u có hệ nội tiết lan toả xuất phát từ những tế bào typ lympho,

Kultschitsky. Những u này (thường có định vị trung tâm) cho thấy cách sắp xếp khẽm (đốm) hoặc bè của các tế bào đa diện với bào tương sáng hay có hạt ưa eosin và nhân bỗ dục đều. Hạt nhân nổi rõ điển hình. Hiếm gặp hình nhân chia. Các u carcinoid của phổi có thể âm tính với các kỹ thuật nhuộm bạc như Fontana - Masson, nhưng trong đa số trường hợp, thấy một mức độ ưu bạc nào đó nghĩa là bạc dương tính với kỹ thuật sử dụng một tác nhân khử ngoài, chẳng hạn, Grimelius. Các hạt nhỏ ưu bạc tương ứng với lõi đặc, các hạt nhỏ "thần kinh chế tiết" thấy được trong bào tương ở kính hiển vi điện tử. Các u này có thể có cấu trúc tuyến nang và chất nhầy. Các tế bào hình thoi xuất hiện đặc biệt khi u ở vị trí ngoại vi. Chúng có thể xếp hình dậu, gợi hình ảnh u bao Schwann. Hiếm có hoại tử hoặc lắng đọng dạng tinh bột cũng như chất đệm có dị sản xương. U carcinoid của phổi được xem như có độ ác tính thấp, khi chẩn đoán thể tích thường nhỏ, không hay kết hợp hội chứng carcinoid.

Mỗi liên quan giữa u carcinoid và ung thư biểu mô tế bào lúa mạch còn chưa sáng tỏ song biểu hiện sinh học và đáp ứng điều trị của hai loại u này hoàn toàn khác nhau. Typ này tương ứng với VI, các u carcinoid ở phân loại 1967.

#### 5.4. Tổn thương đại thể

##### 5.4.1. Trực tiếp do ung thư

###### a) Vị trí:

Có thể gặp mọi nơi của cây phế quản, nhưng tỷ lệ khác nhau tuỳ tác giả. Nói chung, ung thư gặp ở phổi phải nhiều hơn phổi trái và ở thuỷ đinh nhiều hơn thuỷ đáy, ở các phế quản thuỷ và phân thùy nhiều hơn ở các vị trí khác (khí quản, phế quản gốc, phế quản ngoại vi, v.v.).

###### b) Hình thái:

Khởi phát u có thể sùi vào trong lòng phế quản hoặc xâm lấn và phá huỷ vách phế quản để phát triển vào nhu mô phổi. Khi u đã phát triển, có thể gặp nhiều hình thái:

- Hoặc là những u nhỏ, đường kính không quá 5cm, làm thành những nhú nổi vào lòng phế quản, hoặc lan qua sụn làm thành những khối thuần nhất, có thể cứng hay mềm, dễ hoại tử nhưng không thành hang.

- Hoặc là những khối u to, đường kính trên 5cm, ranh giới khi rõ ràng, khi không, màu trắng nhạt hay xám nhạt, xâm lấn mạnh vào nhu mô phổi và các hạch trung thất. Có thể thấy một phế quản lớn ở giữa u; có khi chất u hoại tử, mềm nhũn và loại ra ngoài, để lại một hang mà X quang có thể nhận với một hang lao hay một áp xe.

- Hoặc là những u tròn nằm nông, đội màng phổi lên, màu trắng hay xám

nhạt, thuần nhát và qua phẫu tích tỉ mỉ, có thể thấy nằm trên đường đi của những phế quản nhỏ.

Có thể thấy rõ vết trăng nhỏ ở nhu mô phổi do ung thư lan theo đường bạch huyết.

#### **5.4.2. Tổn thương kết hợp**

a) Viêm phế quản và gián phế quản: rất phổ biến hầu như không bao giờ thiếu ở phế quản có u.

Thường gặp ba hình thái gián phế quản: hình bóng, hình túi và hình ống.

b) Các loại viêm nhu mô phổi: chủ yếu là viêm phổi và viêm phế quản - phổi, áp xe phổi.

c) Xơ hoá phổi.

d) Gián phế nang.

e) Nhồi máu phổi.

#### **5.5. Tổn thương vi thể**

Xem phần 5.3: 5.3.1, 5.3.2.

#### **5.6 Di căn**

Mọi ung thư phổi đều có xu hướng di căn mạnh nhưng cao nhất ở loại không biệt hoá và thấp nhất ở dạng biểu bì. Ung thư vừa lan gần, vừa lan xa. Gần như các hạch trung thất, màng phổi, màng tim. Xa như, gan thượng thận, thần kinh, xương, lách, ruột, tuyến giáp, tuyến tiền liệt, tinh hoàn, da.

Các vị trí di căn thường gặp là: ngay tại phổi, hạch trung thất, gan, thận, cột sống và não.

#### **5.7. Phân loại ung thư phổi theo hệ TNM (u - hạch - di căn)**

Cũng như nhiều loại ung thư phổ biến khác, việc phân loại ung thư phổi theo hệ TNM là hoàn toàn cần thiết để xác định thái độ xử trí và tiên lượng bệnh.

Phân loại này đầu tiên được Hiệp hội quốc tế chống ung thư (UICC) xuất bản năm 1968, sau đó dựa trên phân tích hơn 2000 bệnh nhân đã xác định ung thư phổi, ủy ban định giai đoạn ung thư của Hoa Kỳ năm 1973 đã đề nghị và phát triển một phân loại mới được UICC công nhận năm 1978 và nhiều nước áp dụng bảng phân loại này cho tới nay.

Để định loại TNM, ba phương pháp thông lệ được áp dụng là:

- Khám lâm sàng (kể cả hỏi bệnh sử).
- X quang.

- Nội soi (phế quản, thực quản, trung thất, màng phổi, ống cứng, ống mềm).

Người ta còn bổ sung bằng thăm dò phẫu thuật, các phương pháp tế bào - mô bệnh học trước, trong và sau phẫu thuật tuỳ hoàn cảnh, trường hợp bệnh, thậm chí cả sau khi bệnh nhân chết (qua khám nghiệm tử thi).

### 5.8. Phân loại trước khi điều trị: TNM

#### T: U nguyên phát

TO: không xác định được u nguyên phát.

TX: có tế bào ác tính trong chất chế tiết phế quản phổi song không thấy u qua X quang, nội soi.

TIS: ung thư biểu mô tại chỗ.

T1: kích thước lớn nhất của u ≤ 3cm, có phổi và màng phổi tạng bọc, không có xâm lấn gần phế quản thuỷ khi soi.

T2: u có kích thước lớn nhất > 3cm hoặc u mọi cỡ xâm lấn màng phổi tạng hay kết hợp xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc lan tối vùng rốn phổi. Soi phế quản, cục trên u cách trực phế quản ít nhất 2cm. Mọi xẹp phổi kết hợp hoặc viêm phổi tắc không được lan quá toàn bộ một phổi và không được có tràn dịch màng phổi.

T3: u bất kể cỡ nào lan trực tiếp tới các cấu trúc kề bên như thành ngực, cơ hoành, trung thất và các cơ quan bên trong hoặc u khi soi phế quản thấy gây tổn thương cách chạc phế quản dưới 2cm hoặc bất kể khối u nào kết hợp với xẹp phổi hay viêm phổi tắc của toàn bộ một phổi hay tràn dịch màng phổi.

#### N: Hạch vùng

N0: không có dấu hiệu xâm lấn hạch bạch huyết vùng.

N1: có dấu hiệu xâm lấn hạch quanh phế quản và hoặc rốn phổi cùng bên (kể cả lan tràn trực tiếp của u nguyên phát).

N2: có dấu hiệu xâm lấn hạch bạch huyết trung thất.

M: Di căn xa.

M0: không có dấu hiệu di căn xa.

M1: có dấu hiệu di căn xa như các hạch vùng cơ thang, trên đòn, cổ, hạch bạch huyết đối bên rốn phổi, não, xương, gan, phổi đối bên... Ngày nay người ta cố gắng xác định тип tế bào và nhất là mô bệnh học trước khi điều trị (nếu không được, cũng cố gắng làm trong hoặc sau khi phẫu thuật).

Chẩn đoán mô bệnh học không chỉ có ý nghĩa xác chẩn mà nhờ định тип vi thể, độ biệt hoá góp phần quan trọng trong thái độ xử trí, tiên lượng bệnh.

Sau khi đã tập hợp tương đối các dữ kiện cần thiết, người ta sắp xếp ung thư phổi theo các giai đoạn sau:

- Ung thư biểu mô dấu mặt TX N0 M0; là loại ung thư biểu mô rất kín đáo bị che lấp trên lâm sàng, không phát hiện được ủ nguyên phát. hạch vùng không bị xâm lấn hoặc di căn xa nhưng chất bài xuất của phế quản phổi lại thấy tế bào ác tính (sau này được chứng minh là ung thư phế quản ở giai đoạn I, II hay III).

- Ung thư tại chỗ TIS N0 M0: nhờ những hiểu biết mới, ngày nay đã có thể chẩn đoán ung thư tại chỗ khi tổn thương chỉ ở lớp biểu mô phủ của phế quản, không thấy hạch vùng bị xâm lấn, di căn xa, cũng như bất kỳ khối u nào ở phế quản - phổi. Nên nhớ rằng ở gần một ung thư biểu mô xâm lấn của phổi, có thể thấy tổn thương ung thư tại chỗ.

Tổ chức Y tế thế giới đã nhận định: trong nhiều loại ung thư sâu phổ biến, khả năng phát hiện sớm là rất tốt với ung thư cổ tử cung, ung thư vú, khá tốt với ung thư trực tràng – một phần nào với ung thư vòm, dạ dày và rất hạn chế với ung thư phổi.

Bởi vậy hai nhóm: TX N0 M0 và TIS N0 M0 chưa được phát hiện nhiều trên thế giới và ở Việt Nam mới có kinh nghiệm bước đầu của một vài tác giả.

Trên thực tế lâm sàng, người ta phải bằng lòng trước mắt với khái niệm: phát hiện bệnh ở giai đoạn hữu ích, nghĩa là mô được. Khả năng này chỉ sấp xỉ 25% trường hợp ung thư phổi ở Viện lao và bệnh phổi của Việt Nam. Do đó, chủ yếu gặp ở Việt Nam 3 giai đoạn:

Giai đoạn I gồm:

T1 N0 M0

T1 N1 M0

T2 N0 M0

Giai đoạn II gồm:

T2 N1 M0

Giai đoạn III gồm:

T3 N0, N1 M0

Mọi T N2 M0

Giai đoạn IV:

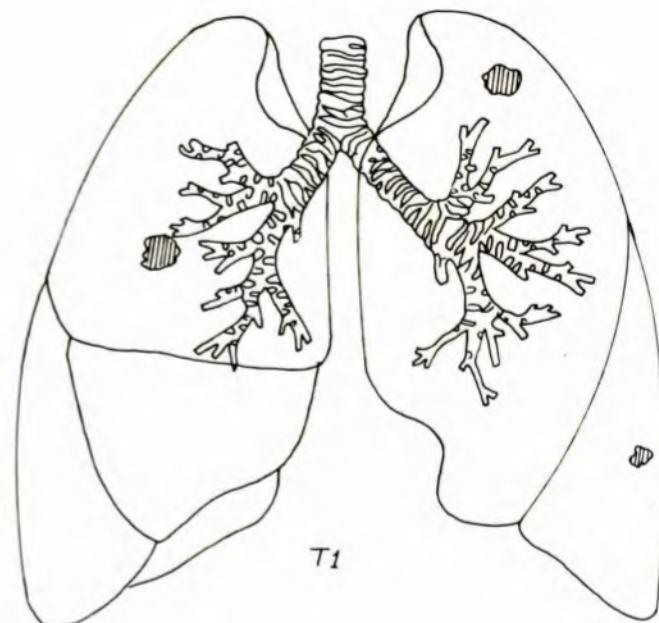
Mọi T Mọi N M1

Để đơn giản hóa, Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ gộp cả giai đoạn III và IV làm một giai đoạn III gồm:

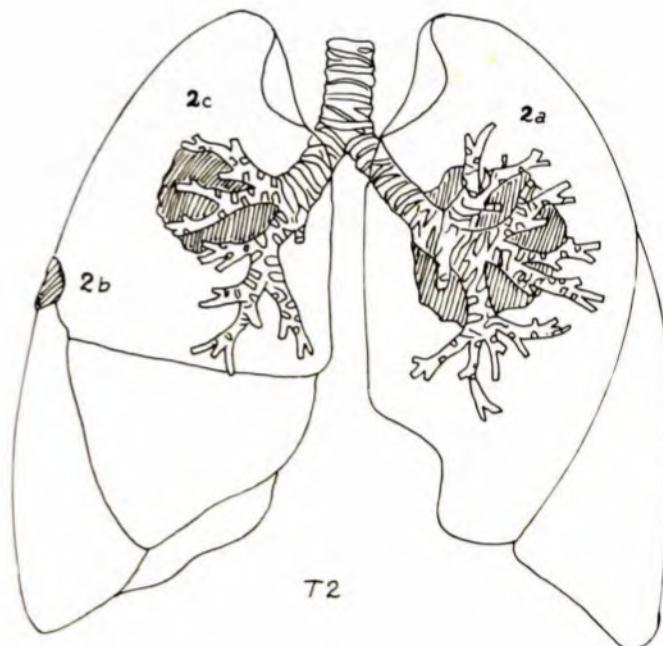
T3 với N và M bất kỳ

N2 với T và M bất kỳ

M1 với T và N bất kỳ

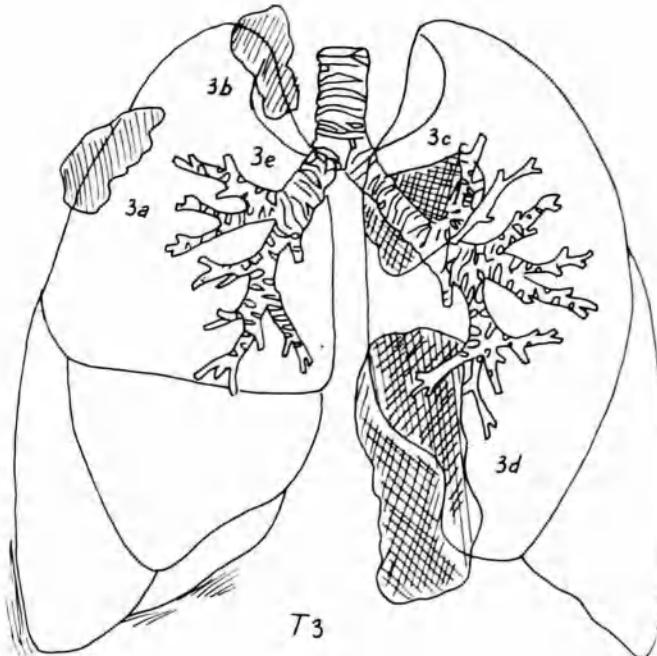


Hình 30. Ba ví dụ về tổn thương u loại T1. U đơn độc kích thước lớn nhất dưới hay bằng 3cm có mô phổi và màng phổi bao quanh, soi phế quản không thấy có xâm lấn phế quản thuỷ.



Hình 31. Ba ví dụ về ung thư phổi loại T2.

- U nguyên phát có kích thước lớn nhất trên 3 cm(2a).
- U bắt kẽ cõi nào nhưng xâm lấn màng phổi tạng (2b).
- U kết hợp xep phổi, viêm phổi tắc lan tới vùng rốn phổi (2c).
  - Soi phế quản u chỉ lan trong phế quản thuỷ và cách chạc phế quản ít nhất 2cm. Dù có xep phổi hay viêm phổi tắc kết hợp, tổn thương không chiếm toàn bộ 1 phổi và không có tràn dịch màng phổi.



Hình 32. U nguyên phát bất kể cỡ nào lan trực tiếp vào cấu trúc kế bên như màng phổi, thành ngực (3a), trung thất (3b), xâm lấn trực tiếp d.m.chủ và d.m hay t.m, phổi, dây thần kinh quặt ngược hay hoành (3c) hoặc xâm lấn màng tim hay cơ hoành (3d). Soi phế quản, u loại T3 cách chạc phế quả dưới 2cm (3e) hoặc bất kể u nào kết hợp tràn dịch màng phổi (3f) hoặc có xẹp phổi, viêm phổi tắc toàn bộ một phổi.

### 5.9. Một số điểm cần lưu ý và liên hệ lâm sàng

5.9.1. Ung thư phổi, chủ yếu là ung thư phế quản, đang chiếm một vị trí hàng đầu trong ung thư học nói chung cùng với một số ung thư khác khá phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam như ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư vòm, ung thư dạ dày...

5.9.2. Là cơ quan nội tạng trực tiếp mở thông với ngoại cảnh, bệnh học phổi nói chung và ung thư phổi nói riêng, chịu ảnh hưởng rất sâu sắc của môi trường sống, đặc biệt là từ các loại bụi, khói của khí quyển hoặc do con người trực tiếp đưa vào phổi.

5.9.3. Nguyên nhân gây ung thư phổi phong phú, đa dạng song phổ biến và biết rõ nhất (chủ yếu qua 3 luận cứ về thống kê, phân tích hóa học và thực nghiệm) là thuốc lá và ô nhiễm khí quyển do sự đốt cháy không hoàn toàn của các chất cacbua hydro. Do đó, phòng chống ung thư phổi có hiệu quả nhất vẫn là không hút thuốc đi đôi với những biện pháp làm giảm ô nhiễm môi sinh.

5.9.4. Ung thư phổi chủ yếu gặp ở nam giới từ 45 tuổi trở lên, đặc biệt với những người có nguy cơ cao (nghiện thuốc lá nặng, viêm phế quản mạn...), ở phổi phải nhiều hơn ở phổi trái, thể trọng tâm nhiều hơn thể ngoại vi.

5.9.5. Phát hiện sớm ung thư phổi cho đến nay vẫn rất khó khăn. Chẩn đoán ung thư phổi ở giai đoạn hữu ích (mổ được) vẫn là mục tiêu cơ bản có ý nghĩa thực tiễn của nhiều chương trình phòng chống ung thư phổi trên toàn thế giới cũng như ở Việt Nam, nhất là giai đoạn I và II theo phân loại TNM.

5.9.6. Phải kết hợp nhiều phương pháp để phát hiện và chẩn đoán ung thư phổi, tập trung vào những người có nguy cơ cao, trong khả năng thực tế của Việt Nam là: chiếu, chụp phổi, nội soi, tế bào học và mô bệnh học.

**5.9.7.** Trong tế bào học và mô bệnh học, chất liệu bệnh phẩm, cách lấy và nơi lấy bệnh phẩm có ý nghĩa quyết định cho chuẩn đoán nếu kỹ thuật tế bào, mô bệnh học chuẩn và người đọc có kinh nghiệm.

**5.9.8.** Những typ vi thể thường gặp trong ung thư phổi ở Việt Nam hiện nay là:

- Ung thư biểu mô dạng biểu bì (các loại).
- Ung thư biểu mô tuyến (các loại).
- Ung thư biểu mô tế bào nhỏ (các loại).
- Ung thư biểu mô tế bào lớn (các loại).

Typ đầu nếu mổ được có tiên lượng khá tốt, hai typ cuối có tiên lượng tốt hơn với liệu pháp phóng xạ hay hoá học.

**5.9.9.** Trần dịch màng phổi thường gặp ở giai đoạn muộn của ung thư và gặp phổi biến hơn so với ung thư màng phổi.

**5.9.10.** Ở giai đoạn muộn, ung thư phổi có thể dấu mặt trong lâm sàng, làm chuẩn đoán nhầm với nhiều bệnh (nếu không được kiểm tra bằng các xét nghiệm cận lâm sàng) như:

- Lao phổi
- Áp xe phổi
- Trần dịch màng phổi do lao hoặc bệnh tự nhiễm
- Liệt tủy
- Tai biến mạch máu não.

## **5.10 Vài nét về thời gian nhân đôi u**

Trước đây, người ta vẫn quan niệm ung thư phát triển loạn xạ, vô tổ chức, hầu như không chịu sự chi phối của cơ thể và không chịu tuân theo quy luật nào. Từ nghiên cứu tỉ mỉ sự phát triển của ung thư phổi qua x quang, nhận rộng ra nhiều loại ung thư khác, nhất là ung thư ngoại biên (da, vú) và kiểm tra trên thực nghiệm ở súc vật, y học đã tìm ra được một đặc điểm quan trọng có tính chất quy luật của sự phát triển ung thư: thời gian nhân đôi ung thư. Đó là thời gian cần thiết để một khối ung thư tăng gấp đôi thể tích. Thời gian này phụ thuộc vào 3 yếu tố chính:

**5.10.1.** Thời gian của chu trình tế bào: nói chung ít thay đổi theo loại ung thư, thường từ 4 - 5 ngày với thời gian trung bình của S, G2 và M không khác mấy so với tế bào bình thường tương ứng. Điều này quan trọng bởi vì ung thư không chịu sự điều chỉnh gián phân của mô bình thường do sự tăng trưởng, sự thay thế các phần tử già cỗi cũng như tái tạo sau huỷ hoại bệnh lý. Song G1 có biến đổi rõ, mọi yếu tố làm thay đổi thời gian G1 sẽ làm thay đổi nhịp gián phân của tế bào ung thư.

Trong ung thư những tế bào nghỉ ngơi ở G0 chiếm từ 20 - 70% tuỳ trường hợp, có vai trò quan trọng vì không bị thoái hoá, hủy hoại, sau một thời kỳ im lặng lại có thể tái hoà nhập vào chu trình và sinh tế bào u (tuỳ thuộc vào khả năng miễn dịch của tủy chủ, việc điều trị). Khái niệm này được áp dụng trong liệu pháp hoá học. Không thuốc nào có tác dụng trên tế bào ung thư ở G0, phải chọn thời điểm khác thích hợp trong chu trình.

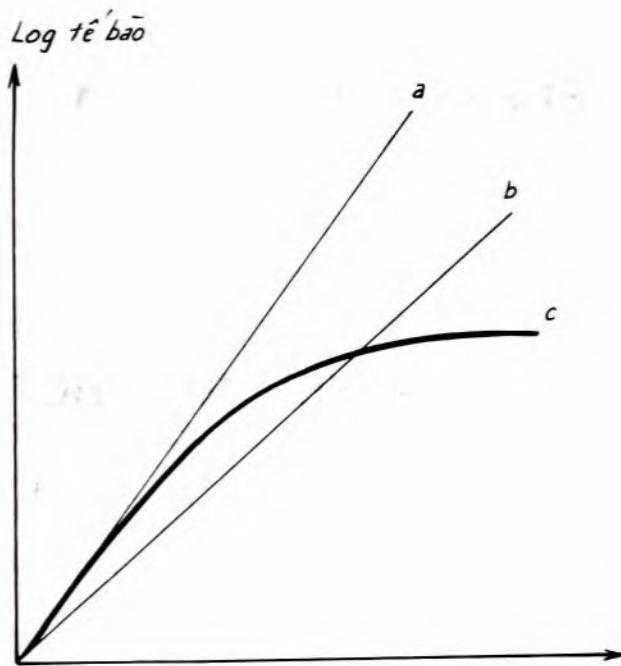
5.10.2 Hệ số tăng sinh tế bào: là tỷ lệ phần trăm tế bào u có mặt trong chu trình. Phần tăng sinh có cấu trúc không thuần nhất. Có u, vùng tăng sinh trội hơn vùng bất động hoại tử hay ngược lại. Với u clôn, không nhất thiết các clôn sinh sản hài hoà. Do đó hệ số tăng sinh tế bào không phải là kết quả trực tiếp của sự tăng trưởng và kích thước u: u to lên, nhỏ đi chỉ có nghĩa có tăng, giảm tế bào u, chu trình ngắn hay dài ra, hoặc cả hai.

5.10.3 Hệ số mất tế bào: là tỷ lệ phần trăm tế bào u không còn tham gia vào sự tăng sinh ác tính; chúng liên quan tới tổn thương và hoại tử tế bào do mọi nguyên nhân, các tế bào không sống được, hoặc các tế bào rất biệt hoá, không còn khả năng phân chia, thường do bong tế bào ở u ngoại vi, ở ngoài hay hốc tự nhiên. Hệ số này cũng không gây hậu quả trực tiếp đến sự tăng trưởng và cỡ u.

Sự phát triển của mô đệm cũng ảnh hưởng tới sự phát triển ung thư. Trên thực tế, thời gian nhân đôi u có tính quy luật, được xác minh qua thực nghiệm súc vật lại khó xác định được ở người bệnh. Song, có thể nhận ở một số điểm sau:

- Thời gian nhân đôi càng ngắn khi hệ số tăng sinh tế bào càng cao.
- Thời gian nhân đôi càng dài khi hệ số mất tế bào càng cao (có sự giao thoa các hiện tượng này vì thường tăng sinh tế bào mạnh, mất tế bào sẽ nhiều).
- Trong một khối u nhất định, thời gian nhân đôi u thường hằng định trong phần lớn quá trình tiến triển rồi kéo dài khi u càng phát triển do hệ số tăng sinh tế bào giảm, hệ số mất tế bào tăng và hiển nhiên cả sự kéo dài thời gian trung bình của G1.
- Thời gian nhân đôi của di căn thường ngắn hơn ở u nguyên phát (thường gấp 2 lần).
- Thời gian nhân đôi u thay đổi theo loại mô bệnh học của u, có ngắn hơn đối với các u phổi, ung thư máu, ung thư không biệt hoá hay ít biệt hoá.
- Thời gian nhân đôi thay đổi tùy từng người bệnh.
- Thời gian nhân đôi của một khối u dù rất ngắn, ít khi nhanh hơn thời gian nhân đôi của một số mô bình thường như biểu mô ruột non, tuỷ xương chẳng hạn.

Người ta có thể hình dung những hiện tượng trên bằng những đường biểu diễn sự phát triển u (Hình 33).



Hình 33. Sơ đồ các đường biểu diễn sự phát triển logarit quẩn thể tế bào u.

- Đường biểu diễn chỉ tính đến sự tăng sinh của tế bào (hay đúng hơn là sự tăng số lượng tế bào theo thời gian) như trên nuôi cấy, thực nghiệm là một đường biểu diễn mũ (a).
- Đường biểu diễn (b) cũng gần giống đường biểu diễn (a) nếu vừa tính đến cả sự tăng sinh và sự mất tế bào cục bộ và hằng định.
- Kinh nghiệm thực tế cho thấy thực ra sự phát triển theo đường biểu diễn mũ chỉ nhất thời và ở giai đoạn cuối, nó bị rối loạn do sự kéo dài tuần tiến của thời gian nhân đôi u: điều này được biểu hiện trên đồ thị bằng một đường cong gọi là đường biểu diễn Gompertz (c).

## BỆNH CỦA BỘ TIÊU HÓA

### BỆNH CỦA TUYẾN NƯỚC BỌT

Tổ chức tuyến nước bọt được phân bố rộng rãi. Phần lớn các tuyến đều rất nhỏ, chỉ có ba nhóm lớn đó là tuyến mang tai, tuyến dưới hàm và tuyến dưới lưỡi.

- Tuyến mang tai là tuyến lớn nhất thuộc loại tuyến nước, nằm ở khoảng giữa xương chũm và nhánh xương hàm dưới, kéo dài tới ngang mức cung gò má dưới. Ống bài xuất cái (ống Stenon hay còn gọi là ống Stensen) đi song song với cung gò má, sau đó đi xuống phía dưới rồi xuyên qua cơ má mở vào trước cửa miệng đối diện với răng hàm trên thứ hai.

- Tuyến dưới hàm là loại tuyến pha bằng khoảng một phần tư tuyến mang tai, nó tiếp giáp mặt trong xương hàm dưới. Ống bài xuất cái (ống Wharton) mở vào đáy khoang miệng. Hai tuyến dưới hàm đối diện nhau được vỏ xơ bao bọc và có hệ thống ống dẫn khá phát triển.

- Tuyến dưới lưỡi là tuyến pha bằng một phần ba tuyến dưới hàm, có vỏ xơ mỏng bao bọc. Tuyến dưới lưỡi phân bố ở phía trước gần đường giữa và nằm dưới niêm mạc của đáy khoang miệng. Ống dẫn (ống Rivinus) được mở ra dọc theo đường ở gần đoạn hẹp của ống Wharton.

Mỗi một tuyến có một hệ ống bài xuất và phần chế bao gồm chủ yếu những túi tuyến (acini). Với các tuyến lớn (mang tai, dưới hàm, dưới lưỡi) hệ thống ống bắt đầu từ hố mồm gồm ống bài xuất cái phủ bởi lớp biểu mô trụ (ở lỗ ra gần niêm mạc miệng phủ biểu mô loại Manpighi (biểu mô lát). Ống bài xuất cái sẽ sinh ra các ống của tiểu thuỷ phủ biểu mô trụ và các ống khía (canal strie) sau đó là các ống trung gian (canal intercanalaire) và cuối cùng là những túi tuyến: túi nước, túi nhầy, túi pha. Ống khía còn có tên là ống Pfluger, tế bào hình trụ ở cực đáy có sự xen kẽ các tiểu vật và những kẽ gấp vào của màng sinh chất. Ống trung gian hay ống Ball có lòng ống hẹp và tế bào thấp. Các thành phần ống trung gian có khả năng tái tạo rất mạnh sinh ra các tế bào túi tuyến. Tuyến túi nước lòng rất hẹp, tế bào hình tháp xếp xung quanh lòng túi tuyến. Nhân tế bào tròn, nhỏ nằm ở cực dưới của tế bào. Tuyến túi nhầy hơi dài

đôi khi chia nhánh, lòng rộng nhận biết rõ ràng. Tế bào hình tháp hay hình khói vuông, bào tương sáng chứa các hạt sinh nhầy, nhân bị đẩy về cực đáy, dẹt. Tuyến túi pha hơi dài thường chia nhánh lòng rộng, nhận biết rõ gồm tế bào chẽ nước và tế bào chẽ nhầy. Cuối cùng có một loại tế bào rất quan trọng nằm ở xung quanh các túi tuyến, ống trung gian và nơi tiếp giáp ống trung gian và ống khía đó là những tế bào cơ - biểu mô (cơ liên). Tế bào cơ liên chỉ nhìn thấy nhân, nguyên sinh chất dày mỏng có những mấu, chồi kéo dài vây lấy các tế bào túi tuyến, ống trung gian, tạo thành như một lưới có khả năng co bóp đẩy dịch tiết từ túi tuyến vào ống bài xuất.

## 1. TỔN THƯƠNG TƯƠNG TỰ U

Nhóm bệnh thực chất không phải u bao gồm sỏi tuyến nước bọt, viêm tuyến nước bọt, nang tuyến nước bọt, tổn thương lympho biểu mô lành tính, bệnh lợi nước bọt, dị sản tế bào lớn ưa acid, tăng sản hạch lympho ở trong hoặc quanh tuyến nước bọt. Những tổn thương này làm tăng thể tích của tuyến nước bọt.

### 1.1. Sỏi tuyến nước bọt

Sỏi có thể hình thành trong các ống dẫn lớn của tuyến dưới hàm, dưới lưỡi, tuyến mang tai. Đôi khi xuất hiện ở nhiều nơi và có tính chất cả hai bên. Sỏi thường gặp ở tuyến dưới hàm hơn ở tuyến mang tai, có lẽ do tuyến nước bọt trong tuyến dưới hàm bị các muối calci bão hòa nhiều hơn. Một số sỏi hình thành trên cơ sở dị vật hoặc do vi khuẩn, nhưng nhiều trường hợp khác không thể xác định được nguyên nhân.

Sỏi có loại phiến nhỏ bao gồm các tinh thể carbonat apatit. Sỏi ngăn cản tiết dịch và làm giãn đoạn sau của tổ chức tuyến. Nếu sự tắc nghẽn này kéo dài, tuyến sẽ bị viêm nhiễm và cứng lên, các túi tuyến bị huỷ hoại. Khi các ống dẫn của tuyến dưới hàm, dưới lưỡi bị tắc nghẽn sẽ làm cho nền miệng cứng, thăm khám dễ nhầm với ung thư. Miệng của ống dẫn phồng và đỏ. Chiếu X quang thấy khói mờ và chụp ống dẫn có thể phát hiện thấy ống dẫn bị tắc nghẽn hoàn toàn hoặc một phần.

Vị thế:

Các ống dẫn bị sỏi thường giãn, biểu mô lót ống bị dị sản sang dạng vảy, có viêm nhiễm mạn tính từ vừa đến nặng, có sự huỷ hoại của tổ chức nang ở các mức độ khác nhau.

### 1.2. Viêm mạn tính tuyến nước bọt

Thông thường sự thâm nhiễm mức độ vừa các tế bào lympho ở các tuyến nước bọt lớn thì không có biểu hiện trên lâm sàng. Nhưng một số trường hợp do

tắc nghẽn tại chỗ (do chèn ép, do sỏi) sẽ dẫn đến teo nhu mô hoặc xơ hóa ở các mức độ khác nhau. Trong một số trường hợp khác, thường ở nữ giới có liên quan đến tuổi thường hay có kết hợp với viêm đa khớp dạng thấp và có thể đó là một biểu hiện miến dịch trung gian qua tế bào. Trong những trường hợp bệnh cảnh lâm sàng rõ rệt thì nguyên nhân chủ yếu là sỏi tuyến nước bọt.

- Viêm hạt tuyến nước bọt (grannulomatous sialadenitis) loại này nguyên nhân do lao, nấm, bệnh sarcoid hoặc do ống dẫn bị tắc nghẽn vì sỏi hay u ác tính. Trong trường hợp sau u hạt có thể là hậu quả của ống dẫn bị vỡ do đó sẽ thấy có một lượng nhỏ mucin.

### 1.3. U nang tuyến nước bọt (salivary gland cysts)

Các u nang của tuyến nước bọt thường gặp ở các tuyến nhỏ như tuyến ở môi, ở má và rất dễ xác định trên lâm sàng. U nang thực sự của các tuyến nước bọt lớn rất ít gặp và chủ yếu thấy ở tuyến mang tai. Nguyên nhân tạo nang là do bít tắc ống dẫn. Bít tắc có thể là do thiểu sản bẩm sinh ống làm ống dẫn bị teo lại hoặc do viêm, do sỏi, do chấn thương. Ở một số ít trường hợp thấy có đa nang cả hai bên có lẽ do bị dị dạng hệ thống ống dẫn.

- Lâm sàng: u nang thực sự của các tuyến lớn thường nổi lồi ra bề mặt dễ nhận biết, không đau, nắn căng và nẩy. Khi nang lớn người bệnh có cảm giác nặng nề và sau đó chèn ép thần kinh và có thể làm biến dạng mặt.

- Vi thể:

Tế bào lót nang thường là một lớp biểu mô dạng vẩy hoặc biểu mô tuyến.

### 1.4. Tổn thương lympho biểu mô lành tính

Tổn thương lympho biểu mô lành tính hay còn gọi là bệnh Mikulicz. Đặc điểm của bệnh là sự phát triển lan tỏa cả hai bên tuyến nước bọt và các tuyến lệ. Các tuyến nước bọt phình lên từ từ và có thể rất lớn, thường đối xứng hai bên. Tuy nhiên một số ít trường hợp chỉ thấy to ở một bên tuyến mang tai.

Bệnh Mikulicz còn là biểu hiện của một hội chứng phức tạp, hội chứng Sjogren, trong đó có viêm giác mạc, kết mạc, viêm khớp dạng thấp, khô miệng và tăng gama globulin máu. Nhiều trường hợp của hội chứng này mới được thông báo trên bệnh nhân AIDS.

Vi thể:

Nhu mô tuyến bị teo xuất hiện những đảo nhỏ tế bào biểu mô và tế bào cơ liên thay thế những ống nối tiêu thuỷ. Xâm nhập các loại tế bào viêm, trong đó nhiều lympho bào, tương bào, rải rác đại thực bào, mô bào, tế bào lưới, và bạch cầu đa nhân, ở khoảng giữa các tế bào còn có thể thấy chất hyalin (chất trong).

### **1.5. Các tổn thương không phải u khác**

- Rối loạn lympho (lymphoid disorders).

Bệnh có tính chất phản ứng lôi cuốn các hạch lympho ở trong hoặc quanh tuyến mang tai. Trên lâm sàng có thể chẩn đoán nhầm với một u tuyến nước bọt nguyên phát.

Vi thể:

Chúng bao gồm tăng sản nang lympho không đặc hiệu, các áp xe đã lành, các viêm dạng hạt.

- Bệnh tuyến nước bọt (sialosis).

Tên gọi này dùng để chỉ một sự quá sản tái phát cả hai bên không do viêm và không do u thường làm tổn thương tuyến mang tai và ít khi ở tuyến dưới hàm.

Vi thể:

Có sự phì đại tế bào các túi nang nước, phù kẽ và teo các ống có biểu mô phủ phía, không có tế bào viêm. Các tế bào chế nước phì đại có bào tương không hạt và chế nhầy nhiều hơn.

- Dị sản tế bào lớn ưa acid.

Khi tuổi tác tăng lên, những tế bào riêng lẻ hay những nhóm tế bào của các tuyến khác nhau trải qua một sự biến đổi đặc trưng: chúng to ra, nguyên sinh chất rộng, có chứa các hạt lấm chấm ưa acid (eosin) mạnh và được gọi là tế bào lớn ưa acid.

Trong các tuyến nước bọt đôi khi người ta quan sát thấy các u có ranh giới rõ.

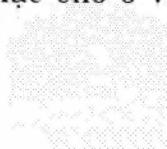
Vi thể:

U được cấu tạo bởi những tế bào lớn ưa acid xếp thành khói đặc. Tế bào túi tuyến và tiểu quản của một phần hay toàn bộ tuyến nước bọt cũng có thể phát triển tại chỗ thành tế bào lớn ưa acid. Thuật ngữ dị sản tế bào lớn ưa acid còn được áp dụng cho sự biến đổi này, hình như nó không có tính chất u.

## **2. U TUYẾN NƯỚC BỌT**

Các u của tuyến nước bọt thường gặp ở tuyến mang tai 12 lần nhiều hơn so với tuyến dưới hàm. Đây là sự khác biệt khó mà giải thích được nếu chỉ dựa vào kích thước của tuyến. Phần lớn các u của tuyến nước bọt là lành tính và đặc trưng lớn nhất là u tuyến đa hình.

Eneroth C.M (1970) nghiên cứu 2632 trường hợp u tuyến nước bọt cho thấy tỉ lệ ác tính chiếm 17% với tuyến mang tai, 38% với tuyến dưới hàm, 44% đối với các tuyến lạc chỗ ở vòm họng. Tỉ lệ ác tính lớn nhất là đối với các u ở tuyến dưới lưỡi.



Các u của tuyến nước bọt nhỏ có thể thấy ở bất cứ chỗ nào ở miệng bao gồm cả vòm họng cứng và mềm, má, lợi, amydan và lưỡi. Tần số của các loại u này phần nào có tỉ lệ thuận với tổ chức tuyến có trong khu vực đó, nên có thể giải thích được tỉ lệ đáng kể thường ở vòm họng cứng. Các u còn có thể gặp ở môi nhất là môi trên, mũi và các xoang mũi, tai, hầu, họng, khí quản và phế quản.

Cuối cùng các u của tuyến nước bọt thuộc nhiều loại khác nhau:

- U biểu mô (u tuyến; u biểu bì nhầy; u tế bào túi tuyến; ung thư tuyến);
- U không biểu mô
- U không xếp loại.

Về nguyên nhân u tuyến nước bọt, sự hiểu biết còn hạn chế. Đại bộ phận chưa xác định được nguyên nhân.

## 2.1. U biểu mô

### 2.1.1. U biểu mô tuyến

Các u của tuyến nước bọt phần lớn là loại biểu mô chủ yếu có tính chất lành tính. Nhưng nếu phẫu thuật cắt bỏ không hoàn toàn, tỉ lệ tái phát tại chỗ có thể cao và một số khi đó sẽ tiến triển thành ác tính.

Các u tuyến được chia làm 2 nhóm đa hình và đơn hình.

#### 2.1.1.1. U tuyến đa hình

U tuyến đa hình (pleomorphic adenoma) còn gọi là u hỗn hợp (mixed tumour) hay u pha, chiếm khoảng 60 - 90% các trường hợp u tuyến nước bọt. Bệnh gặp nhiều ở phụ nữ tuổi khoảng 40, nhưng cũng gặp ở trẻ em, người già ở cả hai giới. U thường ở tuyến mang tai, nhiều gấp 10 lần so với tuyến dưới hàm và rất hiếm thấy ở tuyến dưới lưỡi. Ở tuyến mang tai phần lớn u phát triển ở bình diện trước dưới dái tai trong thuỷ nồng, vào đuôi thuỷ nồng -50%, hoặc thuỷ trước thuỷ nồng -25%, còn lại 25% bắt nguồn thuỷ sâu và thường biểu hiện như một u nổi lên trong vùng hầu. Bề mặt u gồ ghề từng cục và có thể phát triển rất lớn. Mật độ u chắc nhiều hay ít tuỳ thuộc vào số lượng tế bào biểu mô và mô đệm cũng như các тип của mô đệm. U hình tròn có ranh giới khá rõ nhưng cũng có vùng nhỏ phình ra lấn vào tổ chức lành xung quanh. Hình ảnh mặt cắt cũng tùy thuộc vào tỉ lệ biểu mô và mô đệm. Có thể thấy các đảo sụn do phản chiếu ánh sáng lấp lánh. Trong một số ít trường hợp có thể thấy chất xương thực sự.

Ví thế:

Cấu trúc u tuyến đa hình gồm hai thành phần: biểu mô (liên bào) và trung mô (liên kết). Tỉ lệ của chúng khác nhau trong từng trường hợp và ngay

cả trong một khối u khi lấy ở các vị trí khác nhau. Phần biểu mô xếp thành tuyến ống, thành đám tế bào cơ liên hoặc tế bào dạng biểu bì (tế bào vẩy) có thể sừng hóa. Trong các đám đặc, tế bào cơ liên thường đa diện hoặc đôi khi ở một số khu vực có hình thoi ưa eosin gọi hình cơ trơn. Cấu trúc của tuyến ống gồm hai lớp tế bào. Lớp bên trong có thể là những tế bào vuông nhỏ, bào tương ít (như biểu mô của ống trung gian) hoặc có thể hình trụ như biểu mô ống dẫn trong tiểu thuỷ (ống khía). Lớp bên ngoài các tuyến được bao bọc bởi tế bào cơ liên sáng. Ở một số vùng tế bào biểu mô tập trung thành ổ riêng lẻ hoặc nối lại với nhau thành giải.

Phần trung mô cũng đa dạng, chúng có thể ở dạng lớp liên kết mỏng hoặc là những giải xơ đặc, hoặc ở dạng sụn, dạng nhầy, dạng trong (hyaline), giàu chất mucopolysaccharid. Trong mô đệm của một số trường hợp có thể nhiễm calci hoặc đôi khi tạo thành lá xương.

Nghiên cứu siêu cấu trúc và hoá miến dịch cho thấy các thành phần trung mô này bắt nguồn từ sự thay đổi của các tế bào cơ liên. Người ta nhận thấy có mối liên quan giữa các tế bào cơ liên ở lớp nền với các tế bào myxochondroid của mô liên kết. Về siêu cấu trúc có sự kế tục trong bào tương từ tế bào biểu mô đến tế bào trung mô.

Có một vài u hỗn hợp có rất nhiều tế bào. Những tế bào u này hoặc tròn hoặc hình thoi và dễ nhầm với u ác tính. Tuy nhiên theo dõi lâu dài cho thấy diễn biến của các loại này không khác gì u lành tính thông thường. Để chẩn đoán phân biệt với u ác tính, ở đây ít có hình ảnh phản bào và không có hình ảnh hoại tử.

Sự tái phát của u hỗn hợp phụ thuộc vào khi phẫu thuật có cắt bỏ hoàn toàn u hay không. Đại bộ phận tái phát xuất hiện lần đầu 18 tháng sau phẫu thuật, nhưng cũng có trường hợp rất lâu sau 50 năm hoặc hơn. Vì vậy sau mỗi bệnh nhân cần phải được theo dõi.

Hình ảnh các u tái phát giống như u nguyên phát và phẫu thuật thường không có kết quả ở 1/4 số trường hợp. U tái phát, phát triển dưới hình thức nhiều ổ, phương pháp xử trí là phải cắt bỏ hoàn toàn đến tổ chức bình thường.

### 2.1.1.2. U tuyến đơn hình

Các u tuyến đơn hình hay còn gọi là u tuyến đơn giản, có cấu tạo biểu mô khá đều đặn thường là tuyến, không có các thành phần trung mô như trong u tuyến đa hình. Trong nhóm này gồm u lympho tuyến, u tế bào lớn ưa acid và một số loại hiếm gặp khác.

#### a) *U lympho tuyến*

U do Warthin mô tả năm 1929 nên còn được gọi là u Warthin, hay gấp ở nam, thường có nhiều nhân và hầu như chỉ phát hiện thấy ở tuyến mang tai. Tỉ

lệ u ở cả hai bên chiếm 10-15%, nhưng so với các loại u khác gặp ở cả hai tuyến mang tai thì nó chiếm tới 70% các trường hợp. U thường nang hoá và đôi khi dính với xung quanh nên có thể nhầm với u ác tính. Qua mặt cắt trông như một khối gồm nhiều nang. Giữa các nang chứa đầy dịch lỏng có thể thấy tổ chức màu xám. Đôi khi toàn bộ u hoại tử giống như nhồi máu.

Ví thế:

Cấu trúc của u gồm các tuyến thường nang hoá, đôi khi tạo nhú và được phủ bởi biểu mô có nguyên sinh chất ưa eosin và một mô đệm lympho có chứa nang lympho với số lượng khác nhau.

Biểu mô phủ lòng tuyến, lòng nang gồm hai lớp tế bào, lớp trong tế bào hình trụ nhân nhỏ, lớp ngoài hình vuông nhân sáng hơn. Đôi khi biểu mô phủ mất tính chất hai lớp rõ rệt, số lượng các tế bào tăng lên và xuất hiện những tế bào chênh nhảy. Khi tích tụ số lượng nhiều chất nhầy trong lòng các nang, biểu mô phủ trở nên dẹt.

Mô lympho nổi bật với các trung tâm mầm, trong đó tế bào lympho B chiếm ưu thế, nhưng cũng có tế bào lympho T, các đường bào (mast celles). Quần thể tế bào lympho này là đặc hiệu với các tế bào sản xuất ra IgA chiếm ưu thế hơn.

b) *U tuyến tế bào ưa acid:*

U lành tính, hiếm gặp, phần lớn chỉ thấy ở tuyến mang tai.

U là một khối chắc, ranh giới rõ kích thước nhỏ, có màu sắc đặc biệt ưa eosin.

Ví thế:

U được cấu tạo bởi những tế bào lớn, bào tương có những hạt lám tấm bắt màu eosin. Nhân tế bào tròn không lớn, hơi sẫm màu. Tế bào xếp thành dám đặc hoặc tạo thành cấu trúc tuyến rất ít chất đệm.

Siêu cấu trúc, trong tế bào đầy ti lạp thể. Một số ti lạp thể có chứa nhiều glycogen, số khác bị chia ngăn nón lên có biểu hiện phân bào nhưng hình ảnh nhân chia lại không thấy. Ngoài ra còn thấy có sự kế tục với các tế bào bình thường của các ống dẫn. Có khi tế bào lại sáng do các ti lạp thể giãn thành nang.

c) *Các u tuyến đơn giản khác:*

Các u tuyến này được cấu tạo theo những tỉ lệ khác nhau bởi tế bào biểu mô phủ tiểu quản và tế bào cơ liên. Những tế bào này có thể sắp xếp thành cấu trúc ống, bè, hốc (alveolaire) có hay không có nang (cyste) hay những hình nhú. Cách sắp xếp và tỉ lệ giữa các loại tế bào không phải bao giờ cũng hàng định ở các vùng khác nhau trên cùng một u. Trong số này có hai loại rất hiếm gặp là u tuyến tế bào đáy và u tuyến tế bào sáng.

- U tuyến tế bào đáy (Basal cell adenoma).

U nhỏ hơn u hỗn hợp, có vỏ và hay nang hoá, đa số gặp ở tuyến mang tai và ở người trưởng thành. U tuyến tế bào đáy ở nữ thường biểu hiện nhẹ hơn so với nam giới.

Vi thể:

Tế bào u rất giống với tế bào u của ung thư da tế bào đáy, rất kiềm tính. Tế bào u có thể tập trung tạo thành dạng ống, dạng bẹ hay dạng đặc.

Các nghiên cứu về siêu cấu trúc cho thấy u tế bào đáy cũng như hầu hết u tuyến nước bọt khác có nguồn gốc từ ống trung gian với sự tham gia một phần nhỏ các tế bào cơ biểu mô.

U tiến triển lành tính tương tự như u hỗn hợp, rất ít biến đổi thành ác tính. Cách điều trị là cắt bỏ u.

- U tuyến tế bào sáng:

U rất hiếm gặp và có tiến triển còn chưa được biết rõ. U có cấu trúc tuyến, ở trong được phủ bởi biểu mô ống dẫn, quay ngoài là những tế bào sáng. Tế bào sáng có thể có hình thoi, hình đa diện tập trung thành đám đặc không có liên quan với biểu mô ống dẫn. Các đám tế bào sáng này còn gặp ở trong u tế bào túi tuyến hoặc u dạng biểu bì nhầy âm tính với phẩm nhuộm chất nhầy nhưng lại dương tính với phẩm nhuộm glycogen. Do vậy, trước một khối u có tế bào sáng cần phải quan sát một vùng rộng lớn để phát hiện được vùng đủ tính đặc trưng của loại u này.

### 2.1.2. U dạng biểu bì nhầy

Loại u này gặp không nhiều, dao động trong khoảng 3-12%, hay gặp ở tuyến nước bọt lớn như tuyến mang tai, nhưng cũng có thể thấy ở một số tuyến nhỏ ở vòm miệng hầu.

Hình ảnh lâm sàng phụ thuộc vào cấu trúc của u. U biệt hoá cao có thể có giới hạn rõ rệt. Nhưng ở giai đoạn đầu của bệnh, lâm sàng khó có khả năng phân biệt với u hỗn hợp. Đôi khi bề mặt u gồ ghề, dính với da, nắn không căng. Còn với u biệt hoá thấp, thường phát triển xâm lấn ra xung quanh, mật độ u chắc.

Vi thể:

U được cấu tạo bởi các tế bào dạng biểu bì, tế bào chẽ nhầy và tế bào trung gian, khi tế bào dạng biểu bì chiếm ưu thế u ở dạng đặc, khi tế bào chẽ nhầy nhiều sẽ tạo thành các nang (cyste). Tế bào dạng biểu bì thường họp thành đám, thành bẹ, cầu liên bào nhìn thấy rõ đôi khi sừng hoá. Tế bào u có thể nhỏ hoặc lớn, nguyên sinh chất sáng, thường các tế bào sáng sấp xếp ở giữa các đám đặc, còn các tế bào nhỏ ở xung quanh. Đôi khi tế bào lớn nguyên sinh

chất trống rỗng không bắt màu. Tế bào dạng biểu bì có thể phủ thành các nang. Tế bào chẽ nhầy khi lót thành nang thường có hình chén, còn khi phân bố ở giữa các tế bào dạng biểu bì, bào tương của chúng lại kiềm tĩnh, giữ được hình dạng và kích thước.

Có thể chia u dạng biểu bì nhầy thành hai loại biệt hoá cao và biệt hoá thấp. Loại biệt hoá cao tế bào chẽ nhầy chiếm ưu thế, hình trụ và hình chén phủ các nang. Trong mô đệm có thể thấy chất nhầy tự do. Loại biệt hoá thấp có cấu trúc đặc, tế bào dạng biểu bì chiếm ưu thế và hầu như hoàn toàn không có nang. U biểu bì nhầy càng ít biệt hoá càng khó phân biệt. Nghiên cứu về siêu cấu trúc cho thấy một quần thể các tế bào biểu mô và một thành phần giống tế bào cơ biểu mô.

U biểu bì nhầy có thể xâm nhập tại chỗ và cho di căn. Nhưng trong thực tế nếu u được điều trị tốt sẽ tiến triển khỏi hoàn toàn, hơn nữa khả năng cho di căn chỉ xảy ra ở một số ít trường hợp và sự xâm lấn cũng ít trầm trọng. Do vậy Tổ chức y tế thế giới (WHO) đưa ra đề nghị dùng từ "u" sẽ thích hợp hơn dùng từ "ung thư".

#### 2.1.3. U tế bào túi tuyến

U tế bào túi tuyến chiếm khoảng 1-3% trong tất cả các loại u tuyến nước bọt, gặp chủ yếu ở nam, tuổi trung niên.

Phần lớn u phát triển ở tuyến mang tai, nhưng cũng có thể gặp ở tuyến nước bọt phụ. Nói chung u có vỏ bọc, mặt cắt đặc, mủn màu trắng xám, kích thước thường nhỏ dưới 3cm, có khi có biểu hiện thoái hoá thành nang.

Vị thế:

Cấu trúc của u có sự thay đổi đáng kể ở từng trường hợp: dạng đặc, túi nhỏ, túi nhú hoặc nang (follicular). Đôi khi có hình lỗ dỗ do sự tích tụ chất lỏng phân cách tế bào thành các khoảng không đều nhau. U được cấu tạo bởi những tế bào chẽ nước của các túi tuyến, bào tương có các hạt ưa base, nhân sẫm màu. Tế bào có đặc điểm về siêu cấu trúc và dạng chế tiết tương tự như các tế bào túi tuyến nước bọt bình thường. Ngoài ra còn gặp các loại tế bào khác như tế bào ống trung gian, tế bào sáng...

#### 2.1.4. Ung thư biểu mô

##### - Ung thư biểu mô dạng tuyến nang (adenoid cystic carcinoma)

Ung thư biểu mô dạng tuyến nang trước đây còn có tên là u trụ (cylindroma) chiếm khoảng 3-16% các u tuyến nước bọt. U hay gặp ở tuyến giữa vòm miệng mềm và vòm miệng cứng, ngoài ra còn thấy ở tuyến mang tai, nhưng rất ít gặp ở tuyến dưới hàm, dưới lưỡi. U nói chung phát triển chậm nhưng độ ác tính cao, khả năng tái phát mạnh.

U thường chắc, lan toả, mặt gồ gề xâm lấn vào dây thần kinh gây đau. Nhưng cũng có một số trường hợp u tròn, mật độ căng, bề mặt nhẵn.

Vì thế:

U được cấu tạo bởi những tế bào cơ liên và tế bào giống tế bào tiểu quản tạo nên hình giả tiểu thuỷ hoặc thành đám tế bào cơ liên có định hướng xung quanh các nang tạo cho u có hình thái dạng sàng đặc trưng. Tuy nhiên khi cấu trúc dạng sàng đặc trưng không có, để chẩn đoán cần dựa vào sự chế tiết của nó. Chất nhầy của u giàu mucopolysaccharit acid và không có mucopolysaccharit trung tính, do đó khi nhuộm xanh alcian dương tính, còn nhuộm PAS không dương tính hoặc dương tính nhẹ.

Chẩn đoán phân biệt với u hỗn hợp lành tính có thể gặp khó khăn vì các phản ứng hóa tổ chức của chúng rất giống nhau. Nhưng điểm quan trọng cần lưu ý là ung thư biểu mô dạng tuyến nang thường lan toả và xâm nhập vào thần kinh ngoại vi. Đồng thời nó không có vùng giống trung mô và các ổ dị sản tế bào vẩy.

- *Ung thư biểu mô tuyến* (adenocarcinoma):

U đứng thứ hai sau u hỗn hợp chiếm 15-25% các trường hợp u tuyến nước bọt, thường gặp ở nam, tuổi trưởng thành. U hay gặp nhất ở tuyến mang tai, nhưng cũng có thể thấy ở tuyến dưới hàm, u phát triển chậm, nhưng tiến lượng xấu, xâm lấn vào mô xung quanh trong đó có xương, cơ nhai, vào dây thần kinh mặt do đó gây liệt mặt.

Vì thế:

U có cấu trúc tuyến ống, nhú hoặc có hình nang nhưng không mang đặc tính của các ung thư khác của tuyến nước bọt. Hình ảnh chủ yếu là sự hình thành các cấu trúc ống nhú và sự đa dạng về tế bào u và ít chế tiết.

- *Ung thư biểu mô dạng biểu bi*.

Loại ung thư này chiếm khoảng 1,5% và thường gặp ở tuyến mang tai.

Vì thế:

Cấu tạo của u gồm các tế bào biểu mô dạng biểu bì tập trung thành đám có hoặc không có cầu sừng.

Phương pháp điều trị là phẫu thuật triệt để, tuy nhiên liệu pháp tia xạ cũng mang lại hiệu quả nhất định.

- *Ung thư biểu mô không biệt hoá*.

U gồm những tế bào dài hình thoi và tế bào tròn hình cầu với nhân có hốc, viền nguyên sinh chất hẹp. Khi tế bào hình cầu chiếm ưu thế ta có ung thư không biệt hoá loại tế bào hình cầu. Ngược lại khi tế bào hình thoi nhiều hơn ta có loại ung thư không biệt hoá tế bào hình thoi.

Trong ung thư không biệt hoá còn có những biến thể hiếm hơn. Loại tế bào nhỏ có hình dạng kéo dài đôi khi có cấu trúc xoắn hoặc thành bó. Một loại khác, tế bào sáng không có ranh giới rõ rệt, nhân hình bầu dục hoặc sáng màu, có hạt nhân rõ.

#### - *Ung thư trong u tuyến đa hình*

Loại này hay gặp ở tuyến mang tai. Về thuật ngữ còn có tên gọi: u hỗn hợp ung thư hoá, u hỗn hợp ác tính. Theo đề nghị của Tổ chức y tế thế giới (WHO) dùng thuật ngữ "ung thư trong u tuyến đa hình" bởi vì hiện chưa có cơ sở rõ ràng để chấp nhận khái niệm u hỗn hợp ác tính nguyên phát. Quan niệm chung cho đó là sự xuất hiện một dòng (clone) tế bào mới và dòng tế bào này phát triển để trở thành ung thư.

Vì thế:

Cấu tạo u gồm hai phần: phần ung thư với các biểu hiện hình thái khác nhau (có thể là ung thư tuyến, ung thư dạng biểu bì, ung thư dạng tuyến nang hay ung thư không biệt hoá) và phần của u tuyến đa hình.

Theo WHO chỉ đưa vào nhóm này những u nào mà trên mô học cho phép nhận định được trong mô ung thư có những dấu vết của u tuyến đa hình hoặc một u tuyến đa hình có một ổ rõ ràng mang tính chất ác tính.

### **2.2. U không biểu mô**

Đây là loại u trung mô thường lành tính như u mạch máu, u xơ thần kinh, u bạch mạch... các u này chiếm khoảng 5% các u tuyến nước bọt ở trẻ em cũng như ở người lớn.

### **2.3. U không xếp loại**

Đây là những u nguyên phát lành tính hay ác tính trên mô học không thuộc vào loại nào như đã nêu ở phần trên.

## **3. CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ VÀ TIỀN LƯỢNG**

### **3.1. Chẩn đoán lâm sàng**

Trên lâm sàng khi khôi u nổi rõ việc xác định có u thường không khó khăn, nhưng u thuộc loại nào lành tính hay ác tính không phải là dễ dàng. Đặc biệt khi có liệt dây VII luôn được chẩn đoán ác tính. Tuy nhiên điều này lại không đúng với u tế bào túi tuyến và ung thư dạng biểu bì nhầy.

### **3.2. Chẩn đoán tế bào học và sinh thiết**

- **Tế bào học:** phương pháp chọc hút tế bào bằng kim nhỏ để chẩn đoán tế bào học hiện nay được sử dụng ở nhiều nước nhất là ở Mỹ. Kết quả tổng quát chung đạt được trên 90% trong đa số các thông báo.

- Sinh thiết: với các u của tuyến dưới hàm thường được điều trị phẫu thuật cắt bỏ mà không cần làm sinh thiết trước mổ. Riêng với u ở thùy nồng của tuyến mang tai và những u có xâm lấn ra ngoài da thì cần làm sinh thiết trước khi phẫu thuật. Đặc biệt phương pháp chẩn đoán mô học tức thì bằng cắt đông lạnh ngay trong quá trình phẫu thuật là phương pháp rất tốt giúp cho phẫu thuật viên có thái độ đúng đắn, nên cắt rộng đến đâu nhất là với u tuyến mang tai. Tất nhiên độ chính xác của chẩn đoán còn phụ thuộc vào lấy mẫu mảnh sinh thiết và sự kiểm tra kỹ càng của nhà bệnh học.

### 3.3. Điều trị

Phương pháp điều trị tốt nhất với các u tuyến nước bọt là phẫu thuật. Việc cắt rộng đến đâu là do các тип mô học và đặc điểm giải phẫu quyết định. Đối với tuyến mang tai dù lành tính hay ác tính việc cắt bỏ toàn bộ u cần phải bảo tồn được dây thần kinh VII. Nếu u xâm lấn sâu, rộng và độ ác tính cao khi đó không cần cắt bỏ toàn bộ u cũng như cắt bỏ dây VII. Nếu trên lâm sàng có hạch cần phải lấy sạch hạch.

Với u tuyến dưới hàm dù lành hay ác tính cũng cần phải loại bỏ toàn bộ tuyến. Tỉ lệ tái phát u tuyến dưới hàm khá cao, vì tuyến nằm sát dưới xương hàm.

Trong trường hợp u không thể mổ được hoặc ở một số trường hợp sau mổ tuỳ theo тип mô học của u và phương pháp mổ mà có chỉ định điều trị tia. Nhờ có điều trị tia tỉ lệ tái phát tại chỗ có giảm đi.

### 3.4. Tiên lượng

Tiên lượng bệnh tuỳ thuộc vào u ở vùng nào, mức độ biểu hiện bệnh và тип mô học. U ác tính tuyến dưới hàm có tiên lượng xấu hơn so với u tuyến mang tai cùng loại. Ung thư biểu mô tuyến nang có tiên lượng tốt khi u ở tuyến mang tai, tiên lượng trung bình ở tuyến vòm họng và tiên lượng xấu ở tuyến dưới hàm. U tế bào túi tuyến, u dạng biểu bì nhầy độ ác tính cao, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô dạng biểu bì, ung thư biểu mô không biệt hoá và ung thư trong u tuyến đa hình thường có tiên lượng xấu.

## BỆNH CỦA DẠ DÀY

Dạ dày là đoạn phình to nhất của ống tiêu hoá nằm giữa thực quản và ruột non, có tuyến tiêu hoá và nội tiết, được chia làm bốn vùng giải phẫu. Tâm vị là chỗ hẹp của dạ dày trực tiếp với hai đầu dạ dày - thực quản. Phần trên của dạ dày phình cao hơn chỗ nối dạ dày - thực quản gọi là đáy vị. Phần đứng dạ dày kéo tới góc bờ cong nhỏ là thân vị. Phần dạ dày còn lại dưới góc bờ cong nhỏ là hang vị. Dạ dày được phân cách với tá tràng bởi cơ thắt môn vị.

Bề mặt niêm mạc dạ dày trông như một tấm thảm thô. Các nếp niêm mạc chạy theo chiều dọc, nổi cao nhất ở phần trên của dạ dày và trải phẳng khi dạ dày căng ra. Trên bề mặt niêm mạc còn có những nếp nhỏ hơn.

Mô học, niêm mạc dạ dày gồm 3 lớp:

- Lớp bề mặt: toàn bộ bề mặt niêm mạc được phủ bởi tế bào biểu mô chế nhầy hình trụ, nhân nhỏ lệch về phía đáy, nguyên sinh chất có chứa các hạt nhầy sáng ở vùng trên nhân. Dưới kính hiển vi điện tử tế bào biểu mô bề mặt có viền vi nhung mao ngắn bao phủ mặt đỉnh, phía ngoài mặt đỉnh là lớp mỏng glycocalyx có sợi. Tế bào biểu mô phủ bề mặt sắp xếp một cách tinh vi và khéo léo với những hố lõm (crypte) nơi đổ vào của các tuyến dạ dày.

- Lớp đệm: là mô liên kết thưa có chứa các tuyến dạ dày, các sợi cơ trơn và mạch máu.

- Lớp cơ niêm: là loại cơ trơn ngăn cách niêm mạc với hạ niêm mạc và lớp cơ.

Vùng tâm vị gồm những tuyến ống đơn hoặc có ít nhánh. Tế bào tuyến tiết chất nhầy và dạng nhày (mucoid).

Vùng thân vị là những tuyến hình ống thẳng đứng sát nhau gồm 3 loại tế bào: tế bào nhày, tế bào thành, tế bào chính.

- Tế bào thành hình đa diện, ái toan tiết acid HCl, ngoài ra nó còn sản xuất yếu tố nội Castle là một glucoprotein. Yếu tố này kết hợp chặt chẽ với vitamin B12 và làm thuận lợi cho việc hấp thụ vitamin này ở hồi tràng.

- Tế bào chính hình trụ ái kiềm, thường tập trung ở vùng đáy các tuyến, có nhiệm vụ tiết ra các men thuỷ phân dưới dạng tiền men (pepsinogen I và II).

Vùng hang vị - môn vị có các tuyến ống chia nhánh cong queo tiết ra chất nhầy và dạng nhày. Rải rác có các tế bào thần kinh - nội tiết (tế bào G) nằm dọc theo lớp biểu mô tuyến tiết ra gastrin.

Ở các tuyến đều có một phần đổ thông vào các hõm gọi là cổ tuyến. Tế bào cổ tuyến kém biệt hoá, kiềm tính, là những tế bào gốc của cả tế bào biểu mô bề mặt và tế bào tuyến vị. Thường gặp nhân chia ở vùng này, vì cứ khoảng 6 ngày toàn bộ bề mặt niêm mạc dạ dày sẽ được thay thế hoàn toàn.

Như vậy dịch tiết vào dạ dày có hai chất tấn công là acid HCl và pepsin có khả năng tiêu huỷ ngay niêm mạc dạ dày. Ngược lại để bảo vệ niêm mạc khỏi bị tiêu huỷ cũng có hai yếu tố chính là lớp chất nhầy và hàng rào biểu mô. Chất nhầy quanh dinh, pH 7,4 phủ bể mặt niêm mạc, trung hoà một phần acid và pepsin. Hàng rào biểu mô do các tế bào biểu mô tạo thành, nơi tiếp giáp giữa các tế bào hầu như khít kín không cho  $H^+$  khuếch tán ngược trở vào.

Trong các bệnh lý học của dạ dày, viêm, loét, và ung thư là những bệnh thường gặp và giữ vị trí quan trọng hơn cả.

## 1. VIÊM DẠ DÀY

Chẩn đoán viêm dạ dày có thể bị lạm dụng hoặc bỏ sót. Lạm dụng khi được dùng một cách không chặt chẽ với một số trường hợp đau vùng thượng vị nhất thời nào đó với sự thiếu vắng các triệu chứng có giá trị. Còn bỏ sót vì phần lớn các bệnh nhân viêm dạ dày mạn là không có triệu chứng.

Viêm dạ dày có thể là cấp tính với sự thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế hoặc mạn tính với tế bào lympho hoặc tương bào chiếm ưu thế.

### 1.1. Viêm dạ dày cấp

Viêm dạ dày cấp là một quá trình viêm niêm mạc cấp tính, thường là một trạng thái nhất thời, có đặc tính khởi phát bất ngờ, diễn biến nhanh. Viêm có thể phối hợp với chảy máu ở niêm mạc và trong những trường hợp nặng hơn có sự long tróc biểu mô bề mặt. Dạng trót sước này là một nguyên nhân quan trọng của xuất huyết tiêu hoá.

#### 1.1.1. Bệnh nguyên bệnh sinh

Sinh bệnh học của viêm dạ dày cấp còn ít được hiểu biết, một phần vì cơ chế bình thường về sự bảo vệ niêm mạc dạ dày không rõ ràng. Viêm dạ dày cấp thường kết hợp với:

- Dùng nhiều thuốc kháng viêm không steroid, đặc biệt là aspirin
- Uống quá nhiều rượu, hút thuốc lá nhiều.
- Ăn chất nóng, lạnh, cay, rắn khó tiêu
- Các stress mạnh (chấn thương, bỏng...)
- Tăng urê huyết
- Điều trị ung thư bằng các thuốc hoá trị liệu.

- Nhiễm khuẩn toàn thân (cúm, sởi, viêm phổi: thương hàn...)
- Sau cắt đoạn dạ dày
- Tự tử bằng acid, kiềm.

Người ta cho rằng tình trạng viêm cấp là do một hoặc nhiều ảnh hưởng tác động đến, như sự tăng tiết acid với sự khuếch tán ngược làm giảm sản xuất đệm bicarbonat, giảm lưu lượng máu, sự phá vỡ của lớp chất nhầy bì mặt dẫn đến tổn thương lớp biểu mô. Tuy nhiên cũng cần phải nhấn mạnh rằng phần lớn bệnh nhân viêm dạ dày là tự phát không phối hợp với các rối loạn.

### *1.1.2. Hình thái học*

Dựa vào những thay đổi hình thái học của niêm mạc dạ dày để xác định mức độ nặng nhẹ của viêm cấp:

- Ở mức độ nhẹ: viêm thanh dịch, viêm tơ huyết. Niêm mạc dạ dày phù nề, xung huyết, bì mặt có phủ lớp chất nhầy dày hoặc lớp tơ huyết màu xám hay nâu xám.

- Ở mức độ nặng: viêm trót, xuất huyết. Niêm mạc dày, các nếp thô to, rỉ tiết dịch mủ lẫn fibrin, có các vùng trót và xuất huyết. Vết trót có thể nhỏ hoặc lớn, rải rác ở niêm mạc. Xuất huyết có thể xảy ra riêng lẻ tạo nên những đám đen nhõm trên niêm mạc xung huyết hoặc phối hợp với trót.

*Vi thể:*

- Mức độ nhẹ: biểu mô bì mặt còn nguyên vẹn, tế bào tăng chẽ nhầy, có thoái hoá loạn dưỡng hoặc mất màng đỉnh. Các tuyến không có sự thay đổi, hoặc thay đổi không đáng kể. Lớp đệm phù vừa phải, xung huyết mức độ nhẹ hoặc vừa và xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính vừa phải. Rải rác có bạch cầu đa nhân nằm giữa các tế bào biểu mô và trên màng đáy của lớp biểu mô phủ và/ hoặc biểu mô tuyến.

- Mức độ nặng: biểu mô bì mặt thoái hoá trót, long tạo nên sự khuyết lõm biểu mô, nhưng chưa qua cơ niêm, có thể thấy tế bào biểu mô tuyến bị thoái hoá loạn dưỡng hoặc long vào trong lòng tuyến. Mô đệm phù nề và xung huyết nặng, chảy máu, xâm nhập tế bào viêm nặng. Nhiều bạch cầu đa nhân trung tính phân tán hoặc tập trung thành đám, xâm nhập vào giữa tế bào biểu mô phủ, biểu mô tuyến, vào các hố lõm và trong lòng tuyến. Tế bào viêm có thể xâm nhập toàn bộ chiều dày của niêm mạc tới cơ niêm.

### *1.1.3. Liên hệ lâm sàng*

Tuỳ thuộc vào mức độ trầm trọng của những biến đổi ở niêm mạc, viêm dạ dày cấp có thể hoàn toàn không có triệu chứng hoặc đau thượng vị không rõ ràng, buồn nôn và nôn. Một số trường hợp có xuất huyết rõ, nôn ra máu ồ ạt, ỉa phân đen, gây mất máu và có thể dẫn tới tử vong.

Niêm mạc dạ dày nói chung được hồi phục hoàn toàn, nhưng trong những trường hợp tái diễn nhiều đợt có thể dẫn tới viêm niêm mạc dạ dày mạn tính.

Về điều trị, dùng các thuốc chống co thắt, băng niêm mạc dạ dày và thuốc làm giảm gia tăng acid, kết hợp với kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn, đồng thời cần tìm nguyên nhân để loại trừ chúng.

## 1.2. Viêm dạ dày mạn tính

Viêm dạ dày mạn là một chẩn đoán mô học không phải là một thực thể lâm sàng có thể nhận biết. Trong nhiều trường hợp viêm mạn có liên quan tới viêm cấp, viêm tái phát, nhưng trong những trường hợp khác không thấy có sự liên quan này.

Viêm dạ dày mạn là một bệnh tiến triển với những biến đổi biểu mô và sự mất dần các tuyến của niêm mạc ở thân vị, hang vị. Sự biến đổi biểu mô có thể dẫn tới dị sản, loạn sản.

Định nghĩa này không loại trừ bệnh tiến triển qua những đợt tái phát női tiếp nhau có những giai đoạn kém hoạt động và những giai đoạn hoạt động mạnh mà trong đó lớp đệm rất giàu bạch cầu đa nhân. Trong trường hợp như vậy người ta không dùng danh từ viêm dạ dày bán cấp.

### 1.2.1. Bệnh nguyên bệnh sinh

Về nguyên nhân của viêm dạ dày mạn được đề cập đến các thuyết chính sau:

- Do nguyên nhân miễn dịch, kết hợp với thiếu máu ác tính.
- Nhiễm khuẩn mạn tính đặc biệt là Helicobacter Pylori.
- Nhiễm độc như đối với người nghiện rượu, thuốc lá
- Sau phẫu thuật nối dạ dày ruột với sự trào ngược của dịch mật từ tá tràng lên.
  - Các trạng thái khác: giảm trương lực dạ dày, thiếu năng tuần hoàn, giảm oxy, urê cao, rối loạn nội tiết tố ...
    - Nguyên nhân miễn dịch.

Yếu tố tự miễn giữ vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của viêm dạ dày mạn. Những nghiên cứu cho thấy trong máu của người bệnh có kháng thể chống tế bào thành và các yếu tố nội. Các kháng thể chống tế bào thành có một loại kháng lại men sản xuất acid HCl,  $H^+$ ,  $K^+$  - ATPase. Việc phá huỷ tế bào thành và teo tuyến làm mất khả năng sản xuất HCl và yếu tố nội sẽ dẫn tới thiếu máu ác tính. Dạng viêm dạ dày ít gặp này có thể thấy phối hợp với rối loạn tự miễn dịch khác như viêm tuyến giáp tự miễn Hachimoto, bệnh Addison.

- Vai trò của Helicobacter Pylori.

Năm 1983 Marshal B.J. và Warren I.R. tìm thấy vi khuẩn *Helicobacter Pylori* (H. Pylori) ở niêm mạc vùng hang vị. Từ đó đến nay đã có nhiều công trình nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa nguyên nhân sinh bệnh của H. Pylori với một số bệnh dạ dày tá tràng, trong đó đặc biệt là viêm dạ dày, loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày.

Ngày nay người ta nhận thấy rằng hầu hết các trường hợp viêm dạ dày mạn không có liên quan tới tự miễn dịch mà lại liên quan tới yếu tố nhiễm khuẩn mạn tính, trong đó H.Pylori đóng vai trò chủ yếu. H. Pylori là vi khuẩn không nha bào, hình chữ S, hình que, gram (-), kích thước khoảng 3.5 x 0.5μm. Dưới kính hiển vi điện tử nó có 3 - 5 roi ở đầu. Bằng phương pháp nhuộm Giemsa, Warthin - Starry, phát hiện thấy vi khuẩn nằm trong lớp chất nhầy, trên màng đỉnh của tế bào biểu mô. Sự phân bố của vi khuẩn có thể tản mạn và không đồng đều, nơi có nhiều nơi không có hoặc có ít. H. Pylori dương tính tới 65% ở thể viêm mạn tính thâm lặng và tới 95% trong thể viêm mạn tính hoạt động. Vùng hang vị H. Pylori có mặt với tỷ lệ cao hơn vùng thân vị. Tỷ lệ nhiễm H. Pylori tăng theo tuổi và đạt tới 50% ở người trên 50 tuổi.

Bằng thực nghiệm cho những người tình nguyện khoẻ mạnh uống một lượng lớn H. Pylori đã làm xuất hiện viêm dạ dày với các triệu chứng cấp tính. Điều này chứng tỏ H. Pylori là một nguyên nhân gây bệnh khởi đầu. Có giả thuyết cho rằng việc nhiễm H. Pylori ở niêm mạc dạ dày đã bị tổn thương do những hậu quả khác sẽ dẫn tới tình trạng làm chậm quá trình khỏi bệnh và viêm niêm mạc dạ dày mạn tính. Các nghiên cứu cho thấy H. Pylori có vai trò tiềm tàng trong việc gây biến đổi môi trường chuyển hoá và sản xuất ra các độc tố gây nên phản ứng viêm của vật chủ. Người ta cũng nhận thấy ở những bệnh nhân viêm dạ dày mạn có H. Pylori (+) được điều trị bằng kháng sinh bệnh thường tiến triển tốt và khi bệnh tái phát đồng thời thấy sự xuất hiện của H. Pylori.

Phần lớn các bệnh nhân có nhiễm H. Pylori không có triệu chứng, nhưng có nguy cơ cao trong việc phát triển của bệnh loét dạ dày - tá tràng và có thể ung thư dạ dày.

### 1.2.2. Hình thái học

Bệnh hoàn toàn không có mối tương quan giữa hình ảnh nội soi với giai đoạn mô bệnh học. Hình ảnh nội soi niêm mạc có vẻ phì đại hoặc biểu hiện bằng những nếp nhăn lớn nhưng hình ảnh mô học lại là viêm dạ dày teo. Ngược lại hình ảnh nội soi niêm mạc có vẻ teo với sự mất nếp nhăn, mô học lại bình thường. Tương tự không có một mối tương quan nào giữa mức độ teo với chiều cao của niêm mạc về mặt mô học.

Nhìn chung, khi nhìn bằng mắt thường niêm mạc dạ dày thường thô hơn bình thường, có thể có một vài chỗ niêm mạc dẹt thấp. Với trường hợp viêm mạn tính teo nặng niêm mạc trở nên phẳng.

### **Vị thế:**

Dưới đây sẽ trình bày những tổn thương cơ bản và phân loại mô học viêm dạ dày mạn.

#### **1.2.2.1. Những tổn thương cơ bản**

##### **- Biểu mô bề mặt:**

Tế bào biểu mô bề mặt thường bị tổn thương nhẹ. Khi có sự phá huỷ quá mức tế bào biểu mô cùng với sự tái tạo thái quá sẽ hình thành những nhú lồi giữa các khe, và trong một số trường hợp có thể hình thành polyp tăng sản.

Biểu mô phủ có thể long từng chẽ, mở đầu cho sự hoại tử và những tổn thương ăn mòn và sước.

##### **- Các khe tuyến:**

Tế bào khe tuyến tăng sinh để bù đắp những tế bào biểu mô bị thoái hoá long. Các tế bào ít nhiều kiềm tính kém chế tiết, tế bào từ trụ có thể trở nên vuông. Khe tuyến không thẳng, bị kéo dài khúc khuỷu hình "xoắn nút chai". Nhân tế bào không đều, kiềm tính hơn, số lượng tế bào nhân chia tăng hơn. Tế bào khe có thể bị dị sản thành tế bào ruột, tế bào mâm khía và những tế bào hình chén. Sự dị sản này có thể kèm theo sự có mặt của tế bào Paneth và tạo nên ở bề mặt những nhung mao thực sự.

##### **- Tuyến:**

Tổn thương cơ bản ở vùng thân vị và hang vị không giống nhau.

- Niêm mạc thân vị: bình thường chiều cao tuyến thân vị bằng 4/5 chiều cao niêm mạc. Các tuyến thân vị số lượng tế bào thành và tế bào chính giảm, đặc biệt với tế bào thành là những tế bào kém bền vững. Thay thế tế bào thành và tế bào chính là những tế bào kém biệt hoá, tế bào vuông, tế bào thấp dẹt có thể hình thành những nang nhỏ. Ở thân vị có thể có dị sản hang vị và như vậy vùng hang vị được mở rộng hơn.

- Niêm mạc hang vị: số lượng tuyến hang vị giảm, tế bào tuyến được thay thế bằng những tế bào kém biệt hoá hoặc bằng sự dị sản ruột. Dị sản ruột vùng hang vị hay gấp hơn so với thân vị.

- Lớp đệm: lớp đệm tăng thể tích rõ do sự xâm nhập các thành phần tế bào. Trong đó chủ yếu là lympho - tương bào, phân bố lan toả hoặc đôi khi tập trung thành đám hay nang cùng với sự tăng lên của các nang lympho.

Sự có mặt hay không có mặt của bạch cầu đa nhân sẽ cho phép đánh giá tình trạng hoạt động của viêm dạ dày mạn. Ở thể viêm hoạt động, số lượng bạch cầu đa nhân tăng, có thể khu trú đơn thuần trong lớp đệm, giữa các khe hoặc cả ở lớp biểu mô hay lan rộng toàn bộ chiều cao của niêm mạc. Ở giai đoạn cuối của viêm teo, sự xâm nhập bạch cầu đa nhân có xu hướng giảm đi và có biểu hiện xơ hoá nhẹ, đặc biệt xuất hiện khá nhiều sợi cơ trơn bắt nguồn từ cơ niêm.

### 1.2.2.2. Phân loại mô học

Có nhiều phân loại viêm dạ dày mạn, nhưng phân loại thành 4 giai đoạn của Whitehead R (1985) được sử dụng phổ cập nhất hiện nay gồm: viêm mạn nồng, viêm mạn teo (teo nhẹ, teo vừa, teo nặng).

#### - Viêm mạn nồng

Tế bào biểu mô bề mặt có thể có những thay đổi loạn dưỡng hoặc có thể bị long từng chỗ. Đặc biệt, các khe có sự kéo dài, chứng tỏ một mức độ nào đó của sự phá huỷ và sửa chữa tế bào.

Giai đoạn này các tuyến không có sự thay đổi. Tế bào viêm xâm nhập ở 1/3 trên của niêm mạc không vượt quá vùng khe, gồm tế bào lympho, tương bào. Ở thể hoạt động có sự hiện diện của bạch cầu đa nhân, mô đệm phù nề xung huyết.

Hình ảnh trên có thể thoái triển hoặc trong một số ít trường hợp đây là giai đoạn mở đầu của viêm mạn teo.

#### - Viêm mạn teo nhẹ

Hình ảnh gần giống như viêm mạn nồng, có tổn thương tế bào tuyến, có giảm thể tích tuyến nhưng ít rõ ràng. Tế bào chính, tế bào thành có thể bị hắc hoá, hoại tử hoặc bị tiêu. Mô đệm xâm nhập lympho, tương bào.

Tổn thương viêm teo nhẹ đôi khi còn được gọi là viêm kẽ và khi có xâm nhập viêm ở nhiều nang lympho còn được gọi là viêm dạ dày thể nang (gastrite folliculaire)

#### - Viêm mạn teo vừa

Bao gồm hình ảnh trung gian giữa viêm teo nhẹ và viêm teo nặng. Niêm mạc trở nên mỏng do teo tuyến, số lượng tuyến giảm. Mô liên kết tăng sinh ở nơi tuyến bị teo làm cho khoảng cách các tuyến còn lại trở nên xa nhau xâm nhập nhiều lympho, tương bào, mô bào.

#### - Viêm mạn teo nặng

Thể này được xác định do giảm nhiều hoặc mất hẳn tổ chức tuyến. Mô đệm phát triển mạnh, các tuyến còn lại phân bố theo nhóm, có nơi tế bào tuyến biệt hoá kém. Chiều dày niêm mạc giảm đi rõ.

Trong các thể viêm mạn teo đều có xâm nhập tế bào viêm toàn bộ chiều dày niêm mạc và đều có bạch cầu đa nhân ở thể viêm hoạt động. Bạch cầu đa nhân có thể phân tán trong mô đệm, xâm nhập vào giữa các tế bào biểu mô, vào trong các khe và trong lòng tuyến.

Ngoài những biểu hiện trên ở viêm mạn teo còn có thể thấy dị sản ruột và loạn sản.

Dị sản ruột: là sự biến đổi tế bào của niêm mạc dạ dày sang trạng thái

biểu mô ruột non với sự xuất hiện tế bào chén chế nhầy và tế bào hấp thu có xu hướng hình thành nhung mao với viền bàn chải ở ngọn tế bào. Ở viêm mạn teo nhẹ thường không có dị sản ruột hoặc nếu có thì ở mức độ nhẹ. Còn trong viêm teo vừa và nặng, dị sản ruột thường thấy hơn và ở mức độ nặng hơn. Dị sản ruột xảy ra ở vùng hang vị hơn ở vùng thân vị.

Loạn sản: với những trường hợp viêm dạ dày kéo dài, biểu mô có những biểu hiện biến đổi về mặt tế bào bao gồm cả sự khác nhau về kích thước, hình dạng và sự định hướng sắp xếp của các tế bào biểu mô. Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO, 1980) loạn sản phân làm 3 mức độ: loạn sản nhẹ, loạn sản vừa và loạn sản nặng. Loạn sản nhẹ, trên mô học thay đổi ít, tế bào biểu mô phủ và tuyến hình trụ tăng ưa kiềm, nhưng nhân tế bào còn tương đối đồng dạng, thon dài và sắp xếp ở phía màng đáy. Tỷ lệ nhân trên nguyên sinh chất tăng nhẹ. Loạn sản vừa biểu hiện bằng mất tính biệt hoá hoàn toàn của tế bào biểu mô. Nhân tế bào lớn, tròn nênh hơn, tỷ lệ nhân trên nguyên sinh chất tăng rõ. Tăng chỉ số nhân chia. Cấu trúc tuyến không còn giống bình thường. Loạn sản nặng, có những biến đổi không điển hình về tế bào và cấu trúc tuyến. Đa hình thái tế bào và nhân, tế bào sắp xếp giả hàng hoặc nhiều hàng ở các tuyến không bình thường, xuất hiện nhiều nhân chia và có nhân chia không điển hình.

- Ngày nay căn cứ vào những nghiên cứu kháng thể tối tế bào thành và mức độ hoạt động của tế bào G chế gastrin người ta còn đưa ra phân loại viêm dạ dày mạn typ A và typ B.

- Typ A: có kháng thể chống tế bào thành, tổn thương biểu hiện ở thân vị nơi có tế bào thành nhiều nhất, nên còn gọi là viêm dạ dày teo thân vị lan tỏa. Trong typ này sự chế tiết acid HCl giảm và tăng gastrin máu. Niêm mạc vùng hang vị ít bị biến đổi.

- Typ B: là loại phổ biến hơn, tổn thương khu trú ở hang vị, không có kháng thể chống tế bào thành, không có gastrin huyết cao, chế tiết HCl giảm nhẹ.

- Typ AB: Jerzy Glass và cộng sự (1975) bổ xung thêm thể có tổn thương ở cả thân vị và hang vị có hoặc không có kháng thể chống tế bào thành (AB+ và AB-)

### 1.2.3. Liên hệ lâm sàng

- Triệu chứng:

Không có dấu hiệu đặc trưng, bệnh nhân có những rối loạn chức năng tương tự như rối loạn tiêu hóa. Sau ăn có cảm giác nặng bụng, chướng, đầy hơi. Nóng rát vùng thượng vị. Biểu hiện đau thường có liên quan tới đợt tiến triển của bệnh.

- Chẩn đoán:

X quang không có giá trị. Chẩn đoán chắc chắn bằng nội soi dạ dày, sinh thiết, kết hợp với lấy dịch vị xét nghiệm.

### - Điều trị:

Quan trọng là chế độ ăn uống, sinh hoạt, vệ sinh làm giảm các yếu tố kích thích dạ dày. Tránh dùng các thuốc độc hại kéo dài như aspirin, corticoid... Có thể dùng các thuốc chống co thắt, chống tiết dịch, thuốc băng niêm mạc. Khi có biểu hiện nhiễm khuẩn dùng thuốc kháng sinh.

### - Biến chứng:

- Thiếu máu: trong viêm dạ dày tự miễn, những trường hợp tế bào thành giảm nhiều và teo tuyến sẽ gây nên giảm hoặc thiếu toan dịch vị, tăng gastrin huyết. Một số ít những bệnh nhân này (khoảng 10%) có thể có biểu hiện thiếu máu ác tính rõ rệt. Bệnh thường có tính chất gia đình. Trong viêm dạ dày mạn hang vị, không có thiếu toan dịch vị và thiếu máu ác tính. Tuy nhiên những trường hợp viêm teo có tổn thương cả hang vị và thân vị cũng sẽ gây nên giảm toan dịch vị.

- Loét dạ dày tá tràng: phần lớn những bệnh nhân loét dù là ở dạ dày hay tá tràng đều có viêm niêm mạc dạ dày dai dẳng kể cả sau khi loét đã liền sẹo. Điều này cho phép nghĩ rằng viêm dạ dày là nguồn gốc của loét.

- Ung thư dạ dày: những trường hợp viêm dạ dày mạn teo có dị sản ruột, loạn sản, chúng được coi như là những trạng thái tiền ung thư. Đặc biệt biến đổi loạn sản có thể trở nên trầm trọng như một ung thư tại chỗ. Đây là lời giải thích cho việc tăng tỉ lệ ung thư dạ dày ở những bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính, nhất là viêm teo.

## 2. LOÉT DẠ DÀY

### 2.1. Định nghĩa

Loét dạ dày là tổn thương mất chất, cấp hay mạn, tạo nên lỗ khuyết ở niêm mạc ăn qua cơ niêm tới hạ niêm mạc hoặc sâu hơn. Về lâm sàng có những đợt đau có nhịp độ, có chu kỳ, về bệnh sinh có sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công và yếu tố bảo vệ.

Loét dạ dày và loét tá tràng có thể phát triển riêng lẻ hoặc kết hợp với nhau. Nhưng trên nhiều phương diện, về cơ chế bệnh sinh cũng như về đặc điểm hình thái học chúng có những đặc điểm cơ bản giống nhau.

Loét dạ dày phổ biến là loét mạn, loét cấp chỉ xảy ra trong những điều kiện đặc biệt. Những đợt tiến triển cấp trên một loét mạn là biểu hiện rất thông thường.

### 2.2. Dịch tễ học

Tỷ lệ mắc bệnh loét cho đến nay chưa được biết rõ, nó thay đổi tùy từng

thời kỳ và tuỳ từng nước, Murgas (1973) ước tính 3,5 - 12% dân số. Ở Châu Âu cuối thế kỷ XX tỷ lệ loét không thay đổi nhưng loét tá tràng xuất hiện nhiều hơn. Tại Mỹ, Silen W, Bralow S.P. cho rằng khoảng 10% dân số Mỹ bị loét dạ dày. Còn các nước phương tây tỷ lệ hiện mắc loét tá tràng ở người lớn khoảng 8%, loét dạ dày 2%. Tỷ lệ mới mắc hàng năm loét tá tràng là 0,12%, loét dạ dày 0,03% dân số (Dive, 1986).

Ở Việt Nam từ 1962 - 1985 qua các cuộc điều tra khám sức khoẻ nhân dân vào nhiều thời điểm, nhiều địa phương khác nhau trên miền Bắc chủ yếu dựa trên tiêu chuẩn lâm sàng một số tác giả cho biết tỷ lệ mắc bệnh loét dạ dày - tá tràng từ 4,6 - 8,2%, có địa phương thấp hơn từ 1,8 - 3,1% dân số, trung bình ước tính 5 - 7% dân số. Trong quân đội tỷ lệ loét dạ dày tá tràng ước tính khoảng 6% quân số.

Loét dạ dày tá tràng có thể thuyên giảm rồi lại tái phát, phần lớn được chẩn đoán vào tuổi trung niên hoặc cao hơn, song những bệnh nhân này có thể họ đã bị lần đầu tiên từ tuổi thanh niên. Trẻ em và người lớn có tỷ lệ bệnh thấp. Riêng phụ nữ hay bị bệnh nhất vào thời kỳ mãn kinh hoặc tiền mãn kinh. Các ổ loét có thể xảy ra mà không có biểu hiện để nhận biết được và sau thời gian hàng tuần tới hàng tháng ổ loét mới được hàn gắn, thậm chí liền sẹo với việc có hoặc không được điều trị. Tuy nhiên xu hướng chung là các ổ loét vẫn còn tiến triển. Do vậy một "bệnh nhân đã một lần bị loét dạ dày tá tràng thì luôn luôn là một bệnh nhân loét dạ dày tá tràng". Vì vậy rất khó xác định chính xác số liệu về tỷ lệ bệnh đang hoạt động. Dựa vào những nghiên cứu giải phẫu bệnh (khám nghiệm tử vong) và những khảo sát về quần thể, số liệu ước đoán với một tỷ lệ 6 - 14% đối với nam và 2 - 6% đối với nữ bị bệnh này. Tỷ lệ nam trên nữ đối với loét hành tá tràng khoảng 3/1 và với loét dạ dày là khoảng 1,5 - 2/1.

Những nghiên cứu theo dõi hàng chục năm qua cho thấy không rõ vì sao có sự giảm đáng kể về tỷ lệ loét tá tràng, song tỷ lệ loét dạ dày ít thay đổi.

Ảnh hưởng về mặt di truyền dường như ít hoặc không có vai trò trong loét dạ dày tá tràng. Về chủng tộc cũng không thấy có sự khác nhau đáng kể. Những điểm khác nhau về mặt dịch tễ học giữa loét dạ dày và loét tá tràng gây nên sự hoài nghi rằng loét dạ dày và loét tá tràng là những bệnh khác nhau. Tuy nhiên do việc thiếu hiểu biết về bệnh sinh của bệnh loét dạ dày tá tràng đã hạn chế những cố gắng phân biệt cặn kẽ giữa loét dạ dày và loét tá tràng.

### 2.3. Bệnh nguyên - bệnh sinh

Qua nghiên cứu người ta đã tìm thấy có nhiều yếu tố liên quan đến sự phát triển của bệnh. Quá trình hình thành ổ loét là hậu quả của sự mất cân bằng giữa yếu tố tấn công (acid, pepsin...) và yếu tố bảo vệ (sự nguyên vẹn của

biểu mô phủ, sự chế nhầy và lớp chất nhầy, vai trò của tuân hoán, thần kinh...). Mọi quá trình làm cho yếu tố tấn công tăng lên mà không có sự cung cấp đúng mức của yếu tố bảo vệ hoặc yếu tố bảo vệ giảm sút mà không có sự giảm tương ứng của yếu tố tấn công hoặc cả hai đều có thể làm cho sự mất chất trở thành không sửa chữa được dẫn đến loét dạ dày, tá tràng. Nhưng vấn đề đặt ra là tại sao lại có sự mất cân bằng như vậy, tại sao yếu tố này giảm, yếu tố kia tăng. Người ta nhận thấy rằng yếu tố tấn công đóng vai trò chủ yếu trong loét tá tràng, còn trong loét dạ dày đó là sự suy giảm yếu tố bảo vệ.

#### - Vai trò của acid, pepsin

Acid và pepsin dịch vị là yếu tố tất yếu cần thiết cho quá trình hình thành loét dạ dày tá tràng, đặc biệt vai trò quan trọng của acid đã được xác định trong hội chứng Zollinger - Ellison với nhiều ổ loét ở dạ dày và tá tràng do chế tiết quá nhiều gastrin và sản xuất quá nhiều HCl. Tuy nhiên không phải mọi trường hợp loét dạ dày tá tràng đều có tăng acid. Những trường hợp tăng acid cơ chế còn chưa rõ. Có lẽ do tăng số lượng tế bào thành, tăng tính nhạy cảm với chất kích thích chế tiết, tăng chiều hướng chế tiết acid cơ sở hoặc làm suy yếu ức chế của cơ chế kích thích giải phóng gastrin. Ở một số bệnh nhân loét tá tràng có sự giải phóng gastrin quá nhanh, niêm mạc tá tràng bị tác động bởi một lượng acid nhiều quá mức sẽ bị tổn thương hoại tử long và dẫn tới loét.

#### - Vai trò của *H. Pylori*

Tại hội thảo quốc tế tại Dublin, Irland (7/1992) đã kết luận: "*H. Pylori* đóng vai trò chủ yếu trong nguyên nhân sinh bệnh loét dạ dày tá tràng". Tỷ lệ *H. Pylori* dương tính gấp ở 85 - 100% số bệnh nhân loét tá tràng và 70% trong loét dạ dày. Trong điều trị kết hợp diệt *H. Pylori* tỷ lệ liền sẹo cao hơn, thời gian liền sẹo ngắn hơn và tỷ lệ bệnh tái phát giảm nhiều so với những trường hợp *H. Pylori* không được diệt.

*H. Pylori* khi vào dạ dày chúng khư trú trong lớp chất nhầy và bám vào bề mặt tế bào biểu mô. Dưới kính hiển vi điện tử, Droy-Lafaix (1988) thấy vi khuẩn bám vào màng đỉnh của tế bào hoặc ở giữa các khe liên tế bào và làm gãy các cầu nối liên tế bào. Sau đó các tế bào bị tróc nhiều và hoại tử, có phản ứng viêm, niêm mạc có dạng tổ ong. Mặt khác *H. Pylori* còn tiết ra men urê-ase thuỷ phân urê thanh amoniac có tác hại đến tế bào, gây hiện tượng khuếch tán ngược  $H^+$ , đồng thời ngăn cản quá trình tổng hợp chất nhầy của tế bào và làm thay đổi chất lượng chất nhầy cũng như sự phân bố của chất nhầy. Như vậy sự toàn vẹn của các lớp áo niêm dịch không còn nữa, kết hợp với tổn thương của tế bào biểu mô, các yếu tố tấn công HCl, pepsin tác động trực tiếp vào tế bào biểu mô làm chúng bị huỷ hoại và do đó có thể dẫn tới loét.

#### - Yếu tố tinh thần

Mọi tình trạng gây căng thẳng thần kinh kéo dài, những chấn thương tâm

lý sẽ gây co mạch và tăng tiết acid làm cho niêm mạc bị tổn thương dẫn tới loét. Vết loét lại kích thích vỏ não và vỏ não lại kích thích dạ dày theo cơ chế phản hồi. Vì vậy về lâm sàng nhiều tác giả ngày nay không xem vết loét dạ dày như một tổn thương khu trú đơn thuần mà coi như một bệnh toàn thân với tên gọi "bệnh loét".

#### - Yếu tố di truyền

Người ta nhận thấy rằng người bệnh loét dạ dày tá tràng có tiền sử gia đình chiếm 60% ở những người liên quan ruột thịt. Trong niêm mạc dạ dày của những bệnh nhân này có số lượng tế bào thành nhiều cấp 1.5 - 2 lần so với người bình thường và nhóm máu của họ thường là nhóm máu O (cao hơn nhóm máu khác 1.4 lần).

#### - Yếu tố ăn uống

Việc ăn uống các chất kích thích như rượu, ăn thức ăn quá nóng hoặc quá lạnh, thức ăn không đủ chất dinh dưỡng và vitamin hoặc ăn no nhưng không được nghỉ ngơi đều có thể gây tác động không tốt tới niêm mạc dạ dày, từ đó góp phần vào quá trình phát sinh bệnh.

#### - Các thuốc

Uống aspirin, các thuốc kháng viêm không steroid, các thuốc này ức chế tổng hợp prostaglandin (có vai trò phục hồi tế bào và sản sinh chất nhầy) do đó làm giảm sức chống đỡ của niêm mạc dạ dày tá tràng. Uống corticoid liều cao và dùng nhiều lần có liên quan trong việc thúc đẩy loét phát triển.

#### - Hút thuốc lá

Làm hạn chế quá trình liền sẹo và làm thuận lợi cho bệnh tái phát, có lẽ do nó làm cản trở quá trình tổng hợp prostaglandin.

### 2.4. Hình thái học

#### 2.4.1. Loét cấp

##### - Đại thể:

Các ổ loét dạ dày cấp thường nhỏ, kích thước thường dưới 1 cm, hình tròn và ít khi ăn qua niêm mạc. Đây ổ loét có màu nâu xám do sự giáng hoá của máu chảy ra. Khác với loét dạ dày tá tràng mạn tính, loét cấp do stress có thể gặp ở bất cứ vị trí nào của dạ dày. Có thể chỉ xuất hiện một ổ loét đơn độc, nhưng thường là nhiều ổ khắp ở dạ dày - tá tràng. Các nếp niêm mạc xung quanh vùng ổ loét đa số là bình thường, vùng rìa và đáy ổ loét mềm mại.

##### - Vi thể:

Loét cấp tính nhất là do stress là những tổn thương diễn ra rất nhanh. Đây loét thường phủ chất hoại tử có máu hay chất nhầy hòa lẫn, tổ chức ở dưới phù nề và xung huyết. Tùy theo thời gian của loét, có khi hình thành một tổ

chức hạt mỏng mảnh (nghèo tế bào, ít huyết quản tân tạo), chưa sinh ra tổ chức xơ làm sẹo. Niêm mạc bờ ổ loét chủ yếu là phủ và xung huyết, xâm nhập viêm khi có khi không. Tế bào biểu mô phủ và tuyến có thể tăng chế tiết, nhưng không có hiện tượng quá sản hay teo dét. Không thấy hình ảnh của tổ chức sẹo và những mạch máu thành dày như trong các loét mạn tính.

#### 2.4.2. Loét mạn

\* Đại thể:

- Vị trí:

Những loét mạn tính thường gặp ở tá tràng hơn ở dạ dày, tỷ lệ khoảng 3/1. Hầu hết các loét hành tá tràng xảy ra ở đoạn đầu của tá tràng, nói chung là ở trong vài centimét của ống môn vị. Thành trước của tá tràng hay bị hơn thành sau.

Loét dạ dày thường gặp ở bờ cong nhỏ, ở chính giữa hoặc xung quanh vùng ranh giới giữa niêm mạc thân vị và hang vị, ở thành trước, thành sau hoặc dọc bờ cong lớn ít gặp hơn.

- Số lượng:

Thông thường đa số bệnh nhân chỉ có một ổ loét đơn độc, rất hiếm khi có hai ba ổ hoặc hơn. Nhưng có tới 10 - 20% số bệnh nhân loét dạ dày đồng thời với loét tá tràng.

- Kích thước:

Những tổn thương nhỏ < 0,3cm hầu hết là những trọt nồng, các tổn thương > 0,6cm thì hầu như chắc chắn là loét. Khoảng > 50% các ổ loét dạ dày tá tràng có đường kính < 2cm và 75% là < 3cm, nhưng cũng có khoảng 10% các ổ loét lành tính lớn > 4 cm. Tuy nhiên, có những loét ung thư có thể < 4 cm đường kính, cho nên về mặt kích thước khó phân biệt được giữa một loét lành tính với một ổ loét ác tính.

- Hình thái:

Kinh điển, ổ loét dạ dày tá tràng có hình tròn, bầu dục, bờ gọn, niêm mạc rìa ổ loét có thể nhô về phía lòng ổ loét, đặc biệt là ở mép trên của chu vi ổ loét. Những loét mới, niêm mạc vùng rìa thường bằng với niêm mạc xung quanh, không có riềm rõ. Bờ loét thoai thoái tạo cho ổ loét có hình nón hay hình lòng chảo, nắn còn mềm mại do tổ chức xơ chưa phát triển. Niêm mạc vùng quanh ổ loét thường hơi nề, xung huyết do viêm, chưa xuất hiện những nếp gấp qui tụ hướng về phía ổ loét. Với loét cũ tiến triển nhiều năm, niêm mạc rìa có thể hơi gồ cao một chút. Còn những loét có bờ gồ cao rõ thì ít khi là lành tính, mà đó là đặc trưng của các tổn thương ác tính. Bờ loét cũ thường thẳng đứng tạo cho ổ loét có hình chiếc cốc, nắn chắc do tổ chức xơ đã phát triển. Niêm mạc vùng

xung quanh ổ loét ít có biến đổi, thường có phù nề và xung huyết. Các nếp nhăn của niêm mạc nhận biết rõ, nhưng có xu hướng qui tụ về phía ổ loét.

Những ổ loét cũ tiến triển nhiều năm với những giai đoạn hoại tử và xơ hoá kế tiếp nhau dẫn đến loét trai. Miệng loét nhẵn hoặc méo mó không đều, nhiều góc cạnh nhăn nhúm. Niêm mạc rìa loét có thể gồ cao và bị co kéo theo hướng về tâm ổ loét. Loét thường rộng và sâu, bờ thẳng đứng, nhẵn, trắng, rắn, chắc ở những mức độ khác nhau. Niêm mạc vùng xung quanh ổ loét bao giờ cũng có tổn thương rõ: khi thì các nếp nhăn xẹp, niêm mạc mỏng, khi nhăn nhúm, các nếp gấp thô, cao cùng hướng ly tâm với ổ loét. Qua điện cắt có thể thấy những thớ xơ trắng.

Độ sâu của các ổ loét khác nhau, từ những tổn thương bề mặt chỉ ở niêm mạc và cơ niêm, cho tới những loét sâu dày nằm trong lớp cơ hoặc sát tới thanh mạc hoặc xuyên thủng thành dạ dày và đáy ổ loét được tạo thành do tuy, mỡ mạc nối hoặc do gan sát đó dính bít vào. Cũng có khi ổ loét thủng thông vào khoang phúc mạc.

Đáy ổ loét thường mềm và sạch vì pepsin tiêu huỷ tất cả các dịch rỉ. Trong đợt tái phát tiến triển của loét thì đáy bẩn, màu nâu xám do chảy máu và thoái hoá tổ chức. Với loét cũ và nhất là loét xơ trai, đáy loét gồ ghề, có khi các mạch máu bị nghẽn và lộ ra trông rất rõ (là nguồn gốc gây chảy máu có thể đe doạ đến tính mạng).

#### \* Vi thể:

Tổn thương hình thành rõ rệt ở nền loét và bờ loét với những mức độ khác nhau tùy giai đoạn tiến triển của bệnh.

- Nền loét: với các ổ loét đang hoạt động, nền loét tổn thương đi từ trong ra ngoài gồm 4 lớp như sau:

- Lớp hoại tử: là tổ chức hoại tử gồm các mảnh vụn tế bào bị thoái hoá, chất như mủ và bạch cầu đa nhân thoái hoá lẫn với những sợi tơ huyết.
- Lớp phù dạng tơ huyết: được coi là một tổn thương đặc trưng. Do tác dụng của acid HCl, nhuộm Van Gieson các sợi tạo keo sẽ bắt màu da cam rõ. Ở lớp này có xâm nhiễm viêm không đặc hiệu với bạch cầu đa nhân chiếm ưu thế.
- Lớp mô hạt: được hình thành với những tế bào xơ non, sợi tạo keo, nhiều huyết quản tân tạo và xâm nhiễm các loại tế bào viêm, trong đó chủ yếu là bạch cầu đơn nhân.
- Lớp xơ hoá: mô hạt còn lại trên một sẹo xơ chắc hơn hoặc có chứa sợi tạo keo. Đặc điểm của sẹo xơ là có hình quạt rộng và có thể phát triển tới sát thanh mạc. Các mạch máu thành bị dày lên rõ rệt với sự xâm nhiễm viêm bao quanh và đôi khi bị huyết khối. Các bó thần kinh phì đại. Cả hai thay đổi này có lẽ là thứ phát.

- **Bờ loét và vùng kế cận:** hầu như 80 - 100% số bệnh nhân loét tá tràng và 70% loét dạ dày có viêm niêm mạc mạn tính.

• Biểu mô phủ và khe ở vùng bờ loét và vùng lân cận có tổn thương thoái hoá và tái tạo mạn tính. Tế bào thoái hoá trở nên dẹt thấp, giảm chẽ tiết, tế bào tái tạo kiềm tính hơn. Sự tái tạo biểu mô có thể dẫn tới dị sản ruột, loạn sản và phát triển thành ung thư. Các tuyến có thể bị teo, số lượng và thể tích đều giảm. Tế bào viêm mạn tính xâm nhập khắp nơi ở khoảng kẽ. Ở thể hoạt động có bạch cầu đa nhân và hầu hết thấy có vi khuẩn H. Pylori .

Sau khi loét đã lành, viêm vẫn tồn tại và việc không xảy ra loét tái phát có liên quan tới sự cải thiện của viêm dạ dày. Đặc điểm này giúp phân biệt giữa loét dạ dày tá tràng với viêm trợt cấp tính hoặc loét do stress, vì cả hai trường hợp sau không thấy viêm niêm mạc vùng kế cận.

• **Cơ niêm tăng sinh và bị khuếch tán.** Nói chung cơ niêm thường dày lên, ở vùng gần bờ ổ loét thường tách ra thành những dải phát triển khuếch tán vào mô liên kết ở niêm mạc hoặc hạ niêm mạc, nhưng có khi sợi cơ teo đứt hoặc biến hẳn và được thay thế bằng tổ chức xơ tân tạo.

• **Hạ niêm mạc xơ hoá.** Các sợi tạo keo tăng sinh cùng với tế bào xơ lân tế bào viêm làm cho hạ niêm mạc dày lên.

• **Lớp cơ bị kéo lên theo hướng loét do tổ chức xơ làm sẹo.** Ở loét mới tổ chức xơ chưa phát triển nhiều và chưa có làm sẹo, nên sự co kéo lớp cơ ở đáy và quanh ổ loét chưa xảy ra. Trái lại, trong loét trai tổ chức xơ tăng sinh rất mạnh, có thể thoái hoá kính, phát triển ở mọi lớp của dạ dày, dưới nền loét và lan xa, rộng gây nên sự co kéo lớp cơ rõ rệt về phía ổ loét xơ trai.

Trong quá trình tiến triển, một loét dạ dày tá tràng mạn tính thường có những đợt hoạt động và những giai đoạn lui bệnh. Đặc điểm cơ bản của đợt hoạt động là tổn thương hoại tử trên nền tổ chức sẹo đã được sửa chữa của đợt trước do vậy có thể gây chảy máu hoặc thủng. Trong giai đoạn lui bệnh sẽ hình thành nụ thịt và có thể lấp đầy ổ loét hình thành sẹo đỏ và dần dần xơ hoá hình thành sẹo trắng. Sẹo sẽ được biểu mô phủ tái tạo che lấp hoàn toàn (loét nhỏ) hoặc một phần (loét lớn).

Nhưng dù một ổ loét đã được lấp kín hoặc được biểu mô che phủ, thì nốt xơ sẹo vẫn là bằng chứng rõ ràng của một quá trình tổn thương trước.

#### 2.4.3. Loét sẹo

Các loét dạ dày tá tràng biến chuyển tốt dẫn đến khỏi và sẹo hóa (khoảng 50%).

- **Đại thể:**

Khi hoá sẹo thì chỗ loét có thể hình tròn hay méo, nhiều góc cạnh hình

sao, màu trắng nhạt. Mặt loét sạch, nhẵn bóng không sần sùi vì không có mô hoại tử phủ như ở loét tiến triển và cũng khác hẳn mặt niêm mạc của dạ dày bình thường vì không có nếp nhăn. Xung quanh vết loét sẹo có thể gấp những rãnh hướng tâm làm cho dạ dày biến dạng ít nhiều. Tại chỗ sẹo mật độ rắn hơn chỗ lành mạnh.

- Vi thể:

Loét đã sẹo hoá cũng có một lớp biểu mô phủ bề mặt, nhưng mỏng, tế bào không bình thường mà teo đét, nhỏ thấp.

Cơ niêm, hạ niêm mạc, thiếu hẳn hay biến thành một mô xơ, và rất khó phân biệt với các lớp áo khác của dạ dày.

Tuyến không gấp hay gấp rất ít. Các tế bào viêm cũng ít. Huyết quản không hoàn toàn bình thường, vách xơ dày, lòng hẹp không còn trạng thái xung huyết.

#### 2.4.4. Loét Zollinger - Ellison

Là một loại loét đặc biệt không giống loại loét thông thường. Loét gồm nhiều ổ tiến triển cấp tính, gấp ở những vị trí khác với các loét kinh điển ngoài bờ cong nhỏ, tăng gastrin (hay gấp trong u đảo Langerhans tế bào alpha).

### 2.5. Liên hệ lâm sàng

- Triệu chứng:

Hầu hết các loét dạ dày tá tràng gây cắn rút vùng thượng vị, nóng rát hoặc đau. Đau có xu hướng tăng vào ban đêm. Kinh điển thì đau thường giảm nhờ các chất kiềm hoặc thức ăn. Đôi khi với những loét sâu, đau thường xuyên ra sau lưng, lan lên trên bên trái hoặc lan lên ngực. Buồn nôn, nôn, ợ và sút cân là những biểu hiện phụ thêm.

- Chẩn đoán:

Các phương pháp chẩn đoán bằng hình ảnh như X quang, nội soi dạ dày có thể phát hiện bệnh chính xác tới trên 98% các loét dạ dày tá tràng.

- Điều trị:

Loét dạ dày tá tràng chủ yếu điều trị nội khoa bằng các thuốc trung hòa acid dịch vị, hạn chế sự tiết acid, các thuốc băng, và bảo vệ niêm mạc, kết hợp dùng kháng sinh khi có H. Pylori dương tính.

Điều trị phẫu thuật chỉ đặt ra cho loét trai, loét khổng lồ, loét có biến chứng.

- Biến chứng:

- Chảy máu: khá phổ biến. Thường là chảy máu nhỏ, lâu ngày bệnh nhân dễ bị thiếu máu. Chảy máu do nôn ra máu cũng thường gặp. Chảy máu có thể

gặp ở cả hai giai đoạn kế tiếp của bệnh: đợt hoại tử và giai đoạn xơ hoá của loét mới cũng như loét cũ.

Chảy máu do rách một động mạch: về nguyên tắc thường xảy ra trong một đợt tiến triển gây hoại tử mô; chảy máu có thể kết hợp với thủng. Trường hợp vỡ động mạch lớn có thể gây chảy máu sét đánh đe doạ tính mạng bệnh nhân. Tai biến này ít gặp vì tổn thương xơ và huyết quản bị viêm ít nhiều cũng làm viêm tắc mạch, hoặc vỡ mạch nhưng không gây chảy máu lớn vì đã có sự hình thành huyết khối.

Chảy máu do thoát mạch: thường kết hợp với rối loạn tuần hoàn, do tăng phản ứng giãn mạch ở những lưỡi vi mạch bất thường nằm ở đáy loét hay rìa loét, trên một dạ dày viêm, xung huyết.

Nhiều điểm chảy máu nhỏ sẽ dẫn đến hiện tượng rỉ máu vào đáy ổ loét và lòng dạ dày. Máu có thể trộn lẫn với chất hoại tử hay chất nhầy quanh loét. Chảy nhiều có thể gây nôn ra máu.

- Thủng: thông thường xảy ra lâu sau tiến triển của bệnh, nhưng cũng có khi gặp ở người trẻ trên loét mới với tính chất thủng cấp. Vết loét trên miệng nối cũng dễ gây thủng. Nguyên nhân cơ bản là hoại tử mô, nhất là trong các đợt tiến triển cấp. Lỗ thủng ở dạ dày thường rộng hơn, có riềng loét bao quanh. Lỗ thủng ở phúc mạc hình tròn bờ rõ hay không rõ. Đường thủng giữa hai lỗ hẹp tương ứng với lớp cơ. Thủng gây viêm phúc mạc. Ở những loét trai, do hiện tượng dính, lỗ thủng dạ dày có thể đào sâu vào các cơ quan kế cận như gan, tuy và không gây viêm phúc mạc. Cũng có khi lỗ thủng được mạc nối lấp kín hoặc thủng nhưng chỉ gây nên viêm phúc mạc khu trú do có những màng ngăn dính.

- Chít hẹp: do sự xơ hoá dưới và quanh ổ loét. Nếu loét lớn ở các mặt của dạ dày, niêm mạc xung quanh sẽ bị co kéo theo hướng xuyên tâm vào ổ loét và cuối cùng có thể làm dạ dày chít hẹp kiểu dạ dày hai túi hay dạ dày đồng hồ cát. Những loét xơ trai ở môn vị hay ở hành tá tràng sát môn vị rất dễ dẫn đến hẹp môn vị, trong khi dạ dày giãn rộng hơn bình thường. Sự có thắt dạ dày cũng kết hợp thêm vào cơ chế chít hẹp dạ dày.

- Ung thư hoá: loét tá tràng không có ung thư hoá. Loét dạ dày bất kể kích thước vị trí, thời gian đều phải cảnh giác. Tuy nhiên các loét lớn, loét trai và loét bờ cong nhỏ nhất là ở đoạn ngang đáng ngại hơn cả. Những trường hợp này cần nội soi dạ dày và lấy sinh thiết nhiều mảnh ở vùng loét và lân cận vùng loét làm xét nghiệm vi thể để phát hiện tổn thương ác tính hoá.

### 3. U DẠ DÀY

Ở dạ dày các u phát triển từ thành phần biểu mô của niêm mạc chiếm ưu thế hơn so với các u trung mô và của tổ chức đệm. Chúng được chia làm hai loại chính: polyp và ung thư biểu mô.

### **3.1. Polyp**

Thuật ngữ "polyp" được dùng để chỉ một cục hay một khối nhô cao trên niêm mạc dạ dày. Đôi khi một u mờ hay một u cơ trơn phát triển trong thành dạ dày có thể lồi ra niêm mạc gây nên một tổn thương dạng polyp. Tuy nhiên việc sử dụng thuật ngữ "polyp" ở ống tiêu hoá nói chung chỉ hạn chế cho những khối phát triển ở niêm mạc.

Polyp dạ dày không phải là phổi biến, nó chiếm khoảng 5 - 10% các u của dạ dày. Mặc dù các polip thường được phát hiện ra một cách tình cờ, song rối loạn tiêu hoá hoặc thiếu máu có thể gợi ý cho việc khám xét phát hiện tổn thương ở đường tiêu hoá.

Polyp dạ dày được chia làm hai loại: polyp tăng sản và polyp u tuyến.

#### **3.1.1. Polyp tăng sản**

Đây là loại hay gặp nhất, chiếm trên 90% các trường hợp polyp ở dạ dày và thường thấy nhất trong viêm dạ dày mạn tính; polyp tăng sản được coi là loại không có tiềm năng ác tính.

Kích thước của polyp tăng sản thường nhỏ dưới 1.5cm và không có cuống. Tuy nhiên một vài polyp có kích thước lớn trên 2 cm hoặc có thể tới 4cm và có cuống rõ rệt.

Về số lượng có thể có một hoặc nhiều polyp, có khi tới vài chục (gấp khoảng 20 - 25% các trường hợp).

Trên mô bệnh học, các polyp tăng sản thường biểu hiện sự pha trộn của tổ chức tuyến quá sản kiểu tuyến môn vị với mô liên kết tăng sinh, phù nề và có chứa tế bào viêm. Niêm mạc vùng xung quanh viêm mạn tính, đôi khi có thể teo.

#### **3.1.2. Polyp u tuyến**

Đây là một u thực sự chiếm 5 - 10% các tổn thương dạng polyp ở dạ dày. Tỷ lệ bệnh tăng theo tuổi, đặc biệt hay gặp ở tuổi 70 trở lên. Tỷ lệ nam trên nữ là 2/1. Polyp thường có chứa đựng biểu mô loạn sản và phát triển nhanh. Vì vậy được coi là loại có tiềm năng ác tính.

Kích thước của polyp u tuyến thường trên 2 cm và lớn dần theo thời gian có thể tới 3 - 4cm hoặc hơn. Polyp có cuống hoặc không có cuống, nhưng phần lớn có chân để rõ.

Vị trí hay gặp nhất là vùng hang vị và phần lớn chỉ có một polyp (2/3 số trường hợp). Mặt polyp xung huyết và có những nhú nhỏ.

Trên mô bệnh học, các tuyến tăng sinh và có cấu trúc hình ống, hình nhú hoặc ống nhú. Tế bào biểu mô tuyến tăng sinh có thể nhiều hàng lớp. Sự sắp xếp của tế bào có thể mất cực tính, tỷ lệ nhân trên nguyên sinh chất tăng, xuất

hiện nhân chia không điển hình, tổn thương biểu hiện của một loạn sản. Mô liên kết tăng sinh và xâm nhập viêm.

Polyp u tuyến thường phát triển trên nền niêm mạc dạ dày viêm mạn tính với di sản ruột chiếm ưu thế. Vào thời điểm bệnh được chẩn đoán có tới 40% các u tuyến dạ dày có chứa một ổ ung thư biểu mô và nguy cơ ung thư của niêm mạc dạ dày sát với u có thể tới 30%.

### 3.1.3. Chẩn đoán và điều trị

- Chẩn đoán: chủ yếu bằng nội soi dạ dày và sinh thiết.
- Điều trị: cắt bỏ polyp qua nội soi thường được áp dụng.

## 3.2. Ung thư biểu mô dạ dày

Trong các loại u ác tính ở dạ dày thì ung thư biểu mô là quan trọng nhất và cũng là phổ biến nhất, chiếm tỷ lệ 90 - 95%. Sau đó đến u lympho-4%, carcinoid - 3%, còn các loại u khác rất ít gặp.

### 3.2.1. Dịch tễ học

Theo nhiều thống kê, ung thư dạ dày bình quân chiếm khoảng 10% các loại ung thư nói chung và 60 - 70% ung thư đường tiêu hoá. Trong những thập kỷ gần đây ung thư dạ dày có xu hướng giảm đều đặn cả về tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong, song nó vẫn là bệnh phổ biến trên thế giới và vẫn là một trong những loại ung thư gây tử vong hàng đầu.

Tỷ lệ bệnh giữa các nước có sự khác nhau nhiều. Bệnh đặc biệt cao ở Nhật Bản, Chile, Costa Rica, Colombia, Trung Quốc, Phần Lan, Scotland. Một số nước khác như Mỹ, Canada, Hy Lạp, Nam Tư có tỷ lệ bệnh thấp. Ví dụ tỷ lệ bệnh trên 100.000 dân ở Nhật Bản là 46,6 trong khi đó ở Canada 12,1. Còn ở Mỹ là 7,2 thấp hơn gần 7 lần so với Nhật Bản.

Ở Việt Nam, cho tới nay chưa có điều tra dịch tễ học về ung thư dạ dày trong phạm vi cả nước. Nhưng qua một số thống kê cũng cho thấy ung thư dạ dày là một trong những loại ung thư có tỷ lệ bệnh cao. Tại Trung tâm Y tế Bạch Mai, trong 18 năm (1958 - 1975) qua khám nghiệm tử thi, ung thư dạ dày chiếm tỷ lệ 12,2% giữa các loại u ác tính. Theo tài liệu của bệnh viện K (1993) ung thư dạ dày ở khu vực Hà Nội chiếm 17% các loại ung thư, các tỉnh miền trung 14% và Thành phố Hồ Chí Minh có tỷ lệ bệnh thấp hơn nhiều: 2,2%. Riêng về phẫu thuật tại Bệnh viện Việt Đức trong 23 năm (1970-1992) đã điều trị ngoại khoa cho 1908 người bệnh, trung bình mỗi năm gần 100 trường hợp.

Về tuổi, ung thư dạ dày là bệnh cá biệt của tuổi thiếu niên, hiếm gặp ở tuổi thanh niên, bệnh thường được phát hiện ở tuổi trên 50. Tuy nhiên Guttmann cũng đã mổ cho nhiều bệnh nhân ở lứa tuổi 20. Ở nước ta, tại Bệnh viện Việt Đức mỗi năm vẫn mổ cho 4 - 5 trường hợp bệnh nhân dưới 25 tuổi, trong đó có cả bệnh nhân 14 tuổi.

Về giới, bệnh gặp ở nam nhiều hơn ở nữ từ 1,5 đến 2 lần. Nếu tính tỷ lệ bệnh trên 100.000 dân, tại Trung Quốc nam là 51,7; nữ là 21,3; Chile nam là 11,8; nữ: 6,0; bệnh viện K Hà Nội nam 21,1%; nữ 9,1%. Ở bệnh viện Việt Đức từ 1970 đến 1992 đã mổ ung thư dạ dày cho 1256 bệnh nhân nam và 652 bệnh nhân nữ, tỷ lệ nam/nữ là 2/1.

### 3.2.2. Bệnh nguyên bệnh sinh

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới quá trình hình thành ung thư dạ dày, dưới đây là một số yếu tố chính:

#### - Yếu tố môi trường, chế độ ăn

Các yếu tố ảnh hưởng về mặt môi trường được coi là quan trọng hàng đầu. Khi các chủng tộc di cư từ những vùng có nguy cơ cao tới những vùng nguy cơ thấp (hoặc ngược lại) tỷ lệ phát sinh bệnh có xu hướng phù hợp với địa phương mới. Chế độ ăn là thủ phạm chủ yếu và sự trung thành với một số thói quen nấu nướng nào đó có phối hợp với nguy cơ bị ung thư dạ dày. Sự có mặt của các chất gây ung thư như các hoá chất nitrite để bảo quản, hay sự ô nhiễm nguồn nước bởi các chất nitrat và thiếu rau quả tươi sê làm tăng nguy cơ ung thư. Các chất nitrat sẽ chuyển hoá thành nitrit và là những chất có khả năng gây ung thư. Rau xanh và các loại hoa quả tươi như cam, quýt... có chứa các chất chống ôxy hoá có vai trò ngược lại với ung thư dạ dày.

Những người nghiện thuốc lá nặng, tần số dễ mắc ung thư dạ dày cao hơn 2 đến 6 lần người không hút. Khói thuốc lá có ảnh hưởng tới vị trí ung thư, hay gặp ở tâm vị.

#### - Các yếu tố vật chủ:

Các yếu tố vật chủ là vấn đề lớn thứ hai.

- Viêm dạ dày mạn tính: những bệnh nhân viêm vùng hang vị mạn tính teo có nguy cơ ung thư tăng gấp 18 lần. Viêm dạ dày mạn teo vùng thân vị và thiếu máu ác tính rõ rệt cũng làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày gấp 3 lần. Niêm mạc dạ dày viêm mạn tính teo cũng có những biến đổi dị sản ruột, loạn sản. Những biến đổi này được coi là trạng thái tiền ung thư. Theo dõi các trường hợp dị sản ruột một thời gian dài 8 đến 25 năm thấy có khoảng 10% tiến triển thành ung thư. Đặc biệt loạn sản có nguy cơ ung thư rất cao. Những loạn sản nặng hầm như đều phát triển thành ung thư sau thời gian từ 1 đến 2 năm.

- Loét dạ dày: những loét mạn tính kéo dài lâu năm nhất là ở bờ cong nhỏ và loét xơ trai có khả năng ác tính hoá cao, trung bình khoảng 7 đến 10%

- Sau cắt đoạn dạ dày: phần còn lại có nguy cơ ung thư cao, tỷ lệ ung thư mổ cùt dao động từ 1% đến 16%. Tỷ lệ bệnh tăng theo thời gian sống sau mổ của bệnh nhân. Người ta cho rằng trào ngược dịch ruột là yếu tố quan trọng

nhất vì sự tác động liên tục của dịch trào ngược sẽ gây nên những biến đổi ở niêm mạc dạ dày như viêm teo, dị sản ruột, loạn sản. Sau cắt đoạn dạ dày còn gây nên giảm toan, vi khuẩn tại chỗ phát triển tạo điều kiện thuận lợi để nitrit có trong thức ăn chuyển thành nitrosamin.

- Polyp u tuyến: khả năng trở thành ung thư của polyp u tuyến rất cao, trung bình tới 30% và đây là con đường phổ biến dẫn tới ung thư xâm nhập.

- Vai trò của H. Pylori: căn cứ vào số liệu nghiên cứu dịch tễ học đã được công bố trong những năm gần đây, Tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 1994 đã xếp H. Pylori vào nhóm I những tác nhân gây ung thư dạ dày ở người. Tỷ lệ nhiễm H. Pylori tương ứng một cách chặt chẽ với ung thư dạ dày và việc giải quyết vấn đề nhiễm H. Pylori sẽ dẫn tới việc giảm tỷ lệ ung thư dạ dày. Tuy nhiên hiện nay vẫn còn những vấn đề chưa được giải đáp rõ ràng về mối liên quan thực sự giữa H. Pylori và ung thư dạ dày.

#### - *Yếu tố di truyền:*

Người ta nhận thấy có một số chủng tộc có tỷ lệ ung thư dạ dày cao. Người có nhóm máu A cũng có nguy cơ bị bệnh cao hơn so với các nhóm máu khác. Đặc biệt người có họ hàng gần với người bị ung thư dạ dày khả năng bị bệnh của họ cao hơn so với người khác. Tuy nhiên cũng chỉ có 4% số bệnh nhân ung thư dạ dày có tiền sử gia đình mắc bệnh này. Các cơ chế phân tử cơ bản về mặt di truyền và môi trường trong việc thúc đẩy ung thư phát triển còn chưa được xác định rõ ràng.

#### 3.2.3. *Hình thái học*

Mọi vị trí của dạ dày đều có thể phát triển ung thư, nhưng hay gặp nhất là vùng hang - môn vị, thứ hai là bờ cong nhỏ (phần đứng) sau đó là tâm vị và ít gặp hơn ở bờ cong lớn, đáy dạ dày và mặt trước, mặt sau. Theo tài liệu thống kê của nhiều tác giả cho thấy ung thư vùng hang - môn vị chiếm 50-60%, bờ cong nhỏ 20-30%, tâm vị 10-20%, bờ cong lớn 2-5%, thể xâm nhập lan toả toàn dạ dày 4-10%.

Trong số 1908 trường hợp ung thư dạ dày đã được mổ tại bệnh viện Việt Đức, ung thư vùng hang môn vị chiếm 62%, bờ cong nhỏ 25%, tâm vị 7.5%, bờ cong lớn 0,5%, không xác định rõ 2%.

Về số lượng, ung thư thường chỉ có một ổ, tuy nhiên cũng có trường hợp nhiều ổ. Trường hợp này, các ổ ung thư đứng tách biệt không phụ thuộc vào nhau, có kích thước to nhỏ khác nhau. Loại nhiều ổ chiếm 1 - 8% và về đại thể u có dạng polyp, vì vậy người ta cho rằng bệnh đa polyp dạ dày là cơ sở sinh ra thể ung thư nhiều ổ.

### 3.2.3.1. Đại thể

#### a) *Ung thư dạ dày sớm:*

Những u có kích thước  $\leq 3\text{cm}$ , sự xâm lấn được giới hạn chủ yếu ở niêm mạc hoặc dưới niêm mạc nhưng chưa xâm nhập vào lớp cơ được coi là ung thư dạ dày giai đoạn sớm. Nói chung ung thư sớm chưa có di căn nhưng cũng có ít trường hợp đã di căn.

Năm 1962, hiệp hội nội soi tiêu hoá Nhật Bản dựa trên cơ sở kinh nghiệm soi dạ dày ống mềm và nghiên cứu mảnh dạ dày cắt bỏ qua phẫu thuật đã phân loại ung thư dạ dày sớm thành ba typ. Ngày nay phân loại này đã được quốc tế công nhận và nhiều nước đã áp dụng.

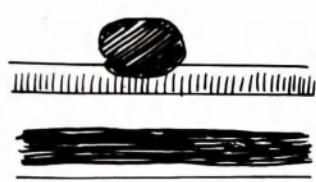
- Typ I - typ lồi: u phát triển nổi lồi trên bề mặt niêm mạc dạ dày có dạng polyp dạng cục hay nhú nhung mao (Villous) - Typ I gặp khoảng 20%

-- Typ II - typ phẳng, được chia làm 3 nhóm nhỏ:

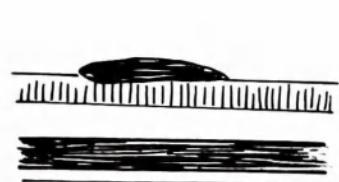
- IIa - phẳng gồ: tổ chức u phát triển ở niêm mạc tạo thành mảng nhỏ hơi gồ lên, gianh giới rõ và chỉ cao hơn một chút so với niêm mạc xung quanh.

- IIb - phẳng dẹt: tổ chức u phát triển ở niêm mạc tạo thành mảng nhỏ hơi chắc và tương đối phẳng so với niêm mạc bình thường xung quanh. Loại này khó phát hiện trên nội soi, trừ một vài thay đổi về màu sắc. Tổn thương thường được phát hiện khi quan sát cẩn thận mảnh dạ dày sau phẫu thuật.

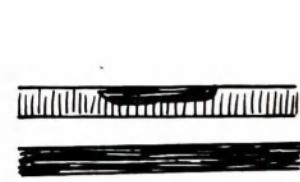
- IIc - phẳng lõm: vùng u hơi lõm xuống thấp hơn so với niêm mạc xung quanh. Lõm có thể do tổ chức u bị hoại tử loét, bề mặt được phủ bởi lớp dịch phù tơ huyết mỏng. Typ IIc gặp nhiều nhất 30 - 50%. Craanen M.E (1991) gặp 38,7%; Sakita T (1991) gặp 45%.



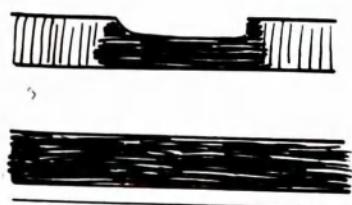
Typ I. Lồi



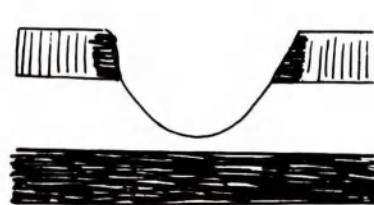
Typ IIa. Phẳng gồ



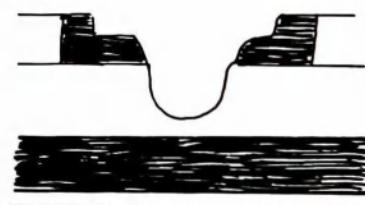
Typ IIb. Phẳng dẹt



Typ IIc. Phẳng lõm



Typ III. Loét



Typ IIc+III

Typ III - typ loét: tổn thương loét có độ sâu tương đối rõ, loại này gặp khoảng 20 - 40%. Typ III thường có kết hợp với các phân nhóm của typ II.

Một đặc điểm của ung thư dạ dày sớm về đại thể là tương đối mềm, nên khó sờ nắn thấy và quan sát được khi bệnh phẩm còn tươi. Nhưng sau khi cố định bằng dung dịch cố định formol tổn thương hiện lên khá rõ rệt và nhận biết dễ dàng hơn.

b) *Ung thư dạ dày giai đoạn muộn:*

Khối u thường có kích thước lớn, phát triển xâm nhập vào lớp cơ thành dạ dày, có thể tới thanh mạc và xâm lấn vào các tạng lân cận và cho di căn. Ở giai đoạn muộn phân loại đại thể đôi khi khó khăn vì cả ba quá trình tổn thương sùi, loét, xâm nhập thường xen kẽ nhau. Tuỳ theo tổn thương nào chiếm ưu thế người ta chia thành các loại dưới đây:

- Ung thư thể sùi:

Tổn thương u có giới hạn rõ, phát triển chủ yếu lồi vào trong lồng dạ dày. U phát triển có dạng như một polip có cuống hoặc từ một polyp sẵn có thoái hoá thành ung thư. Bề mặt u có những nhú nhỏ, giàu huyết quản và có thể có những chấm loét nhỏ nên rất dễ chảy máu. Trường hợp khối u tương đối lớn có chân đế rộng thường tạo thành khối tròn hay hình nấm. Đặc biệt khi u to có thể chiếm một phần khá lớn bề mặt dạ dày với những khối sùi nhiều thuỷ kiểu súp lơ, bờ không đều có các khe rãnh và chỗ lồi chỗ lõm do quá trình hoại tử và chảy máu xen kẽ tạo ra, mùi hôi thối.

- Ung thư thể loét:

Thể loét hay gặp nhất chiếm trên 50% các trường hợp, gồm các dạng sau:

- Ung thư loét hoá: u thường lớn, hình đĩa đường kính có thể tới 8 đến 10cm. Loét ở trung tâm do tổ chức u kém được nuôi dưỡng bị hoại tử tạo nên. Bờ ổ loét là tổ chức ung thư nổi gồ cao, chắc. Đầu loét mô ung thư xâm nhập vào thành dạ dày, có thể tới thanh mạc, mật độ chắc. Tổn thương loét thường rộng hay có chảy máu và bội nhiễm viêm nên mùi hôi thối.

- Loét ung thư hoá: ung thư phát triển trên cơ sở một loét dạ dày mạn tính nhất là ở những loét lớn, loét xơ trai, do đó ngoài tổn thương u còn có những đặc điểm của loét mạn tính. Bờ loét gồ ghề, sần sùi có những cục nhỏ mật độ chắc, màu trắng xám. Mô ung thư chiếm một phần hay bao quanh toàn bộ ổ loét.

- Ung thư thể xâm nhập:

Khối u phát triển có đặc tính xâm nhập và lan rộng vào **thành dạ dày** sớm ngay từ giai đoạn đầu. U gồm hai thể sau:

- Ung thư loét xâm nhập: khối u đồng thời **vừa** có **loét vừa** có **xâm nhập**. Loét không có giới hạn, bờ loét lấn với niêm mạc bên cạnh, đáy loét xâm lấn thành dạ dày làm cho cả một vùng rộng trở nên rắn chắc, mất khả năng nhu động. Loại này tiến lượng xấu, thường cho di căn sớm.

- Ung thư xơ dét (linité plastique):

Khi mới phát triển và ở thể đơn thuần có thể chẩn đoán nhầm. Người ta có cảm tưởng là mọi lớp của vách dạ dày vẫn nguyên vẹn, chỉ dày lên như xâm nhập dạng viêm kèm xơ hoá.

Khi ung thư phát triển, vách dạ dày dày lên như bìa có khi tới 2 - 3cm, chắc như mó cau, làm cho một phần lớn hay toàn bộ dạ dày co lại, có thể thu nhỏ hình chiếc chai hay hình bít tất ngắn. Niêm mạc có những nếp nhăn thẳng song song và những vết sước hay những loét nhỏ. Có thể có những vùng sùi dạng polip. Hình thái xâm nhập ít khi chỉ khu trú ở một đoạn ngắn của dạ dày. Qua mặt cắt còn phân biệt được các lớp, nhưng dày, xơ hoá, màu trắng đặc biệt. Xâm nhập thanh mạc biểu hiện bằng các hạt nhỏ và có thể gây dính nhiều vào các cơ quan kế cận.

Ở vùng tâm vị, thể ung thư sùi có thể phát triển lên trên vào thực quản. Ở hang vị thường gặp thể xâm nhập hay thể loét và tổ chức u hình như bị chặn lại ở lỗ môn vị nơi niêm mạc tá tràng bắt đầu. Ở bờ cong nhỏ hay gấp thể loét, còn ở hai mặt và nhất là bờ cong lớn hay gấp thể sùi.

### 3.2.3.2. Vi thể

Xác định ung thư dạ dày về vi thể không khó khăn, nhưng phân loại mô học ung thư rất phức tạp vì chúng rất khác nhau và đa dạng. Có hai phân loại mô học được sử dụng rộng rãi hơn cả là phân loại của Lauren (1965) và phân loại của Tổ chức y tế thế giới (WHO) (1977). Phân loại của Lauren gồm hai typ chính là typ ruột và typ lan toả. Còn phân loại của WHO gồm 5 typ:

Ung thư biểu mô tuyến.

Ung thư biểu mô không biệt hoá.

Ung thư biểu mô tuyến vẩy.

Ung thư biểu mô tế bào vẩy.

Ung thư biểu mô không xếp loại.

#### a) *Ung thư biểu mô tuyến:*

Ung thư biểu mô tuyến tương ứng với typ ruột trong phân loại của Lauren. Mô ung thư có cấu trúc tuyến và có lòng rộng hoặc hẹp với số lượng bất kỳ, gồm ba typ nhỏ.

- Ung thư biểu mô tuyến nhú: tế bào u sắp xếp thành hình tuyến có các nhú chiia nhánh có trực liên kết phát triển vào trong lòng tuyến. Tế bào u hình trụ hay vuông tương đối đều nhau, chúng cũng có thể có biểu hiện đa hình thái tế bào và nhân. Ngoài cấu trúc nhú chiếm ưu thế còn có thể gấp hình tuyến ống.

- Ung thư biểu mô tuyến ống: tế bào u sắp xếp tạo thành hình tuyến ống

là chính. Khi cắt ngang tuyến có kích thước khác nhau, lòng tuyến có thể giãn rộng thành nang. Tế bào u hình trụ hoặc hình vuông, khi tuyến giãn rộng chứa chất nhầy, tế bào trở nên thấp dẹt. Quanh các tuyến ung thư, thường có mô liên kết bao bọc.

- Ung thư biểu mô tuyến nhầy: mô ung thư có một lượng lớn chất nhầy. Chất này chứa đầy trong lòng tuyến làm cho lòng tuyến giãn rộng và tràn cả vào mô đệm. Có trường hợp không có hình tuyến rõ rệt, tế bào u tập chung thành đám hay thành giải hình vòng cung, tất cả như bơi trong bể chất nhầy. Trong trường hợp này thường có một số lượng tế bào hình nhân nhất định.

- Ung thư tế bào nhẵn: tế bào ung thư có thể tụ tập thành đám, nhưng thường là tách rời nhau và phân tán trong bể chất nhầy do tế bào chế ra. Tế bào u căng tròn, chất nhầy đầy nhân lệch về một phía, trông giống như chiếc nhẫn.

Trong phân loại của Lauren, ung thư tế bào nhẵn xếp vào nhóm lan toả. Còn phân loại của WHO xếp vào nhóm ung thư biểu mô tuyến vì dựa trên các nghiên cứu về mô hoá học, mô men học và tạo mô học (histogenese) nhận thấy ung thư tế bào nhẵn có nhiều đặc điểm giống với ung thư biểu mô tuyến.

b) *Ung thư biểu mô không biệt hoá:*

Loại này về cấu trúc, tế bào ung thư không sắp xếp tạo thành hình tuyến, chúng tập chung thành đám lớn hoặc thành ổ, thành bè hay phân tán rải rác trong mô đệm có tổ chức liên kết xơ rất phát triển. Các tế bào u có thể gợi lại tế bào biểu mô dạ dày hoặc khác biệt hoàn toàn. Một số trường hợp, tế bào u tròn nhỏ tương đối đồng đều tương tự tế bào lympho. Một số khác tế bào u rất đa hình thái, nhân to nhỏ đa dạng, nhiều nhân quái và nhân chia không điển hình.

Ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô không biệt hoá là hai loại hay gặp nhất, trong đó ung thư biểu mô tuyến thường có tỷ lệ cao hơn. Trên hình ảnh mô bệnh học khi mô ung thư chiếm ưu thế, mô đệm nghèo nàn và thưa thớt ta có ung thư dạng não. Ngược lại khi mô đệm nhiều, đặc biệt là tổ chức liên kết xơ rất phát triển, mô ung thư ít và phân tán, gọi là ung thư thể xơ hoá. Thể xơ hoá hay gặp trong ung thư dạ dày xơ đét.

c) *Ung thư biểu mô tuyến vảy:*

Là thể u hiếm, cấu trúc gồm mô tuyến và mô tế bào vảy. Tuyến do các tế bào hình trụ hoặc vuông sắp xếp tạo thành. Mô tế bào vảy quây quanh các tuyến gồm nhiều hàng lớp.

d) *Ung thư biểu mô tế bào vảy:*

Loại ung thư rất ít gặp ở dạ dày, tế bào u tập trung thành đám, giống biểu mô lát của biểu bì. U hay gặp ở tâm vị khu vực gần thực quản, nhưng cũng có

thể thấy ở hang vị, môn vị. Người ta cho rằng u thường phát triển trên cơ sở ổ biểu mô vảy lạc chõ hay từ những ổ dị sản tế bào vảy ở dạ dày hoặc từ thực quản lan vào dạ dày .

e) *Ung thư không xếp loại:*

Tế bào u và cấu trúc u không giống với các dạng đã mô tả, do đó không thể xếp chúng vào một trong những thể ở trên được .

g) *Tổn thương niêm mạc dạ dày ngoài vùng ung thư:*

Niêm mạc ngoài vùng ung thư có tổn thương viêm thông thường hay gấp hơn cả là viêm mạn tính teo và thường ở thể hoạt động. Các tuyến có thể bị giãn, phì đại hoặc biến đổi dị sản ruột, loạn sản. Dị sản ruột có thể thấy ở 70 - 80% trong dạ dày ung thư. Loạn sản cũng có một tỷ lệ tương tự.

Trên cơ sở các nghiên cứu người ta nhận thấy rằng ung thư dạ dày không bao giờ phát sinh trên một niêm mạc dạ dày hoàn toàn bình thường. Viêm dạ dày mạn tính teo tuyến thường kết hợp với dị sản ruột, loạn sản làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày.

#### 3.2.4. *Tiến triển*

3.2.4.1. Ung thư dạ dày có thể phát triển theo nhiều giai đoạn. Có ba cách phân loại chủ yếu sau:

a) *Phân loại của Gutmann và Ivan Bertrand:*

Giai đoạn 0: ung thư tại chõ

Giai đoạn I: ung thư xâm lấn nông, chỉ ở niêm mạc

Giai đoạn II: ung thư xâm lấn hạ niêm mạc

Giai đoạn III: ung thư xâm lấn lớp cơ và thanh mạc

Giai đoạn IV: ung thư di căn hạch

b) Phân loại của Duke, đề nghị cho ung thư đại tràng cũng được áp dụng cho ung thư dạ dày .

Giai đoạn I: ung thư ở nông trên niêm mạc

Giai đoạn II: ung thư đã xâm nhập vào các lớp vách

Giai đoạn III: ung thư đã di căn hạch

c) *Phân loại theo hệ thống T.N.M:*

\* T: khối u.

Tis: ung thư tại chõ.

T1: ung thư phát triển ở niêm mạc và xâm nhập vào hạ niêm mạc.

T2: ung thư xâm nhập vào lớp cơ và lan rộng chiếm một phần dạ dày (dưới 1/2).

T3: ung thư xâm nhập vào lớp cơ và lan rộng trên 1/2 dạ dày nhưng chưa xâm lấn vào các tạng lân cận.

T4: ung thư chiếm 1/2 dạ dày và xâm lấn vào các tạng lân cận.

\* N: Hạch bạch huyết.

N0: chưa có di căn vào hạch bạch huyết quanh dạ dày.

N1: chỉ có di căn vào hạch bạch huyết quanh dạ dày.

N2: di căn vào hạch bạch huyết dọc động mạch phía trái dạ dày, động mạch gan chung, động mạch lách và vào hạch ở dọc dây chằng gan - tá tràng và vào các hạch bạch huyết mà khi phẫu thuật còn có khả năng lấy được.

N3: di căn vào hạch ở dọc động mạch chủ, động mạch mạc treo, động mạch chậu và vào các hạch mà khi phẫu thuật không có khả năng lấy được.

\* M: Di căn xa

M0: chưa có di căn xa

M1: có di căn xa

3.2.4.2. Như nhiều loại ung thư khác ung thư dạ dày cũng tiến triển theo ba giai đoạn

a) *Lan tại chỗ*: ở giai đoạn sớm mô ung thư chỉ khu trú ở niêm mạc và hạ niêm mạc. Ở giai đoạn muộn xâm nhập vào lớp cơ có thể tới thanh mạc của vách dạ dày.

b) *Lan tại khu*: lan theo đường kế cận. Đây là một kiểu tiến triển đặc biệt, ung thư xâm lấn vào mạc nối, có thể lan đến cuống gan, vách đại tràng và một số ít trường hợp lan vào cuống lách hoặc lan ra mặt sau vào vùng tụy làm cho phẫu thuật cắt bỏ ung thư không thể thực hiện được.

c) *Lan toàn thân*: là di căn theo đường máu và đường bạch huyết. Hạch khu vực rất dễ bị xâm lấn. Những trường hợp được can thiệp phẫu thuật, 58-80% đã có di căn vào hạch quanh dạ dày. Còn trên tử thi, ở những bệnh nhân giai đoạn muộn không phẫu thuật được, gần như 100%. Ung thư dạ dày cũng thường cho di căn vào các hạch ở xa, hay gấp hơn cả là hạch thượng đòn, hạch cổ, hạch dọc động mạch chủ, hạch trung thất.

Ngoài hạch, ung thư dạ dày còn có thể di căn vào tất cả các cơ quan, trong đó hay gấp nhất là gan và giảm dần theo thứ tự phổi, màng phổi, thượng thận, xương, tuyến giáp và da.

Một vị trí đáng chú ý trong các di căn nội tạng là vào một hoặc cả hai bên buồng trứng dù là không phổ biến, được coi như một u đặc biệt - u Krukenberge (Do Krukenberge mô tả lần đầu vào năm 1896). U có vỏ bọc, mặt trơn nhẵn, mật độ hơi chắc, diện cắt có nhiều màu sắc, có những ổ chảy máu, hoại tử, thoái hoá nhầy. Mô u gồm những tế bào loại chế nhầy, nhiều khi hình nhân, đôi khi có cấu trúc tuyến biệt hoá hoặc giống ung thư biểu mô dạng ruột của buồng trứng.

### *3.2.5. Liên hệ lâm sàng*

#### *- Triệu chứng:*

Ung thư biểu mô dạ dày là một bệnh thầm lặng, nói chung thường diễn biến không có triệu chứng cho tới khi đã muộn

Các triệu chứng gồm có: sút cân, đau bụng, chán ăn, nôn, các thói quen về ăn uống thay đổi. Ít gặp hơn là các triệu chứng rối loạn nuốt, thiếu máu và xuất huyết. Khi khối u lớn, nhất là ở môn vị hay tiền môn vị sẽ gây chít hẹp. Cuối cùng bệnh nhân tử vong thường do suy mòn gây nên.

#### *- Chẩn đoán:*

Có nhiều phương pháp để chẩn đoán và việc phát hiện sớm ung thư dạ dày là vô cùng quan trọng.

- Phương pháp nội soi: ngày nay nhờ sự ra đời và cải tiến không ngừng các máy nội soi dạ dày ống mềm đã giúp cho chẩn đoán ung thư dạ dày ngày càng chính xác hơn và đã phát hiện được ung thư ở giai đoạn sớm.

Ở Nhật Bản, nơi nội soi cho toàn bộ nhân dân qua các chương trình chiếu lên màn hình tại chỗ đã chẩn đoán được ung thư dạ dày sớm chiếm khoảng 35% các trường hợp ung thư dạ dày mới được phát hiện. Ở Châu Âu và Mỹ nơi mà nội soi rất phổ biến nhưng ung thư dạ dày sớm mới phát hiện được 10 - 15% trong các trường hợp ung thư dạ dày.

Ở nước ta, hiện nay nhiều bệnh viện đã có máy nội soi, việc chẩn đoán ung thư dạ dày có nhiều tiến bộ, nhưng ung thư dạ dày còn ít được phát hiện sớm.

- Phương pháp tế bào học: tế bào học chải qua máy nội soi và tế bào học áp mảnh sinh thiết được áp dụng phổ biến hơn cả. Các phương pháp này đơn giản, rẻ tiền và cho kết quả nhanh, độ chính xác tới 80 - 85%

- Phương pháp mô bệnh học sinh thiết: khi soi dạ dày kết hợp với sinh thiết làm xét nghiệm mô bệnh học là phương pháp không thể thiếu được trong chẩn đoán ung thư dạ dày, đặc biệt là trong việc phát hiện ung thư giai đoạn sớm.

Để nâng cao hiệu quả chẩn đoán ung thư dạ dày người ta thường kết hợp hai hoặc ba phương pháp với nhau: phương pháp nội soi - tế bào chải; sinh thiết - tế bào chải hoặc nội soi - sinh thiết - tế bào chải. Kết quả chẩn đoán đạt từ 90 - 97%

#### *- Điều trị:*

Chủ yếu bằng phẫu thuật.

#### *- Tiên lượng:*

Việc tiên lượng ung thư dạ dày phụ thuộc vào độ sâu của sự xâm lấn, phạm vi, khoảng cách của các di căn hạch và di căn xa, các typ mô học. Tỷ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị phẫu thuật đối với ung thư dạ dày sớm là 90 - 95%. Ngược lại với ung thư giai đoạn muộn, tỷ lệ sống thêm 5 năm vẫn dưới 10%.

# BỆNH CỦA TỤY

## 1. VIÊM TỤY

Viêm tụy luôn kết hợp tổn thương tế bào tuyến tụy bao gồm viêm tụy cấp phù và viêm tụy cấp chảy máu có tổn thương hoại tử chảy máu lan rộng. Viêm tụy mạn là một quá trình viêm liên tục hoặc tái phát của tụy, khi điển hình, gây đau và dẫn tới tổn thương không hồi phục, hư hại chức năng vĩnh viễn.

### 1.1. Viêm tụy cấp

Triệu chứng đặc trưng là đau bụng và các enzym tụy (chủ yếu amylase và lipase) tăng ở máu hoặc nước tiểu, bệnh thường xảy ra ở tuổi trung niên, đa số trường hợp có kết hợp bệnh đường mật và nghiện rượu, hay gặp ở nam giới hơn ở nữ giới. Khoảng 10 - 20% số bệnh nhân không tìm được rõ nguyên nhân.

#### 1.1.1. Viêm tụy cấp phù

##### - Đại thể

Tụy sưng, căng, phù, màu nhợt, mặt ngoài có những chỗ phồng, trong, mờ. Phù có thể chỉ ở tụy hay lan ra mô liên kết quanh tụy, mạc nối. Trong ổ bụng, có thể thấy ít nhiều dịch loại thanh dịch hoặc lỗ máu. Những tổn thương này được coi là giai đoạn mới của viêm tụy cấp.

##### - Vi thể

Tổn thương rõ và chiếm ưu thế ở khoảng kẽ: nước phù nhiều, khuếch tán các vách liên tiểu thuỷ, thâm nhập cả các túi tuyến song chưa thấy có xâm nhập bạch cầu, xung huyết bao giờ cũng mạnh. Các tế bào biểu mô mới thoái hoá nhẹ. Đôi khi thấy tổn thương nặng hơn: chảy máu trong nhu mô, Ở nhồi máu nhỏ, thậm chí chỉ có hoại tử mô tế bào kín đáo.

#### 1.1.2. Viêm tụy cấp hoại tử chảy máu

Viêm tụy cấp phù không được chẩn đoán và điều trị kịp thời sẽ chuyển sang giai đoạn hoại tử chảy máu với những tổn thương nặng nề.

##### 1.1.2.1. Giải phẫu bệnh

Điển hình là các vết nến màu vàng sáng hay trắng đục đường kính vài milimet, có riềm chảy máu nằm rải rác trên mạc nối, mạc treo, thành phúc mạc. Ở bụng chứa thanh dịch máu hoặc máu, ít nhiều tùy trường hợp.

**Tuy to, phong huyết.** Diện ngoài và mặt cắt màu sắc không đều: chỗ có những chấm vàng nhạt, chỗ có những đám xám, chỗ là những đám chảy máu nhỏ, đôi khi ranh giới rõ, giống ổ tụ máu. Các chấm vàng tương ứng vùng tổn thương hoại tử mỡ tế bào. Các đảo xám tương ứng ổ hoại tử túi tụy, đảo Langerhans Các đám chảy máu liên quan vùng trào máu ra khoảng kẽ. Hoại tử mỡ, hoại tử các tiểu thuỷ tụy (bao gồm cả tụy nội, tụy ngoại tiết), hoại tử mạch máu gây chảy máu kèm phản ứng viêm là 4 nhóm tổn thương đan xen nhau, hầu như không bao giờ thiếu về vi thể.

Ngoài tổn thương bụng và tụy, có thể thấy một số tổn thương khác làm cho viêm tụy cấp hoại tử chảy máu mang tính chất của một bệnh toàn thể; Các ổ hoại tử mỡ không chỉ khu trú trong ổ bụng mà có thể gặp ở hạ bì thành bụng trước, trong bao mỡ của thận, trong túi xương của bộ xương, trong chất trắng của não hoặc ở nơi khác nữa. Ở ngực, cũng có thể thấy ở mô mỡ của trung thất, trên màng tim, màng phổi rải rác các ổ hoại tử mỡ tế bào kết hợp tràn thanh dịch máu. Ở gan và thận, bên cạnh các vùng hoại tử dạng nhồi máu, có thể thấy tổn thương thoái hoá ít nhiều rõ của tế bào gan, các ống lượn của thận. Những tổn thương gan, thận này có liên quan tới sự tiêu máu do các sản phẩm tiêu đạm của tụy.

#### 1.1.2.2. Tiến triển

Ngày nay, nhờ chẩn đoán bệnh có thể rất sớm ngay trong giờ đầu tiên nên tổn thương viêm tụy cấp có thể phục hồi hoàn toàn. Đôi với thể rất nặng hoặc tối cấp, diễn biến bệnh có thể chỉ vài ngày, thậm chí chỉ vài giờ dẫn đến tử vong. Do tổn thương lan rộng không thể tổ chức hoá được nên khi khám nghiệm tử thi không chỉ thấy tụy bị phá hủy gần hoàn toàn mà cả gan, hai thận đều sưng to đôi khi còn cá loét cấp dạ dày, tá tràng.

Nếu tổn thương ở tụy chỉ khu trú, khả năng tổ chức hoá có thể thực thi. Ở quanh các ổ tổn thương, hình thành viêm hạt, đại thực bào hoạt động có hiệu quả để thu dọn mô hoại tử, tiếp đó mô xơ phản ứng và làm sẹo, dẫn tới viêm tụy mạn. Một số ổ tổn thương calci hoá. Một số ổ khác tiêu không hết: Đôi khi chúng biến thành u nang giả và nếu lớn, là di chứng đáng ngại. Những thể bán cấp hoặc tái phát có thể gây viêm mủ. Các vết nến trở nên vàng xỉn và xám nhạt, được tiêu dần, nếu không chúng cứng lại, có thể giống đá.

#### 1.1.2.3. Bệnh căn - Bệnh sinh

Người ta cho tổn thương xảy ra phần lớn do chức năng của tụy ngoại tiết bị rối loạn, sự huỷ hoại mô tuy xem như là hậu quả của sự giải phóng và hoạt hoá các enzym của hệ thống tuyến và ống tụy, cả ở tụy lẫn ở khu vực và toàn thân, điều giải thích tính khuếch tán của tổn thương. Trypsin phân huỷ protein gây hoại tử tiểu thuỷ tụy, lipase thủy phân mỡ trung tính gây hoại tử mỡ tế bào.

Huyết khối ở mạch nơi tiếp xúc hay kẽ tốn thương coi như thứ phát và xuất hiện chậm hơn.

Cơ chế của sự giải phóng và hoạt hoá các enzym nêu trên được giải thích bằng một số thuyết:

- Thuyết tiểu quản: Nhiều thực nghiệm nhằm tạo ra viêm tuy cấp hoại tử chảy máu: cho chất kích thích hoặc ăn mòn vào ống Wirsung, thắt ống tiết để làm tắc, tiêm dịch dưới áp xuất vào trong tiểu quản, tạo mật ngược dòng trong ống Wirsung. Kết quả được chứng minh rõ khi phôi hợp chất kích thích với tăng áp. Tổn thương bao giờ cũng bắt đầu từ mô liên kết quanh tuyến nang.

Trên lâm sàng, có thể thấy tắc ống Wirsung kết hợp viêm tuy cấp. Ví dụ cổ điển nhất là sỏi mật kẹt trong bóng Vater. Nhưng có nhiều trường hợp tắc giải phẫu tương tự không gây hoại tử chảy máu tuyến, sự ứ đọng trong tiểu quản thường chỉ gây tổn thương viêm mạn. Nhiều bệnh nhân viêm tuy cấp không có chướng ngại về thực thể trong rối loạn chức năng. Vì vậy, thuyết tiểu quản không đầy đủ để cất nghĩa.

- Thuyết về mạch:

Không thực nghiệm được thành công, trên súc vật, không bao giờ đạt kết quả thỏa đáng bằng thắt mạch, tối đa chỉ có thể gây xung huyết, phù, trào máu vào mô liên kết, hiếm có ổ hoại tử và không rộng. Ở người, có thể thấy 2 loại hiện tượng:

Một là ở tuy tổn thương, thường hay có huyết khối tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch, các thân tĩnh mạch lớn có thể bị tắc (tĩnh mạch lách, tĩnh mạch chủ, tĩnh mạch mạc treo) từ đó, coi hoại tử tuy là thứ phát, nó giống như nhồi máu chảy máu song điều này cũng ít thuyết phục vì huyết khối các thân mạch to ít hằng định để gán cho nó vai trò quyết định. Các tắc mạch trong nhu mô hiển nhiên là thứ phát vì có thể xảy ra ở trong hoặc ở gần bất cứ ổ viêm nào.

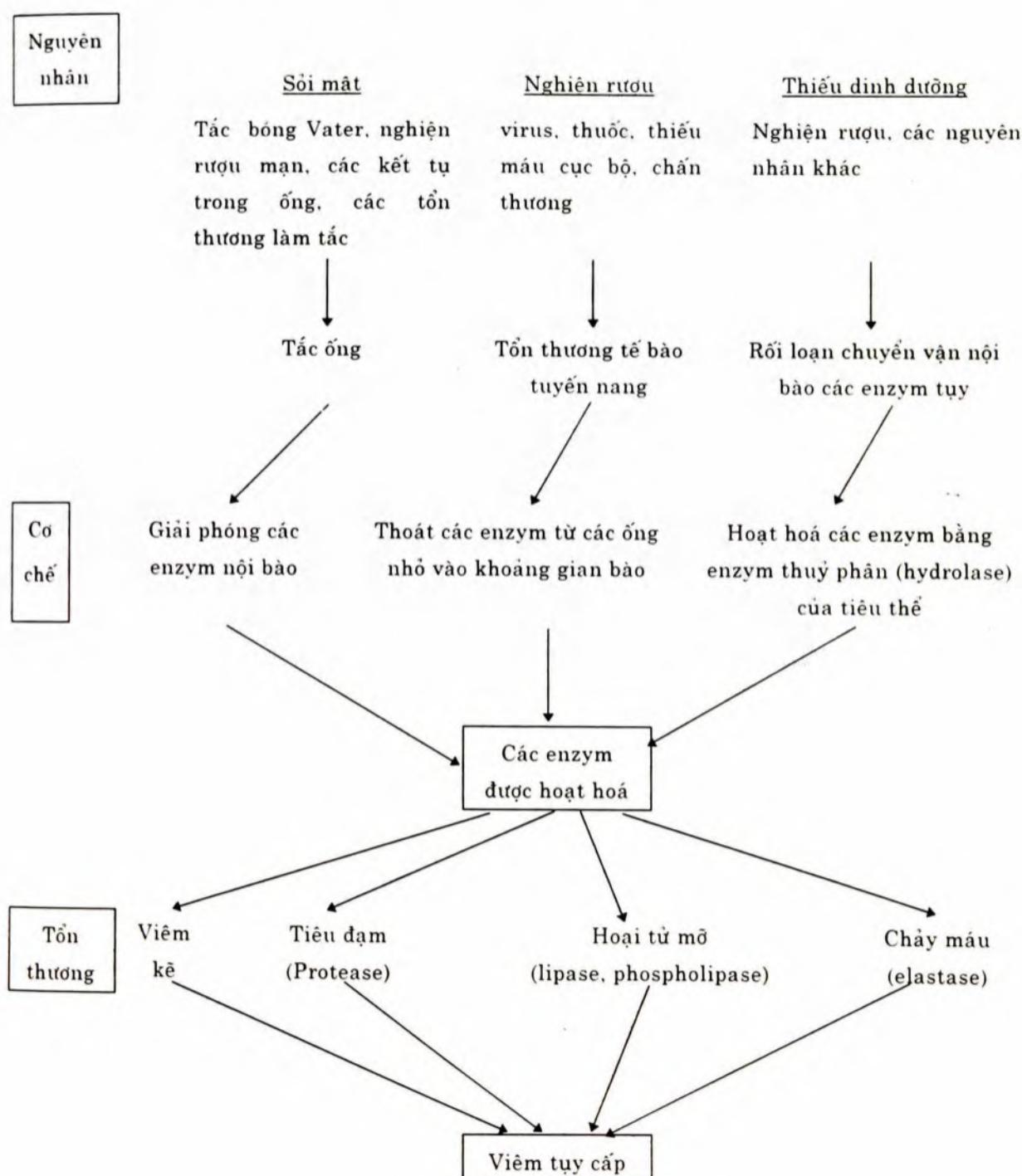
Hai là có sự kết hợp có thể xảy ra giữa viêm tuy chảy máu và rối loạn tim mạch: Nhồi máu cơ tim, xơ cứng động mạch, viêm động mạch chủ, phình mạch, tăng áp cửa ... Song sự kết hợp này chỉ xảy ra ở một số bệnh nhân, thường không có vai trò gì nhất là ở người trẻ. Thuyết về mạch do đó cũng kém thuyết phục.

- Thuyết dị ứng:

Dựa trên hiện tượng: ở các con vật đã mẫn cảm với huyết thanh ngựa, có thể gây ra được hoại tử chảy máu tuy bằng cách tiêm lần thứ hai huyết thanh vào động mạch tuy, tá tràng hoặc vào trong nhu mô tuyến. Điều đó có nghĩa là tái hiện hiện tượng Arthus. Người ta cũng có thể tái hiện hiện tượng Sanarelli và Schwartzman bằng dịch lọc vi khuẩn, vai trò của hệ thần kinh và mao mạch trong việc xác định những tổn thương như vậy là từ một số phương pháp thực nghiệm.

Tiêm histamin vào bao tuy có thể gây ra các tổn thương nhu mô ít nhiều giống nhau trong viêm tuy cấp phù hay chảy máu.

Thuyết dị ứng có những lý lẽ vững chắc song vì điều kiện thực nghiệm quá đặc biệt và ở người, việc kết hợp bệnh với những biểu hiện dị ứng lại hiếm gặp nên ý nghĩa giải thích của thuyết dị ứng cũng bị hạn chế nhiều.



### - Thuyết thần kinh:

Dùng thực nghiệm để chứng minh vai trò của hệ thống tự quản: kích thích thần kinh tạng trái, hạch sao, hạch giao cảm ngực, hạch, tuyến tiền liệt, bàng quang, thửng tinh, gây chấn thương não trung gian để tạo ra các ổ chảy máu ở tụy và các tạng kề bên. Trong bệnh học người, khó có thể dựa trên các dữ kiện lâm sàng để làm nền cho thuyết thần kinh. Tuy nhiên, một số bệnh án có vẻ biện hộ cho thuyết này, đó là một số trường hợp viêm tụy chảy máu theo sau can thiệp phẫu thuật ở bụng và nhất thiết có công kích các phần tử của hệ thống tự quản. Sự công kích này dẫn đến các rối loạn vận mạch kèm chảy máu trong mô liên kết của tụy.

Như vậy, không có thuyết nào giải thích được thoả đáng mọi hiện tượng mà là sự kết hợp của nhiều yếu tố đã gây ra tổn thương viêm tụy có mức độ quan trọng tuỳ trường hợp. Cho đến nay, sinh bệnh học của viêm tụy cấp cũng chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Chúng tôi dẫn dưới đây một sơ đồ được nhiều người tham khảo của Robbins trong cuốn "cơ sở bệnh học của bệnh tật" xuất bản năm 1994 về sinh bệnh học của viêm tụy cấp.

## 1.2. Viêm tụy mạn

Bệnh đặc trưng bằng sự huỷ hoại dần của tụy kèm xơ hoá không đều và viêm mạn. Về lâm sàng, rối loạn thường biểu hiện bằng đau bụng dai dẳng, hay tái diễn và nếu không đau, có suy tụy nội hay ngoại tiết. Trước đây viêm tụy mạn chỉ chẩn đoán được khi mở bụng hay sau khám nghiệm tử thi. Ngày nay, có thể xác định chẩn đoán lâm sàng nhờ nhiều tiến bộ về sinh học và phương pháp ghi hình ảnh (imaging).

### 1.2.1. *Đại thể*

Có nhiều hình thái.

#### 1.2.1.1. Thể lan toả

Tụy to, xung huyết, chắc, mặt nổi hạt do các tiểu thuỳ nổi rõ hơn. Đôi khi nhu mô tụy cứng, mật độ không đều, vùng phúc mạc tiếp xúc có những giải trắng nhạt và những chấm xám nhạt do các ổ hoại tử mỡ tế bào sẹo hoá. Tụy bị dính vào các cơ quan lân cận, cũng hay thấy các hạch to sau tụy hoặc sau tụy lách. Đôi lập loại tụy to, có thể thấy viêm tụy mạn teo, tuyến tụy cứng, hơi nổi gồ nhỏ hoặc thu nhỏ như một lưỡi xơ.

#### 1.2.1.2. Thể khu trú:

Nếu ở thân hay đuôi tụy, có thể mổ cắt bỏ, thường hay gặp viêm đầu tụy, khi thì đầu tụy cương tụ, chắc, xung huyết, có hạch to kề bên, khi nó lại to ra, màu xám nhạt, như bị nhồi những nhân rắn, cứng như gỗ. Thể này là yếu tố

chèn ép nặng, đe doạ phần tuyến ở phía trên, có thể gây biến chứng hẹp ống mật chủ với hoàng đản ú mật. Chẩn đoán phân biệt với ung thư thường khó, cần làm sinh thiết.

#### 1.2.1.3. Thể giả u nang

Có thể ở bất kỳ chỗ nào của tụy, thường u không có nhiều, cỡ thay đổi, có khi đường kính tới 20 - 25cm. Nếu nhỏ, u chỉ nổi gồ ở mặt ngoài tụy, nếu to, u có xu hướng lồi ra ngoài. Thường gặp u nang ở mặt trước, giữa dạ dày đại tràng, giới hạn bởi một bao xơ xám nhạt, có thể dính các cơ quan kề cận. Đôi khi thấy có thông giữa lòng nang với ống Wirsung. Phần còn lại của tụy không nhất thiết phải có tổn thương rõ rệt.

Thường gặp một số hư hại khác: đảo hoại tử mờ tế bào kích thước nhỏ, các giải xơ, các lăng đọng calci, thay đổi của ống tiết. Ống Wirsung, có thể giãn rộng, nhất là ở phần thân và đuôi khi có viêm tụy phần đầu; giãn khi đều, khi kiểng tràng hạt, đôi khi nhu mô kế cận có những u nang nhỏ sinh từ các ống bậc hai; các ống giãn và các u nang nhỏ này thường chứa những lăng đọng nhầy.

#### 1.2.1.4. Thể có sỏi và thể calci hoá.

Tụy có thể chứa sỏi, đôi khi có một sỏi nhưng thường có nhiều. Hình thái sỏi thay đổi, đường kính từ vài milimet đến nhiều cm, nặng từ vài miligam đến hơn 100gam, hình tròn, nhẵn hoặc xù xì, không đều, có các mặt hoặc hình nhánh san hô, màu trắng, nâu đen, hoặc lam nhạt, mật độ cứng hay mềm, diện cắt thuần nhất hay lát tầng, có nhân trung tâm bản chất hữu cơ.

Thành phần hóa học trước hết là phosphat, carbonatcalci, sau đó mới là muối magnesi, một lượng nhỏ cholesterol và acid amin. Sỏi nằm ở ống Wirsung hoặc các nhánh của nó, khu trú ở đầu tụy hoặc rải ra khắp tụy, nằm tự do trong ống đã giãn hoặc găm vào vách ống hoặc đúc khuôn bên trong vách này kèm giãn ngược dòng, đôi khi tạo ra u nang thực sự. Nhu mô tụy teo và xơ.

#### 1.2.2. Vi thể

Tổn thương đa dạng, mức độ khác nhau, liên quan tụy nội và ngoại tiết, hệ tiêu quản, mô liên kết, mạch và thần kinh. Tế bào tuyến nang bị thoái hoá, ưa acid, ứ nước, có hốc, có thể thoái hoá, hoại tử, đôi khi trở thành khói vuông, thoái triển dạng tiêu quản; chúng chiếm phần lớn nhu mô, rút cuộc làm tụy ngoại giảm số lượng và cỡ tuyến nang. Đảo Langerhans ít bị hư hại, đôi khi mới thoái hoá, teo.

Các ống tiết có biểu mô thoái hoá, quá sản, dị sản ở những mức độ khác nhau, vách thường xơ hoá, lòng chứa chất nhầy hoặc sỏi. Tăng sinh xơ bao giờ cũng đi đôi với tổn thương biểu mô, bao quanh tuyến nang, chia cắt các tiểu thuỷ, nhiều vùng mô xơ rộng lớn chiếm ưu thế, thoái hoá trong như bóp nghẹt các cầu

trúc tuyến nang và ống dẫn, trong đó thấy xâm nhập tế bào viêm một nhân, đôi khi có áp xe nhỏ, lắng đọng calci, ổ hoại tử mỡ tế bào đã ít nhiều tổ chức hoá. Mạch có thể viêm mạn, xơ hoá, có huyết khối tổ chức hoá. Tổn thương thần kinh đa dạng: Thoái hoá neuron, phù bao ngoài, xâm nhập bạch cầu quanh thân, xơ hoá trong và quanh thân.

## 2. CÁC U CỦA TỤY

Chủ yếu là các u ác tính và là đối tượng chính của bài này. Ung thư tụy là một trong những ung thư phổ biến nhất và có tiên lượng xấu nhất. Ví dụ ở Pháp, hàng năm có 4000 người chết vì loại ung thư này và ở Hoa Kỳ, từ 20 - 26000 tử vong tương ứng. Chỉ có khoảng 11% số bệnh nhân sống thêm 1 năm khi được xác định bệnh và 1- 2%, sống thêm 5 năm. Tập hợp những thống kê trong y văn tiếng Anh, thời gian sống thêm trung bình của ung thư tụy sau cắt bỏ là 16 tháng rưỡi. Tỷ lệ bệnh tăng dần ở những nước công nghiệp. Dù chưa biết rõ nguyên nhân, người ta cũng xác định một số yếu tố nguy cơ: thuốc lá, đái đường, chế độ ăn (kể cả cà phê, mỡ, dầu ăn, đường, đậm đặc động vật). Do vị trí giải phẫu, tụy khó tiếp cận bằng những xét nghiệm thông lệ nên u thường phát triển không có triệu chứng trong một thời gian dài mà không bị phát hiện, vấn đề chẩn đoán chưa được quan tâm và chỉ vài thập niên mới đây, các kỹ thuật chẩn đoán ung thư tụy mới phát triển mạnh, bao gồm:

- Các test chức năng tụy qua thông tá tràng.
- Các chất đánh dấu u (kháng nguyên phôi - ung thư biểu mô (ACE), alphafetoprotein, kháng nguyên u tụy (OFP), ribonuclease tụy, isozym II của galactosyltransferase kháng nguyên kết hợp ung thư tụy, kháng nguyên CA 19 - 9..., phát hiện miễn dịch chống u bằng test ức chế dính bạch cầu của bệnh nhân khi có chất chiết u tụy).
- Các test hình thái (tế bào học, siêu âm, chụp mạch, chụp scane, chụp tụy - ống mật ngược dòng, chụp siêu âm trong khi soi trong, chụp cộng hưởng từ hạt nhân...) Với những biện pháp như vậy, việc phát hiện ung thư tụy chỉ thực sự có ích trong 10% số bệnh nhân. Sự hạn chế này chủ yếu do thiếu xác định được quần thể có nguy cơ cao song lại không có triệu chứng và thiếu test đơn giản nhưng đủ chính xác để phát hiện những u còn nhỏ cho nhiều người. Bởi vậy, điều trị ung thư tụy vẫn khá thát vọng.

### 2.1. Ung thư tụy ngoại tiết

Chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến ống, chiếm khoảng 85% mọi ung thư tụy. U gặp hầu hết ở người lớn, nam nhiều hơn nữ.

#### 2.1.1. Đại thể

Khoảng 2/3 số bệnh nhân có ung thư ở đầu tụy, 1/3 còn lại, ở thân và đuôi

tụy. Chỉ có khoảng 20% số trường hợp có nhiều u. Đa số u có ranh giới không rõ, thường chắc, diện cắt màu vàng nhạt. U đầu tụy có thể xâm lấn vách tá tràng bằng lan trực tiếp. Các ống tụy trong vùng hoại tử thường giãn rộng và có thể lan ra mãi xa vùng u chính. Cũng hay gặp lan tràn u ngoài tụy và vì thế khó xác định u có phải xuất phát từ tụy hay không (từ tá tràng, sau phúc mạc, u di căn?)

Phản tụy xa u có thể teo rõ, xơ hoá, giãn ống.

#### 2.1.2. Vi thể

Ung thư biểu mô tuyến ống của tụy có thể biệt hoá rõ, vừa hay kém biệt hoá, đôi khi loại nhú. Khi biệt hoá rõ, chẩn đoán ung thư rất khó, phải xem kỹ các chi tiết tế bào. Ở bội số nhỏ, các ống tuyến rõ, lòng rộng, có 1 hay ít lớp biểu mô trụ lót nên toàn cảnh không gợi tính chất ác tính trừ một vài bất thường về hình dạng và phân bố tuyến cũng như chất đệm xơ bao quanh. Ở bội số lớn, có thể thấy biểu mô lót có một số đặc điểm gợi sự ác tính: đa hình thái nhân rõ, mất cực tính, hạt nhân to, nồi, nhân chia. Khoảng 90% bệnh nhân có xâm lấn quanh u nhưng không đặc hiệu cho bệnh vì có thể thấy các thể vùi biểu mô lành tính ở các dây thần kinh tụy và sự lan tràn bao ngoài bó sợi thần kinh của các tế bào tiểu đảo trong viêm tụy mạn. 50% số bệnh nhân có xâm lấn huyết quản, nhất là tĩnh mạch.

Về hoá mô miễn dịch, có phản ứng keratin dương tính với kháng nguyên EMA, CEA, CA 19 - 9 và laminin, có liên quan rõ giữa các chất đánh dấu này với mức độ biệt hoá. Nhiều u còn chứa ít quản thể tế bào nội tiết và đôi khi có trên cùng 1 u cả hai hình thái ống và tiểu đảo.

Có thể thấy ung thư biểu mô tại chỗ ở biểu mô ống kề bên nơi ung thư xâm lấn (20 - 30% số trường hợp), thậm chí ở xa nơi u chính.

Do u làm tắc ống, mô tiểu thuỷ có thể bị hoại tử hoàn toàn. Đảo Langerhans có thể nguyên ven, teo hoặc phì đại, trường hợp một số đảo bị phá huỷ, có thể gây đái đường. Để muộn, mô tụy không u có thể bị viêm.

Một số biến thể khác ít gặp của ung thư biểu mô tuyến ở tụy là ung thư biểu mô tuyến vảy, ung thư biểu mô tế bào lớn ưa acid, ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô tế bào nhẵn, ung thư biểu mô tế bào nhầy v.v... có hình thái học tương tự các u cùng loại ở các cơ quan khác.

Ung thư biểu mô tuyến ống thường di căn đến các hạch vùng đầu cổ, sau tụy - tá tràng. Di căn xa thường gặp ở gan, phúc mạc, phổi, thượng thận, xương, các hạch xa, da, hệ thần kinh trung ương. Đôi khi một di căn hạch xa (đặc biệt ở hố thượng đòn) là biểu hiện đầu tiên của ung thư tụy.

- Ung thư biểu mô bất thực sản: còn gọi là ung thư biểu mô đa hình, dạng sarcom, không biệt hoá, trong đa số trường hợp là những biến thể của ung thư

biểu mô xuất phát từ ống tụy (chiếm khoảng 7% những ung thư tụy ngoại). U thường ở thân và đuôi hơn ở đầu tụy, ở người bệnh thường trên 50 tuổi và hay gặp ở nam hơn ở nữ.

Có 3 тип vi thể (đôi khi phôi hợp nhau):

- Ung thư biểu mô đa hình thái: tế bào u đa số có hình thái khác thường, nhiều nhân, có thể nhầm với ung thư tế bào gan, một số тип sarcom, u hắc tố không hắc tố. Đa số u sinh từ thân tụy, thường có di căn và theo đường máu.
  - U gồm chủ yếu tế bào hình thoi làm cho dễ lẫn với sarcom.
  - U có các tế bào tròn nhỏ đơn điệu, phát triển dạng đặc như trong u lymphô ác tính. Một số u có đặc điểm biệt hoá thần kinh nội tiết giống như ung thư biểu mô tế bào nhỏ ngoài phổi.

Tiên lượng các ung thư này rất xấu.

- U tế bào không lỗ:

Có tiên lượng tốt hơn loại bất thực sản. Vì vi thể, u có quần thể kép: tế bào hình thoi tương đối đồng nhất thuộc dạng trung mô và những đặc điểm tế bào không điển hình (tăng sắc nhân, nhiều nhân chia) xen kẽ với nhiều tế bào không lỗ nhiều nhân mà hình thái và mô hoá học không phân biệt được với các huỷ cốt bào bình thường. Nhân của tế bào u dạng huỷ cốt bào này nhỏ và đều nhau, không có hình nhân chia. Không thấy tế bào không lỗ kỳ quái với nhân không điển hình. Trong một số trường hợp, có thể thấy rõ những vùng có hình thái biểu mô tuyến gợi ra loại u tế bào không lỗ chỉ là 1 biến thể khác của ung thư biểu mô có nguồn gốc ống.

Điều trị ung thư biểu mô tụy trước hết là bằng phẫu thuật và tuỳ thuộc ở vị trí, kích thước và sự lan tràn của u. Do đó, sự hiểu biết về phân chia giai đoạn (Staging) u là cần thiết.

#### *2.1.3. Phân chia giai đoạn của ung thư biểu mô tụy ngoại. (Theo Ủy ban TNM của Hiệp hội quốc tế chống ung thư, 1993)*

a) U nguyên phát (T)

T<sub>X</sub> = U nguyên phát không xác định được

T<sub>0</sub> = Không xác minh u nguyên phát

T<sub>1</sub> = U giới hạn ở tụy.

T<sub>1a</sub> = U có đường kính lớn nhất < 2 cm

T<sub>1b</sub> = U có đường kính lớn nhất > 2 cm

T<sub>2</sub> = U lan trực tiếp tới bất cứ nơi nào dưới đây: tá tràng, ống mật hoặc mô quanh tụy.

T<sub>3</sub> = U lan tới bất cứ nơi nào trong số sau: dạ dày, lách, đại tràng hoặc các mạch lớn kề bên.

b) Hạch bạch huyết vùng (N)

NX Không xác định được hạch bạch huyết vùng to

N0 Không có di căn hạch bạch huyết vùng

N1 Di căn hạch bạch huyết vùng.

c) Di căn xa (M)

MX = Không đánh giá được có di căn xa.

M0 = Không có di căn xa

M1 = Di căn xa

d) Phân loại theo giai đoạn.

Giai đoạn I:	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Giai đoạn II:	T3	N0	M0
Giai đoạn III:	T bất kỳ	N1	M0
Giai đoạn IV:	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

Phân loại này áp dụng cho mọi ung thư biểu mô sinh ra từ tụy nhưng không kể các u của đảo Langerhans cũng như các u carcinoid.

Độ mô bệnh học (G)

GX: Không đánh giá được độ mô học

G1: Biệt hoá rõ

G2: Biệt hoá vừa

G3: Kém biệt hoá

G4: Không biệt hoá

## 2.2. U tụy nội tiết

Còn gọi là u đảo Langerhans (Nesidioblastome), u Apud\* của tụy, những u hiếm gặp, được chú ý đặc biệt vì hoạt động nội tiết đặc trưng của một số tế bào của đảo.

### 2.2.1. Đại thể

U có thể ở bất cứ nơi nào của tụy nhưng hay gặp hơn ở thân và đuôi tụy là nơi tập trung nhiều tiểu đảo Langerhans.

Những u giàu tế bào u thường có màu hồng nhạt, có thể giống lách hoặc hạch xung huyết và không có bao rõ. Một số u có thể có tăng sinh xơ rõ, thậm

\* Amine Precursor uptake and decarboxylation

chí chứa calci, xương và cuối cùng một số ít u có dạng u nang. Những u ác tính có thể xâm lấn các vách liên tiểu thùy, các cơ quan kế cận (nhất là tá tràng), gây huyết khối, huyết tắc ung thư, di căn ra các hạch vùng hoặc gan, chảy máu xơ hoá, nang hoá, hoại tử mô u làm cho mật độ u (mềm chắc, như thịt, cứng) và màu sắc u (trắng xám nhạt, vàng nhạt, tím hồng, tím xám) trở nên đa dạng.

### 2.2.2. Vi thể<sup>2</sup>

Những tiến bộ những năm gần đây đã cho phép xác định hàng loạt tế bào của tụy nội với chức năng ít nhiều biết rõ:

- Tế bào A, có hạt anpha, tiết ra glucagon.
- Tế bào B, có hạt bêta, tiết ra insulin
- Tế bào D, chứa hạt denta, tiết ra somatostatin
- Tế bào PP, chứa các hạt tiết ra polypeptit tụy
- Tế bào G, chế tiết ra gastrin
- Tế bào D1 (VIP) tiết ra chất peptid ruột hoạt hoá mạnh (Vasoactive intestinal peptide)
- Tế bào EC (chế 5 - hydroxytryptamin)

Ngoài ra còn một số tế bào chưa hoàn toàn xác định được bản chất gây bệnh, như tế bào nhỏ tiết ACTH, tế bào Kultschitsky tiết serotonin... Tế bào của ống ? tiết nhiều hormon phối hợp, tế bào P...

Các tế bào A, B, D, PP được coi là tế bào nội tiết chính (ortho-ondocrines) còn các tế bào nêu ở sau được coi là tế bào cận nội tiết (paraendocrines) của tụy vì chúng còn gặp ở nhiều định vị khác trong hệ thống nội tiết lan toả.

Những tế bào nêu trên đã gây ra hàng loạt u lành tính cũng như ác tính của tụy mà về vi thể, nhiều khi không thể xác định được chắc chắn kể cả với các kỹ thuật đặc biệt trong đó có hiển vi học điện tử.

Với nhuộm HE thông lệ, người ta chỉ có thể nghĩ tới u nội tiết, typ tiểu đảo dựa trên cấu trúc chung của u: bè tế bào u nối với nhau, có một mạng lưới mao mạch phong phú xen kẽ và một chất đệm xơ tạo keo, thoái hoá trong từng phần. Cụ thể, sự tăng sinh u rất đa dạng cả về cấu trúc lẫn tế bào học, có nhiều biến thể khác nhau. Các tăng sinh u này thay đổi nhiều từ loại u này sang loại u khác và ngay trong lòng của cùng 1 loại u.

#### 2.2.2.1. Tế bào u

Trong ung thư, tế bào u thường to hơn trong u tuyến, có hình tròn, đa diện, khói vuông hoặc trụ (khi tiếp xúc mạch), đôi khi hình bầu dục, thậm chí hình thoi. Bào tương tuy cá thể tế bào u, có thể thay đổi về lượng (ít, rõ hoặc nhiều) và về màu sắc (sáng trong, sẫm, đục, ưa base ưa acid, thậm chí bắt 2

mẫu (amphophile), khi thì thuần nhất, khi có bọt, có hốc hoặc có những hạt khác nhau về tính chất, mật độ.

Nhân có thể bình sắc hay tăng sắc, thường tròn, đồng dạng, đôi khi hình bầu dục hay hình trụ, cá biệt, hình thoi đôi khi, tính đa hình khá rõ với sự xuất hiện các nhân quái. Cũng có khi thấy tế bào khổng lồ hoặc nhiều nhân nhưng chỉ ở dạng cá thể. Thường ít nhân chia và hiếm nhân chia không điển hình.

#### 2.2.2.2. Chất đệm u

Thay đổi nhiều tuỳ trường hợp và có liên quan mật thiết với nhu mô u. Đôi với những u rất giàu tế bào u, chất đệm giảm chỉ còn là những bể xơ mỏng trên một nền mạch khúc khuỷu tế nhị. Nhưng trong đa số trường hợp, sợi tạo keo phát triển mạnh để tạo thành những giải xơ dày thậm chí thành bao, vây quanh hoặc chia cắt các khối tế bào u. Một mặt, chất đệm u có đan xen một lưới mao mạch giãn, phát triển, từng chỗ có dạng u mạch, mặt khác, lại là nơi có tổn thương thoái hoá, loạn dưỡng (phù, ổ hoại tử, chảy máu, thoái hoá trong, calci hoá, lắng đọng chất dạng tinh bột...) và đôi khi có phản ứng viêm (chủ yếu bạch cầu đa nhân ưa acid hoặc đại thực bào).

Cách sắp xếp của tế bào u liên quan chất đệm làm cho việc định тип mô học thêm phức tạp. Chúng có thể sắp xếp:

- Hoặc thành đám đặc, chắc xen lẫn tổn thương dạng "tuỷ" lan tỏa, chất đệm mảnh.
- Hoặc thành các "nốt" có ranh giới rõ với hoại tử trung tâm và tế bào ở ngoại vi gợi hình đậu. Chất đệm đặc, giàu mạch.
- Hoặc thành nhiều dây, bè tế bào (giống ở gan) nối nhau, kích thước thay đổi, phân cách nhau bởi các giải xơ rất giàu mạch. Đôi khi các dây tế bào này có hình băng sáp xếp song song nhau để hình thành những cấu tạo u ngoại vi ở giữa mô liên kết xơ.
- Hoặc thành những cấu trúc sàng đặc trưng do có một lưới phức tạp của các dây tế bào khúc khuỷu thuần nhất, nối thông nhau, xen kẽ một chất đệm phong phú rất giàu mạch.
- Cuối cùng là hình thành những cấu tạo tuyến nhỏ, tuyến ống dạng chùm nang hay hình hoa hồng nhỏ. Đôi khi chúng để lộ rõ lòng ở giữa có một lớp ưa acid lót.

Những u tuy nội tiết có thể không có biểu hiện rối loạn nội tiết trên lâm sàng nhưng thường chúng có bất thường về nội tiết do các tế bào tuy nội biến đổi ác tính có chế tiết hormon. Bằng nhuộm đặc biệt như xanh alican, Grimelius, Grandhi, đỏ Congo hoặc nhờ các phương pháp mô miễn dịch học và hiển vi học điển tử, có thể phát hiện các u tuy nội tiết sinh nhiều hormon với những biểu hiện khác nhau: một loại u có thể có nhiều typ tế bào, loại u nhiều ống, có thể mỗi ống chỉ có một typ tế bào hoặc nhiều typ tế bào.

Chính tính chất của tế bào u chiếm ưu thế quyết định тип hội chứng lâm sàng và được đặt trên cho khối u.

### 2.2.3. Những u tuy nội tiết đặc hiệu

Gọi là đặc hiệu vì xác định được bản chất và có tên gọi riêng.

2.2.3.1. U insulin (insulinome) là loại u tuy nội tiết được biết rõ nhất từ lâu qua tam chứng Whipple đặc trưng: rối loạn thần kinh tâm thần, mệt mỏi, co giật;

Giảm đường máu dưới 50mg%; Các triệu chứng được giải tỏa sau khi cho glucose.

Khoảng 90% u tế bào beta này là u đơn độc và 2/3 số u có đường kính dưới 2 cm. Tế bào u khá đều nhau, nhân đồng dạng, ít nhiều lệch về một bên với các hạt nhân nổi rõ trên nền chất nhiễm sắc phân bố đều. Về mô miến dịch học, chất lượng đánh dấu miến dịch sẽ có phản ứng dương tính với insulin, nhiều ít tùy trường hợp, thường lan tỏa và phản ứng dương tính nhẹ hơn ở tiểu đảo bình thường.

Về siêu cấu trúc, lưới nội bào tương hạt có nhiều ở khắp bào tương trừ ở ngoại vi tế bào và nó chiếm ưu thế so với các bào quan khác không có hạt. Trên nền bào tương có nhiều và sáng, có thể thấy chất nền của một số ty lạp thể do sự cô đặc và đục rõ. Các hạt beta điển hình bao giờ cũng rất tròn, đặc, hoàn toàn thuần nhất, chiếm một phần các hốc chứa chúng để tạo thành những quầng sáng bao quanh các hạt. Màng bọc khi thấy rõ khi không. Các hạt điển hình này thường tụ tập ở cực đỉnh của tế bào. Các hạt không điển hình tuy vẫn tròn và khá thuần nhất song bao giờ cũng ít hơn và kém đậm đặc hơn nhiều, cũng không có quầng sáng điển hình với màng độc nhất bao quanh chúng. Một số ty lạp thể sưng to, số khác lại xẹp. Chúng tôi cũng không gặp thường xuyên chất dạng tinh thể của tế bào tiểu đảo (loại beta) bình thường như y văn đã nêu.

#### 2.2.3.2. U glucagon (glucagonome): u tế bào alpha. Có 2 тип khác nhau:

- Loại kết hợp hội chứng u glucagon (tăng glucagon máu với các tác dụng thoái biến có liên quan: ban đỏ da, viêm miệng, sút cân, giảm acid amin máu, dung nạp glucose bất thường...) U thường đơn độc, lớn, tỷ lệ ác tính cao, ít có tế bào có phản ứng dương tính về mô miến dịch học với glucagon, các hạt chế thường ít, không điển hình, (thậm chí không có):

Cỡ hạt nhỏ, hình thái đa dạng, không đồng nhất, sáng, khó thấy, tương phản với loại rất đặc, ranh giới rõ, dạng tinh thể. Các hạt này cũng thường nằm trong một màng thấy rõ và cách màng bằng một quầng sáng.

- Loại không kết hợp hội chứng u glucagon thường có nhiều u nhỏ, phần lớn lành tính, có phản ứng mô miến dịch mạnh với glucagon, có những hạt alpha điển hình của tế bào A tiểu đảo, nhuộm Grimelius, có thể phản ứng ưa bạc dương tính.

#### 2.2.3.3. U tế bào D (somatostatinome)

U tế bào D (hoặc delta) có thể có hay không có hội chứng u somatostatin về lâm sàng; hội chứng này biểu hiện bằng tăng somatostatin trong máu với các tác dụng ức chế có liên quan: bệnh sỏi mật, đau đường nhẹ, dịch vị thiếu HCl, chứng phân mờ, thiếu máu... Y văn rất ít để cấp đến nghiên cứu siêu cấu trúc loại u này. Chúng tôi đã thấy những hạt chế đa dạng: một loại hạt to, nhiều, tròn, hình hơi bầu dục, hình đồng nhất nhưng luôn luôn nhạt màu hơn (kém đặc) chiếm một phần quan trọng của bào tương, loại khác khuếch tán hơn, đặc hơn, không đều nhau, ít nhiều đa hình và ở bội số lớn, có thể thấy những hốc sáng trong hạt tương đối rõ.

#### 2.2.3.4. U tế bào PP (ppome)

Loại u này hiếm gặp nếu u chỉ hay chủ yếu do typ tế bào này chiếm ưu thế; về lâm sàng, không có các triệu chứng rối loạn nội tiết mặc dầu nồng độ hormon trong huyết tương tăng cao. U thường đơn độc, lành tính tuy một số trường hợp có di căn tới gan. Ngoài tính chất đặc hiệu riêng của loại hormon này (kích thích tiết enzym ở niêm mạc dạ dày, ức chế co cơ nhăn ở ruột, túi mật, sinh acid dạ dày...) một số u khác không phải u tế bào PP của tiểu đảo Langerhans cũng tiết polypeptid tụy.

#### 2.2.3.5. U tế bào G (gastrinoma)

Là loại u có tăng tiết mạnh chất gastrin dẫn tới hội chứng Zollinger - Ellison với tam chứng cổ điển (bệnh loét miệng nối ngoan cổ, tăng tiết dạ dày, u tế bào tiểu đảo tụy), thường gặp ở tụy, nhưng cũng có khi ở vách tá tràng (dưới kính hiển vi điện tử, tế bào G rất giống với tế bào chế gastrin ở niêm mạc tá tràng). Tần số của u tế bào G chỉ đứng sau u tế bào B, thường gặp giữa 30 - 50 tuổi và hơi nhiều hơn ở nam giới, đa số u là loại ác tính. U có thể đơn độc hoặc nhiều ổ, loại sau thường tiết nhiều hormon.

Về vị thể: u gastrin rất giống với u carcinoid ở ruột và di căn tới hạch vùng, gan cũng có hoạt động nội tiết. Sự tăng tiết gastrin có thể gây loét dạ dày tá tràng và cả hông tràng. Một phần ba số bệnh nhân có ỉa chảy.

#### 2.2.3.6. U tế bào D1 (còn gọi là u VIP: vasoactive intestinal peptide).

Sự giải phóng chất polypeptid ruột vận mạch từ tế bào u gây hội chứng Verner - Morrison (tả tụy) biểu hiện bằng ỉa chảy nước, giảm kali máu, thiếu HCl dịch vị. Đây là loại u hiếm gặp (không quá 5% mọi u tiểu đảo) thường to, đơn độc, đa số ác tính, chất VIP lưu hành ở nồng độ cao kèm ỉa chảy nặng có thể gặp ở những u không phải của tụy hoặc phổi hợp với u tụy, chứa những typ tế bào APUD như u hạch thần kinh, u nguyên bào thần kinh, u tế bào ưa crom u xơ thần kinh, u tụy thượng thận, ung thư biểu mô tụy của tuyến giáp, ung thư biểu mô từ phế quản... Ở một số bệnh nhân, hội chứng Verner - Morrison có thể do u đa nội tiết sinh ra.

#### 2.2.3.7. U carcinoid của tụy

Là loại u ác tính khá hiếm gặp, tiết serotonin, giống như u carcinoid ở ruột, chứa các tế bào ưa crom và có thể gây hội chứng carcinoid không điển hình biểu hiện bằng chứng đỏ bừng mặt, huyết áp giảm, phù quanh hố mắt và chảy nước mắt.

Ngoài ra, có thể thấy nhiều biến thể của u đa nội tiết của tụy, còn gây tổn thương ở nhiều cơ quan khác như tuyến yên, tuyến giáp, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận... Còn phải có nhiều nghiên cứu đi sâu mới làm sáng tỏ được cơ chế sinh bệnh.

## BỆNH CỦA GAN

### VIÊM GAN

Từ "viêm gan" dùng để chỉ mọi trường hợp bệnh lý gây nên tổn thương thoái hoá, hoại tử tế bào gan và những tổn thương của mô đệm trong gan do phản ứng viêm gây nên.

Khái niệm trên còn cho thấy có nhiều nguyên nhân sinh viêm gan. Có thể xếp loại nguyên nhân như sau :

- *Viêm gan nhiễm khuẩn*

Do virus :

- Virus A và B

- Virus không A, không B; có thể gọi là virus C

- Các loại virus khác như: bệnh sốt vàng, virus Epstein Barr, cytomegalovirus, đậu mùa, cúm ở phụ nữ có mang.

Do vi khuẩn hoặc ký sinh trùng như: Leptospirose, thương hàn, sốt Q, bệnh amip, bệnh salmonella.

- *Viêm gan do nhiễm độc hoặc thuốc.*

- *Viêm gan do thiếu oxy:*

Thắt động mạch gan

Hội chứng Budd Chiari

Suy tuần hoàn gan( suy tim)

- *Viêm gan do chuyển hóa*

Viêm gan ở người có thai

Bệnh wilson, hémostro-matose

Bài này chỉ giới thiệu về viêm gan do virus A và B:

Ngày nay người ta đã biết chắc chắn có 2 loại bệnh viêm gan do 2 loại virus khác nhau gây nên:

- Viêm gan dịch tủy hay viêm gan nhiễm khuẩn, có thời gian ủ bệnh ngắn từ 15 đến 40 ngày, lây bệnh chủ yếu qua đường miệng do virus A gây nên. Vì vậy bệnh thường được gọi là viêm gan A.

- Viêm gan sau tiêm truyền hay viêm gan huyết thanh, có thời gian ủ bệnh dài hơn: 80 ngày, lây bệnh theo đường máu do virus B gây nên. Vì vậy bệnh thường được gọi là viêm gan B.

Viêm gan A và B chỉ khác nhau về dịch tễ học và thời gian ủ bệnh nhưng rất giống nhau bệnh cảnh lâm sàng và về tổn thương giải phẫu bệnh.

## 1. VIÊM GAN NHẸ - VIÊM GAN CẤP THÔNG THƯỜNG

Đây là 1 thể viêm gan nhẹ và còn được gọi là viêm gan lành tính

### 1.1. Giai đoạn tiền hoàng đản

Đại thể: gan bình thường hoặc xung huyết nhẹ, túi mật bình thường hoặc nhèo.

Vi thể: tuỳ theo thời gian đã ủ bệnh, cấu trúc gan thay đổi nhẹ hoặc đã có những dấu hiệu tổn thương nặng hơn và lan rộng như ở **giai đoạn hoàng đản**.

### 1.2. Giai đoạn hoàng đản hoạt động

Hoàng đản kéo dài từ 6 ngày đến 15 ngày

Đại thể: mới đầu gan có thể hơi to ra, xanh nhợt và mềm, có lẽ do phù, ở giai đoạn hoạt động : gan to hơn , bờ gan tròn, mầu đỏ, sẫm, mặt gan nhẵn. Từ ngày thứ 8 đến ngày thứ 10 vỏ gan hơi dày và mặt gan hơi ráp, mầu xám nhạt. Túi mật phù và mềm. Tổn thương mô học hầu như bao giờ cũng rõ nét nhưng khác nhau về mức độ giữa các trường hợp. Mức độ rối loạn sinh học và mức độ tổn thương thực thể không hoàn toàn ăn khớp nhau.

Tổn thương nhu mô: Trong giai đoạn hoạt động, kéo dài 10 ngày, cấu trúc tiểu thuỷ vẫn tồn tại nhưng vùng trung tâm tiểu thuỷ bị rối loạn về thể tích và tính bắt màu của tế bào. Những tế bào này tròn, sáng hoặc trương phình. Nhân vẫn bình thường hoặc sưng và túi hoá hoặc đã đông đặc và co lại. Những tổn thương thoái hoá khả hồi này có thể dẫn tới những tổn thương tiêu tế bào bất khả hồi. Những tế bào hoại tử phân tán trong các xoang, mang hình thái của những thể Councilman, đôi khi bị những đại thực bào bao vây và làm tan vỡ thành những mảnh có đường kính vài micromét. Những thể Councilman này rất hiếm hoặc không có trong đa số các viêm gan virus thông thường. Hoại tử toàn tĩnh có thể chỉ xảy ra ở 1 phần của bào tương tế bào gan và có thể nhìn thấy dưới dạng những vùng toàn hoá đậm đặc. Mức độ trầm trọng của viêm gan bao giờ cũng liên quan tới sự lan rộng của vùng tổn thương trong tiểu thuỷ và sự phong phú của tế bào hoại tử. Sắc tố mật bao giờ cũng có mặt ở các trung tâm tiểu thuỷ và hiếm hơn ở vùng kế cận của khoáng cua.

Mức độ ứ mật có thể khác nhau, không bắt buộc cần phải tương ứng với mức độ bilirubin trong máu. Các tế bào có thể chứa đựng những hạt lipofuscin.

thường không có nhiễm mō. Glycogen giảm rõ rệt trong các tế bào sáng hoặc trương phình.

Dấu hiệu tái tạo xuất hiện rất sớm. Những tế bào có nhân chia và những tế bào hai nhân có bào tương kiềm tính và một số rất ít hợp bào, nằm xen giữa những tế bào đã biến chất.

Những tổn thương trung mō thường xuyên phối hợp với tổn thương nhu mō. Tổn thương mạnh mẽ hơn sau lúc khởi đầu của tổn thương vài ngày và sẽ tăng lên trong giai đoạn tái tạo. Tuy nhiên từ giai đoạn tiền hoàng đàm, các tế bào nội mō và tế bào Küpffer đã bị sưng lên do ngấm nước phù. Ở giai đoạn hoạt động, sự tăng sinh và sưng phù của tế bào tạo thành những đám, ít nhiều làm lấp các xoang huyết quản.

Lưới liên vōng thường giữ được nguyên vẹn hoặc bị rối loạn nhẹ ở vùng trung tâm tiểu thuỷ. Xâm nhập tế bào viêm không thay đổi và đạt tới điểm tối đa sau khi bệnh đã tiến triển được vài ngày. Khoảng cửa chứa nhiều tế bào lympho và tương bào, phân bố thành những lớp khá dày đặc. Nằm xen giữa những tế bào viêm trong tiểu thuỷ, người ta thấy hoặc có sự xâm nhập tế bào đơn nhân lan toả nhẹ hoặc những đám nhỏ tế bào dạng lympho và các mô bào, đôi khi tạo thành những hạt nằm cạnh các tế bào hoại tử.

Các ống mật có thể bị tổn thương; lớp biểu mô bị sưng và sáng hoặc ngược lại bị co lại và bị phân hủy do viêm. Những ống ở vách, xung quanh tiểu thuỷ thường rất nhỏ hẹp, khó phát hiện ra, hay có thể nhìn thấy chúng có hình thái tương tự như ống mật tân tạo. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thuỷ đôi khi có lớp nội mō bị dầy lên hoặc bị tế bào viêm bao quanh.

Những nhánh của động mạch gan bình thường như những nhánh tĩnh mạch cửa. Bạch mạch bị giãn nhẹ và bị các thành phần viêm bao quanh.

### 1.3. Giai đoạn hồi phục và khôi

Kéo dài từ ngày thứ 10 đến ngày thứ 30. Những tổn thương ở nhu mō không còn nữa, chỉ còn lại hình ảnh những tế bào không đều nhau hoặc không đồng màu. Sự tái tạo vẫn hoạt động, được minh chứng bằng sự hiện diện của nhiều tế bào hai nhân.

Dấu hiệu tổn thương lớp trung mō còn tồn tại lâu hơn. Từ lúc mở đầu giai đoạn hồi phục, các tế bào Küpffer chứa những hạt nhỏ hoặc những cục lớn màu nâu nhạt. Những cặn này có thể nhuộm bằng PAS và Perle. Sự xâm nhập ở khoảng cửa là dấu hiệu cuối cùng còn lại. Nó chứa khá nhiều mô bào và cặn sắc tố.

Đại đa số trường hợp, bệnh không để lại một di chứng nào, và sự trở lại bình thường về mặt giải phẫu cùng với sự tồn tại nguyên vẹn của lưới liên vōng, tương ứng với sự tiêu biến mọi dấu hiệu lâm sàng và sinh học.

## **1.4. Những biến thể giải phẫu - lâm sàng**

### **1.4.1. Viêm gan ứ mật**

Là một thể hiếm gặp, xảy ra không khác gì nhau trong viêm gan A hoặc B và với một tần số khá lớn ở thời kỳ dịch tễ.

**Đại thể :** gan thường bị phì đại, bờ trước sác không có hệ thống ống mật bị giãn dưới lớp vỏ. Túi mật bình thường hoặc nhèo.

**Vi thể :** ứ mật chủ yếu ở trung tâm tiểu thuỷ, hạt màu xanh nhạt làm giãn những tiểu quản mật và những khoảng gian bào. Bào tương có nhiều hạt mật vàng. Tế bào Kupffer cũng chứa một ít mật. Những dấu hiệu tổn thương: Đôi khi có khá nhiều bạch cầu đa nhân ở quanh hoặc trong tiểu quản mật.

Việc chẩn đoán phân biệt giữa viêm gan ứ mật do nhiễm độc hoặc do thuốc và ứ mật đơn thuần do cơ giới thường khó hoặc không thực hiện được nếu chỉ dựa vào tiêu chuẩn hình thái. Sự ứ mật do cơ giới cũng ở trung tâm tiểu thuỷ là chủ yếu, kèm theo những dấu hiệu kín đáo của tổn thương tế bào và có ít hoặc không có tổn thương ở khoảng cửa.

### **1.4.2. Viêm gan kéo dài**

Là một thể bệnh lâm sàng và sinh học nhưng đôi khi bệnh được phát hiện thuận tuý bằng chẩn đoán mô học. Bệnh được thể hiện ở sự tồn tại những tổn thương tối thiểu hoặc rõ ràng từ tuần thứ 5 tới tuần thứ 20 hoặc hơn nữa. Trong trường hợp viêm gan cấp thông thường chính sự tồn tại của những tiêu chuẩn tiêu tế bào, xâm nhập viêm và ứ mật đã khiến người ta chú ý tới. Các tổn thương phải được phát hiện một cách có hệ thống trên sinh thiết. Đôi khi chúng trầm trọng hơn rất nhiều trong khi những dấu hiệu lâm sàng và sinh học còn đang chưa rõ ràng. Đại đa số trường hợp chỉ có vài tế bào sưng phù, một số rất ít tế bào hoại tử toan tính và sự xâm nhập viêm ở khoảng cửa.

Tế bào Kupffer tăng sinh, xưng phù và nhiễm sắc tố. Một số công trình nghiên cứu đã cho thấy gần 50% bệnh nhân viêm gan thông thường vẫn duy trì những tổn thương giải phẫu của viêm gan tồn tại qua ngày thứ 30 và 15-20% bệnh nhân tới tháng thứ 12.

### **1.4.3. Viêm gan ứ mật kéo dài**

Có vàng da rõ, kéo dài từ sau tuần thứ 6 đến tuần thứ 8. Những dấu hiệu sinh học của tiêu tế bào có thể giảm đi gần như hoàn toàn. Việc chẩn đoán phân biệt với tắc cơ giới trở thành vấn đề chủ yếu.

**Đại thể :**

Gan có màu xanh nhạt (không sưng) túi mật bình thường hoặc nhèo.

**Vị thể :**

**Sự tích tụ những hạt mật vân trầm trọng kết hợp với sự xâm nhập viêm ở khoảng cửa.** Sự thoái hoá tế bào có thể mất đi hoàn toàn. Hình thái tổn thương trở nên rất gần gũi với vàng da úm mặt cơ giới.

#### *1.4.4. Viêm gan tái phát*

Bệnh được đặc trưng ở sự tái lập những dấu hiệu sinh học và lâm sàng. Sinh thiết gan cho thấy có khi là những tổn thương vẫn trầm trọng như ở giai đoạn hoạt động nguyên phát, có khi là một nhu mô rất ít biến đổi với một ít tế bào hoại tử và có sự xâm nhập viêm ở khoảng cửa.

Ba thể giải phẫu lâm sàng trên có thể khôi hoàn toàn, hoặc có khoảng 3 - 5% trường hợp diễn biến tới viêm gan mạn và xơ gan.

#### *1.4.5. Viêm gan có hoại tử vùng*

Nó tương ứng với một số viêm gan cấp do virus thể kịch phát (severe) nhưng tiến triển khả quan.

Lâm sàng: vàng da rõ, thể trạng giảm sút ít nhiều, không có rối loạn bệnh lý não - gan. Những dấu hiệu sinh học của tiêu tế bào và viêm khá trầm trọng. Các triệu chứng kéo dài nhưng được cải thiện dần.

Đại thể: gan sớm bị vỡ xuống, vỏ gan dày không đồng đều và đa sắc. Tế bào gan bị hoại tử từng đám ở vùng trung tâm của những tiểu thuỷ dung phân tán hoặc tập trung. Ở những thể nặng hơn, tổn thương gần giống như tổn thương của viêm gan nặng thể bán cấp. Đám hoại tử phát triển giữa các trung tâm tiểu thuỷ và giữa khoảng cửa với tĩnh mạch trên gan tạo thành những cầu nối lan rộng trong các phân thuỷ. Các cầu hoại tử này dần bị xơ hoá, giàu những sợi dây liên vỡ dài, chạy song song. Chúng là thành phần còn sót lại của các xoang tĩnh mạch ở vùng nhu mô bị hoại tử xẹp xuống. Nhiều tế bào viêm loại đơn nhân, đại thực bào và mô bào xâm nhập.

Đôi khi người ta thấy ở đây những di tích của khoảng cửa, những đám tế bào gan còn sót lại đang trên đường tái tạo thành hình giả túi tuyến.

Trong trường hợp khỏi bệnh, những đám xơ có thể thoái triển dần hoặc vẫn tồn tại khiến cho mặt gan vỡ xuống.

Một số trường hợp, viêm vẫn tiếp tục, tổn thương gan sẽ tiến dần tới một viêm gan mạn thể tấn công và tám trợ cho sự hình thành một xơ gan thật sự.

#### *1.4.6. Viêm gan không hoảng đám*

Bệnh được xác định do có tổn thương ở gan, có biểu hiện lâm sàng, ở xét nghiệm sinh học và giải phẫu nhưng không vàng da. Những dấu hiệu lâm sàng rất ít và viêm gan có thể chỉ thoáng qua, không xuất hiện nên cũng không có xét nghiệm sinh học để phát hiện những biến đổi giống như ở viêm gan cấp thông thường nhưng kém rầm rộ hơn. Sinh thiết gan có thể thấy những tổn

thương giống hệt như ở viêm gan thông thường hoặc những tổn thương nhẹ với tế bào bị bóng hoá hoặc hoại tử. Ứng mực không thấy xuất hiện hoặc rất nhẹ. Xâm nhập tế bào viêm ở khoảng cửa không nhiều. Những thể viêm gan có những tổn thương tối thiểu như vậy còn được gọi là viêm gan phản ứng.

#### 1.4.7. Viêm gan không có triệu chứng

Chủ yếu ở những trường hợp không có triệu chứng lâm sàng rõ rệt nhưng có kháng nguyên HBsAg trong máu.

Về phương diện hình thái, xét nghiệm mô học, qua nhiều mảnh sinh thiết có thể thấy cá biệt những tổn thương kín đáo của viêm gan thông thường do virus hoặc những xâm nhập viêm ở khoảng cửa.

#### 1.4.8. Viêm gan ở trẻ em

Thường gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ còn bú do mẹ bị viêm gan cấp hoặc có mang HBsAg truyền sang.

Bệnh thường xuất hiện ở ngày thứ 50 đến 150, thường là nhẹ, có khi có vàng da và rất ít khi gây tử vong. Bệnh nhân thường mang HBsAg khá lâu dài và α - foeto protein cũng tăng lên. Vì thế cho thấy những tổn thương nhẹ, lưới liên vông thường bị rối loạn, đặc biệt có khi thấy cả những hợp bào. Bệnh thường khỏi hẳn không để lại di chứng, hiếm trường hợp chuyển thành viêm gan mạn.

## 2. VIÊM GAN NẶNG

Theo OMS, viêm gan nặng chủ yếu là hoại tử khói hoặc bán khói của gan, kết hợp với những dấu hiệu thần kinh thể hôn mê và dẫn tới tử vong với tỷ lệ cao, ở những khoảng thời gian khác nhau.

Viêm gan nặng hiếm khi xảy ra, chiếm khoảng 0,2-0,5% các trường hợp viêm gan A. Ở viêm gan B tỷ lệ mắc có cao hơn. Người già, phụ nữ có mang, người suy dinh dưỡng, bị mắc bệnh nhiều hơn và có tỷ lệ tử vong cao hơn.

Viêm gan nặng thường do virus là chính nhưng còn có thể do độc chất, do thiếu Oxy, hoặc do rối loạn chuyển hoá. Tuy nhiên tổn thương do virus vẫn được coi là cơ sở để mô tả cho mọi viêm gan nặng.

Nhìn chung viêm gan nặng thường được đặc trưng bởi những dấu hiệu sau:

- Rối loạn tâm thần dẫn đến hôn mê
- Chức năng gan bị rối loạn nặng
- Gan bị nhỏ đi
- Hoại tử tế bào gan chiếm ưu thế, tập trung thành khói.

Căn cứ vào bệnh cảnh lâm sàng, xét nghiệm sinh học và khoảng thời gian

tiến triển từ xuất hiện vàng da đến hôn mê, người ta đề nghị phân loại viêm gan nặng thành 3 thể :

- Viêm gan tối cấp : dẫn đến hôn mê dưới 4 ngày
- Viêm gan cấp : 4-21 ngày
- Viêm gan bán cấp : trên 21 ngày

## 2.1. Viêm gan tối cấp

Rokitanski đã mô tả bệnh này từ năm 1842 dưới tên là teo gan vàng với sự xuất hiện vàng da rồi tiếp đó chưa đầy 4 ngày sau, bệnh nhân đi vào hôn mê. Thường 90% trường hợp đã tử vong sau 3-10 ngày phát sinh hoặc tối đa là sau 20 ngày.

Những dấu hiệu sinh học bị rối loạn đều rất sớm và rất nặng.

Đại thể:

Gan nhạt màu và nhão. Vỏ gan hơi nhăn nhúm và ráp, đôi khi mầu loang lổ và điểm những chấm đỏ hồng. Khi chết, gan hầu như bao giờ cũng bị teo, nhưng chưa teo nhiều. Thuỷ gan trái teo nặng hơn.

Vi thể:

Hoại tử tế bào xảy ra rất sớm ngay sau 2 đến 3 ngày có triệu chứng lâm sàng. Hoại tử khuếch tán thành từng mảnh rộng lớn, mới đầu là hoại tử toan tính nhưng sau đó tế bào bị tan vỡ nhanh chóng. Tế bào mô gan ở đây trở thành một đám bùng nhùngh những mảnh tế bào. Tế bào gan tương đối lành mạnh chỉ còn thưa thớt ở vùng chu vi tiểu thuỷ. Không có hình ảnh tái tạo tế bào gan.

Tuy nhiên, khuôn liên vông vẫn được bảo tồn, tế bào Kupffer nở to.

Khoảng cửa phù nề, xâm nhập tế bào viêm các loại, nhiều nhất là bạch cầu đa nhân và tương bào.

## 2.2. Viêm gan cấp

Thường gặp hơn thể tối cấp, có thể kéo dài tới 5-6 tuần, 90% trường hợp bị tử vong. Tuy nhiên nếu điều trị tích cực và có phương pháp thì tỷ lệ tử vong có thể hạ xuống 80%.

Đại thể:

Gan teo rõ rệt : có khi chỉ còn cân nặng 500-600 gr. Vỏ gan nhăn nhúm và dày.

Vi thể:

- Luckes và Mallory nhận thấy 1/3 trường hợp có thể tổn thương giống như ở thể tối cấp. Các trường hợp khác tổn thương hoại tử ít lan rộng hơn.

- Bắt đầu xuất hiện những tế bào gan tái tạo, chủ yếu ở vùng chu vi tiêu thuỷ, tạo thành những hạt tái tạo.
- Xuất hiện những ống mật tân tạo (ống mật giả) quanh các ổ hoại tử.
- Xâm nhập mạnh tế bào viêm ở khoảng cửa và có khi cả trong tiêu thuỷ gan thành những hạt viêm nhỏ.
- Khuôn liên vũng vẫn được bảo tồn

Trong trường hợp sống sót, sự tái tạo hoạt động mạnh từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 6 sau giai đoạn hôn mê. Cấu trúc gan có thể trở lại như cũ do khuôn liên vũng được bảo tồn.

### **2.3. Viêm gan bán cấp**

Bệnh có thể kéo dài từ vài tuần đến vài tháng.

Tỷ lệ sống sót khá cao, có thể lên tới 30-35% các trường hợp. Tử vong thường xảy ra từ ngày thứ 20 đến thứ 100 của bệnh.

Đặc điểm tổn thương chủ yếu là: phối hợp giữa hoại tử, xơ hoá và tái tạo. Nó khác viêm gan cấp ở chỗ có sự tái tạo và xơ hoá. Nó khác xơ gan ở chỗ: có hoại tử tế bào mạnh mẽ và không đảo lộn cấu trúc gan.

Đại thể:

Trong trường hợp tử vong quá sớm, gan teo nặng nhất là gan trái. Mật độ gan không đồng đều, có chỗ nhão, có chỗ chắc. Màu sắc trên diện cắt cũng không đồng đều, có chỗ đỏ thẫm, có chỗ xám, có chỗ vàng xanh do ứ mật.

Nếu tiến triển kéo dài, những hạt tái tạo không đều nhau được hình thành rải rác, lồi trên mặt gan. Trên mặt cắt các hạt gan này có kích thước không đồng đều và màu sắc không giống nhau.

Vi thể:

Hoại tử lan rộng có khi toàn tiêu thuỷ hoặc nhiều tiêu thuỷ. Các ổ hoại tử phân bố không đều trong toàn bộ gan. Ở đây các tế bào gan hầu như biến mất. Những phản ứng của tổ chức sớm xảy ra mạnh mẽ (tăng sinh xơ). Các xoang huyết quản xung huyết mạnh, xâm nhập nhiều tế bào viêm loại một nhân. Tế bào Kupffer nở to và chứa đầy những mảnh tế bào hoại tử hoặc những hạt sắc tố.

Tế bào viêm xâm nhập mạnh mẽ ở khoảng cửa và vách các tiêu thuỷ, mới đầu là những bạch cầu đa nhân trung tính, những tương bào, sau đó là những tế bào lympho và **đại thực bào** đến thay thế.

Viêm nội mạc tĩnh mạch trung tâm tiêu thuỷ khá phổ biến.

Cấu trúc của hệ thống lưới liên vũng bị rối loạn. Có chỗ bị tan rã hoàn toàn, có chỗ những sợi liên vũng biến thành những sợi tạo keo, tạo điều kiện

hình thành những xơ cùt xâm lấn vào nhu mô gan hoặc biến những xoang huyết quản thành những huyết quản trưởng thành. Bên cạnh những vùng hoại tử, rải rác có những hạt nhu mô gan mới được hình thành, có kích thước không đều nhau và có cấu trúc không giống một tiểu thùy bình thường.

Đây là kết quả của những tế bào gan tái tạo thành từng đám ở những nơi mà các khuôn liên võng đã bị phá vỡ hoặc do kết quả của mô xơ xâm lấn, chia cắt và bao quanh phần nhu mô gan còn lại.

Những hạt nhu mô này cũng có những tổn thương thoái hoá, hoại tử tế bào ở những mức độ nặng nhẹ khác nhau.

Toàn thể những tổn thương trên cho thấy ở những trường hợp sống sót, gan thường dẫn đến tổn thương viêm mạn hoặc xơ gan có hạt to và không đều.

### 3. VIÊM GAN MẠN

#### 3.1. Mở đầu

Viêm gan mạn khá phổ biến ở khắp mọi nơi, nhưng mãi tới 1947 mới được Heinrich Kalk là người đầu tiên mô tả bệnh này một cách hệ thống và đề nghị tách nó thành một thể bệnh biệt lập trong bệnh học người. Tuy nhiên, từ "viêm gan mạn" không dễ dàng được chấp nhận ngay do tính đa dạng về triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm sinh học nên tiêu chuẩn phân loại bệnh khó thống nhất. Vì vậy Desmet đã tập hợp 49 tên gọi khác nhau cho riêng bệnh này - Page và Good đặt tên là "Viêm gan tương bào" (Hepatitis plasmocytaire) cho những trường hợp tương bào chiếm ưu thế trong số tế bào viêm xâm nhập ở gan.

- Baggett, đã gặp những trường hợp viêm gan có đầy đủ những triệu chứng của một lupus ban đỏ và có cả tế bào Hargrave trong máu nên đặt tên cho bệnh là viêm gan dạng "lupus".

- Popper, Summerchill và một số tác giả Liên Xô (cũ) quan niệm viêm gan mạn và xơ gan chỉ là các giai đoạn của một quá trình bệnh lý nên đặt cho chúng một cái tên chung là "bệnh gan mạn tính hoạt động". (maladie chronique active du foie).

Đến năm 1968, tại hội nghị gan mật Châu Âu De Groote và Thaler đưa ra 1 phân loại mới chủ yếu dựa vào tiêu chuẩn mô bệnh học. Cụ thể viêm gan mạn có thể phân loại như sau:

- Viêm gan mạn tính tồn tại
  - Viêm gan mạn tính tấn công
- Thể vừa
- Thể nặng

Cách phân loại này được đa số các chuyên gia về gan mạn ở Châu Âu chấp nhận. Nó bao hàm cả ý nghĩa lâm sàng và tiên lượng. Nó đáp ứng được thực tiễn lâm sàng:

- Mọi trạng thái viêm gan mạn đều có thể xếp vào hai loại trên.
- Sự phân loại 2 loại viêm gan mạn tính kể trên là rất cần thiết vì tiên lượng rất khác nhau. viêm gan mạn thể tồn tại ít ảnh hưởng đến sức khoẻ và không tiến triển đến xơ gan. Trái lại viêm gan mạn thể tấn công ảnh hưởng nhiều tới sức khoẻ và có nhiều khả năng tiến đến xơ gan.

### 3.2. Nguyên nhân

Viêm gan do virus B là nguyên nhân chủ yếu của viêm gan mạn, trái lại viêm gan A không thể chuyển sang mạn tính. Điều đó được khẳng định từ khi phát hiện kháng nguyên AU trong máu bệnh nhân.

Có tỷ lệ nhất định của viêm gan cấp chuyển thành viêm gan mạn đặc biệt là viêm gan có thời gian ủ bệnh dài (HB). Tỷ lệ đó thay đổi tùy theo thống kê của từng tác giả: từ 0,15% của V.Lichkova (1970) tới 40,4% của Lasinoski(1962). Nhưng ở đây người ta thấy tầm quan trọng của sự hiện diện HBsAg trong máu bệnh nhân viêm gan mạn. Theo báo cáo của Kaboth và cs 78% bệnh nhân viêm gan mạn thể tồn tại và 61% bệnh nhân viêm gan thể tấn công có HBAg trong máu.

Nelson và cs (1972) còn cho thấy những trường hợp viêm gan cấp có HBAg tồn tại trong máu quá 13 tuần lẻ đều chuyển sang viêm gan mạn .chứng tỏ thời gian nhiễm virus huyết càng kéo dài thì càng có nhiều khả năng chuyển thành viêm gan mạn .

Điều đó nói lên: viêm gan B là hậu quả nhiễm HBAg và viêm gan mạn là hậu quả của nhiễm HBAg kéo dài sau khi đã mắc viêm gan cấp.

Khoảng thời gian để viêm gan B thông thường có thể chuyển sang viêm gan mạn phải là từ trên 6 tháng theo các tác giả Châu Âu và phải 1 năm theo các tác giả Mỹ.

### 3.3. Giải phẫu bệnh (mô bệnh học)

Ở viêm gan cấp, tổn thương chủ yếu là hoại tử nhu mô gan. Trái lại ở viêm gan mạn tổn thương chủ yếu lại là phản ứng viêm của lớp trung mô.

#### 3.3.1 Viêm gan mạn thể tồn tại

Bệnh thường thứ phát sau một viêm gan nhẹ, có hoặc không có vàng da, có những dấu hiệu lâm sàng và sinh học thường xuyên hoặc cách quãng trong khoảng thời gian từ 6 tháng hoặc 1 năm tùy theo từng tác giả. Tổn thương được phát hiện qua nội soi và sinh thiết gan.

- **Đại thể:**

Gan không bình thường, hơi cương sưng nhưng không bị võng xuống. Mặt gan không nhẵn, hơi bị gợn ráp.

- **Vi thể:**

Các khoảng cửa hơi bị giãn rộng trở thành những hình tròn hoặc hình sao và bị xâm nhập những tế bào lympho và tương bào. Chúng có thể tập trung thành những đám nhỏ, xơ tăng sinh nhẹ, ống mật vẫn bình thường, các tế bào viễn quanh khoảng cửa vẫn nguyên vẹn hoặc bị phân giải nhẹ. Những tổn thương này có thể chỉ xuất hiện ở một phần hoặc toàn bộ các khoảng cửa. Tiểu thuỷ gan hoặc vẫn bình thường hoặc có một số ổ viêm xâm nhập cùng với các tế bào gan bị thoái hoá trong hoặc đã trở thành những thể Councilman.

Đôi khi ở vùng trung tâm tiểu thuỷ các tế bào gan không đều nhau và có tăng sinh nhẹ tế bào Kupffer. Hiện tượng ứ mật hoặc nhiễm mõi không xảy ra.

Tổn thương này có thể tồn tại trong nhiều năm hoặc tự nhiên thoái triển sau nhiều tháng. Khoảng 10-12% có thể tiến triển thành viêm gan mạn nặng. Tuy nhiên không bao giờ trở thành xơ gan. Chủ yếu vẫn là thể lành tính. Nhưng đôi khi khó chẩn đoán phân biệt với di tích của viêm gan thông thường hoặc viêm gan nhẹ kéo dài.

*3.3.2. Viêm gan mạn thể tấn công*

Viêm bao gồm những tổn thương rõ rệt, bao giờ cũng phát triển từ nhẹ tới nặng hơn hay thành xơ gan.

- **Đại thể:**

Hình thái thay đổi theo thời gian bị tổn thương nhưng mặt gan bao giờ cũng võng xuống nhiều hoặc ít, có khi tạo thành những hạt và thành xơ gan trong một số trường hợp.

- **Vi thể:**

Các khoảng cửa hầu hết đều rộng ra, thường tạo thành những hình sao. lớp tế bào gan bị phân giải rất rõ do bị xâm nhập viêm, bao gồm những tế bào lympho, những tương bào và đôi khi cả những bạch cầu đa nhân trung tính và toan tính.

Nhu mô gan cạnh các khoảng cửa cũng bị phân giải thành những hạt nhỏ bao gồm 2-3 tế bào gan bị thoái hoá, có khi có tế bào nhân đông. Những tế bào này thường hợp thành hình túi, bao giờ cũng có tế bào viêm bao quanh. Những tế bào viêm này còn xâm nhập ít nhiều vào trong tiểu thuỷ gan. Ở đây còn có xơ tăng sinh, trong đó có nhiều sợi liên võng.

Sự phân giải tế bào gan và có xâm nhập viêm đã tạo nên hình ảnh những đám "mồi gặm".

Trong trường hợp bệnh tiến triển rất nhanh và nặng, những tế bào viền được hoàn toàn thay thế bởi tế bào viêm khiến vách các khoảng cửa không còn thấy rõ và có hình thái như mồi găm. Những vách xơ và viêm từ khoảng cửa xâm nhập vào các tiểu thùy tạo thành những cầu nối từ khoảng cửa này sang khoảng cửa khác hoặc từ khoảng cửa tới tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy. Ở những trường hợp nặng như vậy, những tổn thương của nhu mô gan cũng tương đối điển hình như trong viêm gan cấp: những ổ hoại tử lan rộng ở trung tâm tiểu thùy hoặc ở vùng chu vi tiểu thùy. Những hoại tử như vậy nhanh chóng phá huỷ cấu trúc tiểu thùy gan và sớm dẫn tới xơ gan.

Từ những tổn thương đã được mô tả ở trên, người ta đã xây dựng những tiêu chuẩn hình thái để chẩn đoán phân biệt giữa các thể của viêm gan mạn.

**Bảng 1: Tiêu chuẩn hình thái để chẩn đoán viêm gan mạn thể tồn tại**

**Có định:**

- Các cấu trúc tiểu thùy vẫn nguyên vẹn.
- Các khoảng cửa bị xâm nhập những tế bào viêm mạn tính nhưng ranh giới vẫn khá rõ.
- Có tế bào viêm xâm nhập vào nhu mô gan.

**Không bắt buộc:**

- Xơ hoá nhẹ các khoảng cửa
- Ổ "mồi găm" hiếm
- Có dấu hiệu viêm gan cấp

**Bảng 2**

**Tiêu chuẩn hình thái để chẩn đoán viêm gan mạn thể tấn công**

**Có định:**

- Cấu trúc tiểu thùy bị biến dạng nhưng không bị phá hủy.
- Nhiều tế bào viêm mạn xâm nhập ở các khoảng cửa và cả ở chu vi các tiểu thùy.
- Nhiều ổ "mồi găm"
- Nhiều tế bào viêm xâm nhập trong các nhu mô gan.

**Không bắt buộc:**

- Có dấu hiệu viêm gan cấp, nhất là thể hoại tử tế bào gan ở trung tâm tiểu thùy và quanh khoảng cửa.
- Xuất hiện những giải xơ viêm trong các tiểu thùy.

## ÁP XE GAN

Áp xe gan được mô tả lần đầu tiên bởi một thầy thuốc Anh ở Ấn Độ, và chất emetin đã chữa khỏi một số trường hợp, nên trước đây có quan niệm cho rằng bệnh sinh ra do amip. Nhưng có nhiều áp xe gan không do amip, mà do vi khuẩn thường.

Có nhiều nguyên nhân sinh áp xe gan và chia thành nhiều loại:

- Áp xe gan do amip.
- Áp xe gan đường mật do giun sán.
- Áp xe gan do sỏi đường mật.
- Áp xe gan do viêm đường mật, không có giun sán hoặc sỏi.
- Áp xe gan do viêm ruột thừa.
- Áp xe gan do nhiễm khuẩn huyết.

Tuy nhiên, có thể quy lại hai cơ chế chủ yếu sinh áp xe gan là: do đường huyết (amip và vi khuẩn đến gan theo đường tuần hoàn) và do đường mật (giun sán hay sỏi có bội nhiễm vi khuẩn từ đường tiêu hóa lên).

Các vi khuẩn đến gan theo ba đường chính:

- Tĩnh mạch cửa: áp xe do viêm ruột thừa.
- Động mạch gan: áp xe do nhiễm khuẩn huyết
- Ống mật: áp xe do giun, sỏi, do chít hẹp đường mật..

Áp xe gan là một bệnh khá phổ biến. Hai loại áp xe gan được chú ý nhất ở Việt Nam là:

- Áp xe do amip.
- Áp xe do giun.

### 1. ÁP XE GAN DO AMIP

Áp xe gan do amip thường gặp ở nam nhiều hơn nữ, với tỷ lệ 4/1. Lứa tuổi hay mắc nhất là từ 30 đến 50.

Bệnh có thể xảy ra cùng thời gian với kiết lỵ do amip, ở thời kỳ lỵ cấp tính hay mạn tính.

Kén amip, thể gây bệnh (Entamoeba dysenteriae) vào ruột gặp điều kiện thuận lợi sẽ phát triển thành thể hoạt động gây loét ở ruột, nhất là vùng manh tràng. Bằng giả túc, amip di động qua kẽ mô, lọt vào tuần hoàn cửa để đến gan.

Người ta cho rằng thân chung tĩnh mạch cửa quá ngắn (6-8 cm) nên máu qua đó vẫn chảy theo hai luồng: máu của tĩnh mạch mạc treo tràng trên đổ vào gan phải là chủ yếu, máu của tĩnh mạch mạc treo tràng dưới đổ vào gan trái. Do đó thường gặp áp xe amip ở gan phải.

### 1.1. Đại thể

Đến gan, amip làm tắc mạch nhỏ gây nhồi huyết, đồng thời giải phóng ra men gây hoại tử tế bào gan.

Ở thời kỳ đầu, gan to, phản ứng xung huyết, màu đỏ; trên mặt cắt máu chảy nhiều thường có một ổ mô hoại tử màu xám hơi đỏ, vây quanh có một vùng mô gan màu tím sẫm do xung huyết mạnh.

Mô hoại tử tăng dần, hình như tế bào gan bị tiêu huỷ do một men đặc biệt của amip. Mủ amip không giống mủ thông thường mà thường giống một mô hoại tử khô, mất máu, màu nhạt, mủn nát, hơi lỏng. Thường có một ổ áp xe duy nhất nằm gần bề mặt gan như kiểu áp xe hạnh nhân.

Có trường hợp áp xe rất lớn chiếm toàn bộ gan phải, chứa hàng lít mủ. Ngược lại có thể gặp nhiều áp xe nhỏ nằm rải rác trong nhu mô gan giống như những củ lao ở phổi, tuy ít gặp.

Vách áp xe lúc đầu nhám nhở, không có ranh giới rõ ràng với mô gan xung quanh.

Dần dần phản ứng xơ xuất hiện tạo thành một vách tương đối rõ.

Chất mủ thường có màu trắng, nếu có chảy máu, mủ sẽ pha lẫn màu đỏ biến dần thành màu nâu thẫm (màu sôcôla).

Mô gan quanh ổ áp xe thường xung huyết nặng, màu thẫm hơn vùng chu vi.

### 1.2. Vi thể

Ở giai đoạn đầu khi chưa thành mủ, ổ áp xe chỉ là một đám gan hoại tử, xác tế bào rời rạc, toan tính và mất nhân. Xung quanh có một hàng rào bạch cầu đa nhân, số lượng tương đối ít, lẫn với một số đại thực bào. Ngoài cùng là lớp tế bào gan thoái hoá dở dang và teo nhỏ xen lẫn với những tế bào viêm cùng các xoang huyết quản giãn rộng đầy hồng cầu. Khi áp xe hình thành, ở trung tâm, chất mủ gồm một số bạch cầu đa nhân thoái hoá, những mảnh tế bào và hạt mỡ. Ở khu trung gian, ngoài bạch cầu đa nhân có nhiều tế bào viêm loại một nhân, chủ yếu là đại thực bào. Ngoài cùng, vách xơ đang hình thành: Những sợi liên kết non xen lẫn các tế bào viêm, vây quanh ổ áp xe. Tế bào ở xung quanh bị chèn ép, dẹt, kéo dài, rời rạc. Vách áp xe càng ngày càng rõ hơn, do mô xơ phát triển, nhưng không bao giờ rõ nét như trong áp xe gan đường mật và không bao giờ là thành của ống mật.

Có thể tìm thấy amip trong đám mủ hoặc ở vách áp xe, có khi khá xa, ngoài vách áp xe, do tính di động của amip. Nhưng không phải mọi trường hợp đều tìm thấy amip. Theo thống kê ở nước ngoài, thì khoảng 10% trường hợp tìm được amip trong bệnh phẩm tươi hoặc trên tiêu bản vi thể. Ở nước ta gặp nhiều hơn.

Các áp xe gan khác do đường huyết (do ruột thừa, nhiễm khuẩn huyết) cũng có một đặc điểm chung với áp xe gan do amip là không phát triển từ đường mật, nên thành áp xe không liên quan đến ống mật.

## 2. ÁP XE GAN ĐƯỜNG MẬT

Là một biến chứng của viêm đường mật cấp hoặc mạn tính. Ở Việt Nam thường do giun đũa hoặc sỏi gây nên. Một số trường hợp do chít hẹp một đoạn của ống mật, như khi bị ung thư đầu tụy, ung thư hạch quanh ống mật v.v...

Bệnh hay gặp ở trẻ em và phụ nữ.

Giun và sỏi gây tắc đường mật, có thể gặp ở ống mật chủ, ống gan, hay những nhánh nhỏ hơn.

Mật bị út đọng dễ bội nhiễm vi khuẩn từ ruột lên. Ống mật bị tổn thương do tắc ở phía dưới, giãn rộng dần và thành bị phá huỷ; vi khuẩn lan ra xung quanh tạo thành những ổ mủ (áp xe).

### 2.1. Đại thể

Nhìn chung gan to, nặng, thường có nhiễm mật, mặt gan nhẵn, rải rác có những ổ áp xe nhỏ đội vỏ gan lồi lên. Trên mặt cắt, ở thuỷ trái, thường có nhiều ổ áp xe, ít khi có một. Các áp xe, nối tiếp nhau theo đường các ống dẫn mật, kiểu tràng hạt, kích thước từ 1-3cm, có khi lớn hơn. Có trường hợp ổ áp xe không tròn mà chia nhánh hay chạy dài theo đường các ống mật.

Khi áp xe còn nhỏ, vách trong khá rõ xơ trắng, do mượn vách của ống mật. Mủ lỏng màu vàng hoặc trắng; khi nhiễm mật, mủ màu xanh, thường nặng mùi. Có khi người ta tìm thấy xác giun đũa hoặc sỏi ngay trong ổ mủ hay dưới ổ mủ.

Các ống mật còn lại thường giãn rộng, ở phía trên ổ áp xe, vách xơ dày.

### 2.2. Vi thể

Mủ áp xe do đường mật hơi giống áp xe do amip, nhưng nhiều tế bào mủ hơn mô hoại tử, nhiều bạch cầu đa nhân hơn đại thực bào. Với những áp xe nhỏ còn có thể thấy di tích vách ống mật với những tế bào biểu mô trụ hoặc vuông rơi vào lòng áp xe hoặc dính vào vách xơ dày.

Nhưng với những áp xe to, phá hủy nhiều mô gan thì rất khó phát hiện

thấy vách ống mật. Vách áp xe cũng chỉ là một riềng mỏ liên kết, xen lẫn nhiều tế bào viêm các loại ,nhưng dày hơn nhiều so với vách áp xe do amip vì nhiều chỗ là những vách mượn của thành ống mật đã bị phá huỷ.

Có những tổn thương cho phép chẩn đoán phân biệt với áp xe gan do amip như: nhu mô gan thường bị ứ mật, tổn thương nặng, xơ tăng sinh ở các khoảng cửa và nhiều tế bào viêm xâm nhập. Nhiều ống mật viêm, vách xơ dày, lồng bị lấp do giun đũa, do sỏi hay bùn mật. Thường gặp nhiều ống mật tân tạo.

# XƠ GAN

## 1. MỞ ĐẦU

Những phản ứng của gan trước những tác nhân xâm phạm khác nhau đều có thể dẫn tới sự hình thành những tổn thương xơ hoá. Có khi xơ chỉ khu trú, ít xâm lấn và không tiến triển.

Thực tế chính là những xơ sẹo của 1 tổn thương cấp. Nhưng có khi xơ lan toả, tiến triển xâm lấn làm đảo lộn cấu trúc gan, cuối cùng tạo nên xơ gan.

Sự phát triển thành xơ gan không do nguyên nhân quyết định. Các yếu tố gây bệnh khác nhau có thể tạo nên hình thái tổn thương như nhau. Trái lại cùng một yếu tố gây bệnh có thể phát triển những hình thái tổn thương theo chiều hướng khác nhau.

Như vậy xơ gan chỉ là 1 hội chứng bệnh lý mà không phải là một bệnh riêng biệt. Sự hình thành những tổn thương giải phẫu bệnh của gan có thể không liên quan gì tới nguyên nhân. Tuy nhiên đôi khi những dấu hiệu khác biệt nhỏ trong hình thái tổn thương cho phép nghĩ tới nguyên nhân cụ thể.

Vì vậy xơ gan thường được phân loại theo giải phẫu và theo nguyên nhân.

## 2. PHÂN LOẠI XƠ GAN

Xơ gan được dịch bởi chữ cirrhose do Laennec sử dụng từ 1819. Nó bắt nguồn từ tiếng La Mã là Kirrhos có nghĩa là màu vàng da cam vì các hạt đỉnh của xơ gan có màu đỏ hoe. Dần dần người ta phát hiện thấy xơ gan không chỉ có màu sắc như trên mà quan trọng hơn nữa là nó bị xơ xâm nhập nhiều làm cho gan trở nên rất chắc. Từ Cirrhose và Squirhe trở thành đồng nghĩa. Từ đó mọi trường hợp gan bị xơ hoá đều cùng mang tên "Cirrhose". Đến năm 1919 Fiessinger và Albot đã phân biệt giữa gan xơ hoá và xơ gan và định nghĩa cho xơ gan như một sự xơ hoá lan tỏa trong nhu mô gan, làm đảo lộn cấu trúc của gan.

Đến năm 1956 hội nghị quốc tế về gan họp tại Lahabana đã đặt ra tiêu chuẩn mô bệnh học của xơ gan bao gồm 5 đặc điểm tổn thương sau:

- Tổn thương tế bào gan: thoái hoá và hoại tử.
- Tái tạo tế bào gan thành hạt.
- Xơ tăng sinh lan tỏa.

- Tổn thương lan tỏa toàn gan
- Đảo lộn cấu trúc gan

Trên cơ sở đó hội nghị còn xây dựng tiêu chuẩn phân loại mô học theo nguyên nhân như xơ gan do rượu, xơ gan cửa, xơ gan dinh dưỡng, xơ gan sau hoại tử, xơ gan sau viêm gan, xơ gan mật.

Sau này trong khi vận dụng những tiêu chuẩn phân loại trên, nhiều trường hợp không hoàn toàn phù hợp, chính xác.

Đến năm 1974, tại hội nghị quốc tế về tiêu chuẩn hoá danh pháp các bệnh của gan, nhiều chuyên gia nổi tiếng như Popper H (Mỹ) A.H. Bagentoss(Mỹ) Miyaj T.(Nhật) Ramaligasavami V.(Ấn Độ) còn đề nghị sử dụng cách phân loại theo hình thái tổn thương đại thể của gan, cụ thể theo kích thước của những hạt đầu đanh.

Xơ gan hạt đầu đanh nhỏ (0,1-0,8 mm)

Xơ gan hạt đầu đanh to (0,8-2mm)

Xơ gan hạt đầu đanh khổng lồ (2-5cm).

Trên thực tế đa số trường hợp xơ gan không chỉ đơn thuần có một loại hạt đầu đanh mà thường có 2 loại hoặc nhiều hơn, không chỉ ở bệnh học người mà cả ở các thực nghiệm cũng cho thấy kích thước của hạt đầu đanh có thể thay đổi trong quá trình tiến triển của bệnh. Như vậy người ta thấy sự khó khăn, kể cả hình thái về xây dựng tiêu chuẩn phân loại.

### 3. TẠO MÔ HỌC

Xơ gan có nhiều nguyên nhân, trong đó viêm gan mạn tính, đặc biệt là viêm gan thể công kích có vai trò rất quan trọng. Nhưng dù nguyên nhân nào, xơ gan được hình thành phải do quá trình phát triển của 3 loại tổn thương phối hợp và tác động lẫn nhau, tạo thành một vòng xoắn xuýt nhau làm cho xơ gan ngày càng nặng thêm.

#### 3.1. Tổn thương tế bào gan

Có tác giả cho rằng mọi trường hợp xơ gan đều bắt đầu từ tổn thương tế bào gan; các tổn thương khác chỉ là hậu quả thứ phát. Nhiều người không tán thành quan niệm đó. Trên thực tế, trong xơ gan mật, tổn thương khởi phát từ khoang cửa. Tuy nhiên mọi người đều công nhận tổn thương tế bào gan (thoái hoá, hoại tử) là yếu tố không thể thiếu được. Tổn thương tế bào tồn tại trong suốt quá trình xơ gan, có thể do nhiều nguyên nhân ban đầu (virus, tắc mật, nghiện rượu,...) tiếp tục công kích, nhưng còn do sự chèn ép của xơ tăng sinh, sự đảo lộn tuần hoàn trong gan gây nên. Ngày nay người ta còn nói đến yếu tố tự miễn dịch: gan bị tổn thương do phức hợp kháng nguyên kháng thể. Phản

ứng kháng nguyên kháng thể làm gan tiếp tục bị tổn thương mặc dầu nguyên nhân ban đầu có thể không còn tồn tại. Nhu mô gan bị tổn thương có tầm quan trọng chủ yếu như một "cơ chế thúc đẩy" tạo hình thái xơ gan. Ở giai đoạn cấp tính của viêm gan càng nặng bao nhiêu, khả năng kết thúc bằng xơ gan càng nhiều bấy nhiêu.

### 3.2. Tăng sinh mô liên kết

Không phải mọi trường hợp xơ tăng sinh đều có nghĩa là xơ gan. Khi một phần của gan bị tổn thương như lao, giang mai... đều có phản ứng xơ để bảo vệ và sửa chữa. Đó chỉ là hiện tượng xơ hoá. Đặc điểm của tăng sinh mô liên kết trong xơ gan là lan toả toàn gan, tạo nên những dải xơ vòng, quây quanh những hạt mô gan. Vách các huyết quản và các ống mật trong các dải xơ liên kết cũng bị xơ hoá và dày. Khi các tế bào gan bị hoại tử, các sợi liên vông ở khoảng Diss giữa các bè gan bị xếp xuống và dần dần bị biệt hoá thành những sợi tạo keo; đồng thời các tế bào Kupffer các mô bào biến thành những huyết quản trưởng thành, tạo thành những mạch nối gan cửa đưa máu từ động mạch gan và tĩnh mạch cửa chạy thẳng về tĩnh mạch trên gan mà không qua các xoang huyết quản làm cho tuần hoàn trong gan bị đảo lộn, nhu mô gan nhất là ở các tiểu thuỷ giả ít được tưới máu, thiếu oxy, thiếu chất dinh dưỡng, dần dần bị thoái hoá, hoại tử.

### 3.3. Tái tạo tế bào gan

Dời sống tế bào gan thường kéo dài từ 200-300 ngày, có khả năng tái tạo nhanh. Sự tái tạo có tác dụng sửa chữa theo khuôn sẵn có, khi các lưỡi liên vông còn tồn tại, cấu trúc những tiểu thuỷ gan vẫn bình thường. Ngược lại khi các lưỡi liên vông bị phá huỷ, các tế bào gan tái tạo và quá sản thành hạt hay cục không xếp theo trật tự cũ, các bè gan mới không xếp theo hình nan hoa hướng tâm và cũng không có huyết quản trung tâm. Những hạt tái tạo còn được gọi là tiểu thuỷ giả giữa những vành đai xơ. Gọi là những tiểu thuỷ giả kém biệt hoá khi các tế bào gan không đều nhau, nguyên sinh chất kiềm tính nhân to nhỏ không đều, có những tế bào hai nhân hoặc nhiều nhân hoặc nhân bị biến dạng. Có tác giả coi đó là dấu hiệu tiền ung thư.

Những hạt gan tái tạo nằm sát mặt gan sẽ đội vỏ glisson lồi lên mặt gan tạo nên hình những hạt đầu danh. Ba quá trình trên tồn tại, tác động lẫn nhau làm cho cấu trúc gan bị đảo lộn, hình thành những tiểu thuỷ giả; cho phép chẩn đoán phân biệt giữa xơ gan với viêm gan mạn tính và mọi tổn thương khác, Mặt khác, xơ tiếp tục phát triển khiến tuần hoàn bị rối loạn nặng thêm dòng máu từ tĩnh mạch cửa qua gan về tĩnh mạch chủ ngày càng khó khăn, tế bào gan bị

hủy hoại ngày càng nhiều, cuối cùng dẫn tới 2 hội chứng lâm sàng cơ bản của cơ quan là: hội chứng suy gan và hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

## 4. GIẢI PHẪU BỆNH

### 4.1. Đại thể

Gan xơ thường thay đổi về kích thước, mật độ và màu sắc. Gan có thể to, nặng hơn bình thường, do xâm nhập nhiều mỡ hoặc các thành phần khác.

Nhưng đa số trường hợp gan bị teo nhỏ, nhẹ hơn gan thường do tế bào gan chết dần và teo nhỏ, đồng thời bị mô xơ co kéo, bó chặt. Thường gan trái bị teo nặng hơn gan phải. Người ta cho rằng gan trái nhận máu của tĩnh mạch mạc treo tràng dưới nên kém dinh dưỡng hơn gan phải. Có tác giả quan niệm xơ gan phì đại và xơ gan teo chỉ là hai giai đoạn của một quá trình. Giai đoạn đầu gan to ra do khả năng thích nghi bù trừ, nhưng sẽ缩小 dần và teo lại ở thời kỳ cuối. Trên thực tế có những bệnh nhân xơ gan phì đại cho đến khi chết mà không teo, hay gặp trong xơ gan tim.

Trên mặt gan thường có những hạt tế bào gan tái tạo, vây quanh có những dải xơ nổi lên như những đầu đanh. Kích thước của những hạt đầu đanh thay đổi tùy trường hợp, đường kính có thể từ 1-2mm đến 3cm hoặc lớn hơn. Quanh hạt đầu đanh có những rãnh xơ rộng hẹp thất thường. Xơ gan sau viêm gan do virus thường có những rãnh xơ rộng, các hạt đầu đanh lớn nhỏ không đều. Trên mặt cắt thấy hình ảnh tương tự những hạt nhu mô tròn không đều nhau nằm giữa các vành đai xơ trắng. Do xơ tăng sinh, gan trở nên rắn, dai, khó cắt.

Màu sắc cũng biến đổi: mô gan thường nhạt màu, không đỏ nâu như bình thường. Khi có nhiều mỡ xâm nhập, gan ngả màu vàng, hoặc khi có ứ mật, gan nhiễm màu xanh.

### 4.2. Vi thể

Đã được mô tả nhiều trong phần "tạo mô học". Ở đây chỉ nêu lên một số nét chính. Xơ gan là hậu quả nhiều bệnh gan mạn tính. Nhưng dù nguyên nhân nào dẫn tới xơ gan cũng tạo nên những tổn thương dưới đây:

#### 4.2.1. Tổn thương lớp trung mô

Thành phần mô liên kết bao gồm những mô bào, những tế bào sợi, những sợi liên vông, những sợi tạo keo và những huyết quản. Chúng không những phát triển mạnh ở những khoảng cửa và vách các tiểu thùy mà còn từ đó xâm lấn vào các tiểu thùy hoặc từ những ổ xơ sẹo trong tiểu thùy lan ra vùng chu vi tiểu thùy. Chúng còn phát triển quanh những hạt gan mới tái tạo.

Như vậy sự tăng sinh xơ đã tạo nên những dải xơ rộng vây quanh các hạt

nhu mô gan (còn gọi là cục nhu mô gan). Nhiều huyết quản trong các dải xơ bắt nguồn từ những xoang huyết quản gây nên những rối loạn tuần hoàn trong gan khiến nhu mô gan bị kém dinh dưỡng. Ngoài ra trên các dải xơ còn có những tế bào viêm loại một nhân, chủ yếu là tế bào lympho và tương bào xâm lấn nhiều hoặc ít. Những tế bào viêm kể trên còn có khi xâm nhập cả trong nhu mô gan nơi có những tế bào bị hoại tử.

#### 4.2.2. Tổn thương nhu mô

Có thể gặp mọi loại tổn thương tế bào gan trong quá trình phát triển của xơ gan từ sưng đục, thoái hoá hạt, thoái hoá hốc, thoái hoá kính đến teo đét và hoại tử.

Tế bào bị tổn thương hoặc nằm riêng lẻ giữa những bể gan lành mạnh, hoặc tạo thành những đám nhỏ hoặc to.

Những tổn thương này không những gặp trong các tiểu thuỷ gan mà cả trong các đám tế bào gan tái tạo.

Những ống mật tân tạo xuất hiện trong các mô xơ, chủ yếu do các bể gan bị thoái biệt hoá có xơ bao bọc làm nghẽn đường dẫn mật. Chúng còn có thể gặp trong tiểu thuỷ gan, quanh những đám tế bào gan bị hoại tử. Ống mật tân tạo càng xuất hiện nhiều bao nhiêu thì xơ gan càng tiến triển nhanh bấy nhiêu.

Đồng thời với thoái hoá, hoại tử tế bào gan, các quá trình tái tạo tế bào gan cũng xuất hiện dưới dạng những hạt, những cục (Nodules) to nhỏ không đều nhau trong những vành đai xơ. Ở đây có những tế bào gan hai nhân hoặc nhiều nhân, bào tương rộng và kiềm tính.

Hình ảnh và vị trí tổn thương thay đổi tùy trường hợp xơ gan:

##### Xơ gan dinh dưỡng:

Hạt đậu đanh nổi trên mặt gan thường nhỏ và đều nhau, các rãnh xơ bao quanh hạt đậu đanh cũng mảnh và đều nhau. Mặt cắt cho thấy gan bị nhạt màu, các vành đai xơ nhỏ và tương đối đều nhau, có màu trắng ngà.

Vi thể cho thấy rất nhiều tiểu thùy giả, hiếm gặp tiểu thùy gan có cấu trúc nguyên vẹn. Nhiều tế bào gan bị thoái hoá mờ nhất là chu vi khoảng cửa.

Tế bào viêm chủ yếu là lympho và tương bào không nhiều.

##### Xơ gan do viêm gan:

Gan teo nặng, các hạt đậu đanh rất không đều nhau, chủ yếu là những hạt đậu đanh loại lớn, có khi có cả hạt đậu đanh khổng lồ (5cm đường kính). Các rãnh xơ chỗ dày chỗ mỏng. Trên mặt cắt, các hạt nhu mô gan (cục nhu mô gan) được những dải xơ dày và mỏng bao quanh.

Chúng có màu sắc không thuần nhất: xanh khi nhiễm mật, hồng khi có máu chảy, vàng khi bị nhiễm mõ nặng.

Vi thể cho thấy nhu mô gan được vành đai xơ chõ dày chõ mỏng, khá lớn bao quanh. Các cục nhu mô này bao gồm cả những tiểu thuỷ giả và tiểu thuỷ còn cấu trúc nguyên vẹn. Có những tiểu thuỷ giả kém biệt hoá bao gồm những bè gan phát triển theo nhiều hướng, đứt đoạn, có những tế bào gan nở to, kiềm tính hoặc rất sáng, có 2, 3 nhân không đều nhau, màng nhân dày. Có rất nhiều tế bào viêm loại lympho bào và tương bào xâm nhập trên các giải xơ và cả trong nhu mô gan, nơi có những tế bào gan hoại tử.

*Xơ gan mật:*

Gan to chắc, có màu xanh xám do nhiễm mật. Mật gan ráp, mấp mô nhưng không có hạt đầu danh. Mật độ dai. Trên mặt cắt, thường thấy các ống mật có chõ giãn, có chõ co hẹp, giống hình xe điểu trúc, vách dày; có thể có mủ trong lòng ống mật.

Vi thể cho thấy các tiểu thuỷ gan vẫn được bảo toàn. Các giải xơ khá rộng có nhiều tế bào viêm các loại xâm nhập. Các ống mật bị giãn rộng và có nhiều tế bào viêm trong đó có cả bạch cầu đa nhân.

# **UNG THƯ BIỂU MÔ GAN NGUYÊN PHÁT**

## **1. MỞ ĐẦU**

Ung thư gan nguyên phát là một u ác tính phát sinh từ các thành phần tế bào hoặc biểu mô hoặc liên kết cấu tạo nên gan. Đại đa số thuộc thành phần biểu mô, rất hiếm gặp ung thư liên kết nên ở đây chỉ giới thiệu ung thư biểu mô gan nguyên phát.

Bệnh rất hiểm nghèo, sớm đem lại tử vong, đang có xu hướng phát triển ở nước ta và nhiều nước khác. Khám nghiệm tử thi ở các bệnh viện Bạch Mai, Việt Đức và Việt Xô cho thấy ung thư biểu mô gan nguyên phát chiếm tỷ lệ cao nhất trong tổng số bệnh nhân bị ung thư tử vong tại bệnh viện.

Hiện nay phẫu thuật cắt bỏ khối u gan vẫn được coi là phương thức điều trị có hiệu quả nhất để hy vọng kéo dài thời gian sống thêm của người bệnh. Nhưng do bệnh thường được phát hiện rất muộn nên kết quả điều trị phẫu thuật cũng rất bị hạn chế.

Trên thế giới ung thư gan vẫn được coi là bệnh nan giải vì cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng, việc phát hiện bệnh sớm không dễ dàng.

Tuy nhiên vấn đề được thường xuyên đặt ra vẫn là tìm cách phát hiện bệnh sớm và đánh giá đầy đủ mức độ tổn thương gan để quyết định một phương thức điều trị thích đáng; đồng thời phải tìm cách hạn chế các nguyên nhân gây bệnh.

## **2. NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ TÁN TRỌ**

Cho đến nay người ta vẫn chưa biết rõ cụ thể nguyên nhân trực tiếp gây ra bệnh này, nhưng người ta đã nghĩ tới nhiều yếu tố, nhiều tác nhân có khả năng sinh ung thư biểu mô gan ở người hoặc ít ra là những yếu tố tán trợ.

### **2.1. Độc tố**

Có nhiều chất độc thải ra từ công nghiệp, đặc biệt là công nghiệp hoá chất và công nghiệp được đã làm ô nhiễm môi trường sống. Người ta chưa thể xác minh được cụ thể những chất độc nào là tác nhân trực tiếp để sinh ung thư gan ở trên người.

Nhưng thực nghiệm trên súc vật, đặc biệt là ở chuột cống, người ta đã tìm

thấy ngày càng nhiều những chất sinh ung thư biểu mô gan, bao gồm cả những chất tổng hợp và những chất sẵn có trong thiên nhiên.

Năm 1932 bằng những chất O.Aminoazotoluene, Yoshida đã thực nghiệm gây được ung thư gan thực nghiệm đầu tiên và cũng là ung thư đầu tiên của cơ quan nội tạng. Ông đã trộn chất Azoique này vào bột gạo lắn với dầu ôliu làm thức ăn cho chuột cống. Đến năm 1935 ông đã phối hợp với Sasaki tiến hành lại thực nghiệm này trên chuột cống, 8 tháng sau ung thư gan đã phát sinh, trước đó người ta chưa bao giờ phát hiện thấy ung thư gan ở chuột cống.

Năm 1939 Magee và Barnet cũng đã chứng minh được chất diacyl-nitrosamin là chất sinh ung thư gan thực nghiệm. Chất độc Dioxin mà Mỹ đã sử dụng trong cuộc chiến tranh xâm lược Việt Nam đang được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm tới khả năng sinh ung thư gan khiến tần số ung thư gan ở Việt Nam tăng lên. Giáo sư Bửu Hội đã thử nghiệm và thông báo về khả năng gây rối loạn chuyển hóa tế bào gan của chất Dioxin. Giáo sư Tôn Thất Tùng cho thấy nó đã gây những tổn thương thoái hóa và xung huyết mô gan các súc vật thực nghiệm.

Bảng liệt kê các chất tổng hợp sinh ung thư gan ngày càng dài thêm.

Trong thiên nhiên người ta cũng thử nghiệm thấy có nhiều chất có khả năng sinh ung thư gan cho súc vật.

Trong chiến tranh người ta đã sử dụng acid tannique để điều trị bong, nhưng sau này có nhiều tác giả Hung, Anh, Mỹ nhận thấy nó có khả năng gây độc cho gan. Karpassy và cộng sự (năm 1961) đã chứng minh bằng thực nghiệm như sau: tiêm acid tannique vào phúc mạc chuột, chất này đã gây viêm gan và sau 100 ngày 56/100 vật thực nghiệm đã phát sinh ung thư gan.

Thực nghiệm còn cho thấy nấm aspergillus flavus và pencilicum islandicum rất săn có trong gạo, ngô, lạc mốc, có khả năng sinh ung thư gan cho chuột cống. Ngày nay người ta nghĩ chúng cũng là nguyên nhân phát sinh ung thư biểu mô gan ở người.

## 2.2. Liên quan với giới tính

Các thống kê ở mọi nơi đều xác nhận ung thư biểu mô gan ở nam giới bao giờ cũng chiếm ưu thế gấp 4-5 lần so với nữ giới. Thực nghiệm trên chuột cống cũng cho thấy chuột đực bị ung thư gan nhiều hơn chuột cái, khi cùng sử dụng một chất sinh ung thư. Người ta chưa giải thích được tại sao? Điều đáng chú ý nữa là xơ gan và viêm gan ở nam giới cũng nhiều hơn ở nữ giới. Phải chăng đó là nguyên nhân phát sinh nhiều ung thư gan ở nam giới?

## 2.3 Liên quan với tuổi

Người ta nhận thấy với bệnh này, lứa tuổi mắc bệnh thường thay đổi theo

dịa dư. Ở Châu Âu và Bắc Mỹ người ta đã gặp đa số bệnh nhân ở tuổi từ 60-69 và hiếm gặp ở lứa tuổi dưới 50. Nhưng ở Nam phi đại đa số bệnh nhân ung thư gan nằm ở lứa tuổi 20-40 và bệnh nhân trên 60 tuổi chỉ chiếm một tỷ lệ rất thấp. Ở một số nước vùng Đông Nam Á, bệnh thường gặp ở lứa tuổi từ 40-55.

#### 2.4. Liên quan với tiền sử bệnh gan

Đã có nhiều tài liệu nhắc tới nguy cơ của các bệnh gan mạn tính, đặc biệt là viêm gan mạn thể tấn công và xơ gan, dẫn tới ung thư biểu mô gan. Virus viêm gan B có lẽ có vai trò trực tiếp sinh ung thư. Nhiều thống kê cho thấy từ 60-88% (tuỳ theo địa phương) ung thư biểu mô gan có kèm theo xơ gan.

Ở Việt Nam theo các báo cáo của giáo sư Tôn Thất Tùng, giáo sư Vũ Công Hoè tỷ lệ đó là 80-85%, thường là xơ gan sau hoại tử. Còn theo thống kê của Edmonson và Steiner là 89,2% và của Earisao là 86%.

Ngoài ra nhiều bệnh nhân ung thư biểu mô gan có tiền sử viêm gan do virus và viêm gan mạn thể tấn công. Khám nghiệm tử thi tại bệnh viện Bạch Mai chúng tôi cũng nhận thấy trên đại thể và vi thể nhiều ung thư biểu mô gan có kèm theo viêm gan mạn. Theo Gall 30% ung thư biểu mô gan có tiền sử viêm gan do virus.

Toshio Shikata làm việc tại bệnh viện trường Đại học Okayama đã phát hiện trong số 83 bệnh nhân ung thư biểu mô gan có 19 bệnh nhân đã có tiền sử viêm gan do virus. Khoảng thời gian từ khi bị viêm gan cho đến khi phát hiện thấy ung thư là từ 6-20 năm, trung bình là 12 năm 8 tháng và trong đó có 60% có mang HBsAg.

Từ khi phát hiện ra HBsAg, người ta càng thấy rõ mối quan hệ giữa viêm gan do virus với xơ gan và ung thư biểu mô gan. Bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch phóng xạ tự chụp, người ta đã tìm thấy HBsAg và HBcAg không những ở viêm gan do virus mà cả ở những hạt gan tái tạo không điển hình của xơ gan và ở các tế bào ung thư biểu mô gan.

#### 2.5. Liên quan với dinh dưỡng

Nhiều ý kiến cho rằng thiếu dinh dưỡng trường diễn, nhất là thiếu protein và sinh tố cũng là một yếu tố sinh ung thư gan. Thực tế lâm sàng chưa có cơ sở chứng minh điều này. Nhưng có lẽ nó là một yếu tố tán trợ để sinh ung thư. Người ta thấy ở các nước Châu Phi và Châu Á là những nước có đời sống kinh tế không cao, chế độ ăn thiếu dinh dưỡng khá phổ biến, tỷ lệ ung thư gan khá cao.

Mặt khác cũng cần nói đến sự thiếu tinh khiết của lương thực thực phẩm có thể gây nên sự nhiễm độc trường diễn cho gan ví dụ như nấm mốc trong gạo, lạc, ngô. Giáo sư Đăng Hanh Phúc còn cho thấy trong rau, dưa, cà muối có nhiều nitrosamin cũng là chất độc sinh ung thư gan.

Thực nghiệm cũng còn cho thấy với chế độ dinh dưỡng không cân đối hoặc thiếu đạm, chuột dễ phát sinh ung thư hơn, khi hấp thu những chất sinh ung thư

### 3. GIẢI PHẪU BỆNH

Ung thư biểu mô gan có thể gặp ở mọi lứa tuổi ở Việt Nam, hay gặp nhất là tuổi 30 đến 59. Tuổi trung bình là 40. Nam nhiều gấp 4 lần nữ.

#### 3.1. Đại thể

Có thể phân thành 3 loại sau:

##### 3.1.1. Ung thư gan thể lan toả

(trước đây được xếp vào thể khôi) có đặc điểm:

- Ung thư là một khôi liên tục thường khá lớn, có thể chiếm gần hết gan.
- Bờ nham nhở như răng cưa gài vào tổ chức gan lành.
- Gan tuy lớn nhưng ít bị biến dạng do không có những nhân ung thư lồi trên mặt gan. Tổ chức u hầu như chỉ phát triển lan rộng dưới vỏ bao Glisson.

##### 3.1.2. Ung thư thể khôi

Làm cho gan biến dạng nhiều hơn cả, thậm chí gan có thể trở thành khôi méo mó, không còn phân biệt gan trái gan phải. U thường phát sinh ra những nhân tròn và lớn, đội vỏ Glisson lồi lên mặt gan. Ngoài khôi ung thư lớn còn có thể thấy những nhân ung thư nhỏ, đứng riêng lẻ ở gần hoặc xa khôi lớn. Khi khôi ung thư chỉ là một nhân nhỏ, hình tròn hoặc bầu dục, bờ không nham nhở thường nằm gọn giữa lòng gan phải thì được gọi là ung thư thể hạnh nhân.

##### 3.1.3. Ung thư thể cục

Hay gặp nhất và thường phát sinh trên một gan xơ. Tổ chức u bao gồm nhiều nhân to nhỏ không đều, lồi lên mặt gan có đường kính lớn nhất là 5cm, nhỏ nhất là 2mm. thậm chí chỉ là những chấm trắng trên hạt đậu đanh của xơ gan, có trường hợp chúng đứng riêng lẻ, có những trường hợp chúng đứng chen lấn, chèn ép lẫn nhau .

*Quan sát trên diện cắt của mô ung thư:*

Tổ chức ung thư thường có màu trắng mờ độ mềm, thường có tổn thương khác khiến tổ chức ung thư có màu vàng do nhiễm mặn hoặc màu hồng do chảy máu, có nơi tổ chức ung thư nhũn như bã đậu, thậm chí lỏng như mù khiến người ta tưởng một ổ áp xe. Điều đáng chú ý nữa là nhiều trường hợp khó phân biệt ung thư thể khôi hay thể cục vì:

- Dù hình thái bên ngoài là ung thư thể cục, nhưng trên diện cắt ung thư lại thể hiện như thể khôi.

Dù là thể khôi hay thể cục nhưng trên diện cắt thường thấy một khối lớn, trong đó có những dải xơ màu trắng đan l攔 nhau tạo thành những vành dai xơ mà mắt thường cũng có thể quan sát được. Tuy nhiên có những ung thư thể cục thể hiện rất rõ trên diện cắt, chúng bao gồm những nhân tròn hoặc bầu dục, có kích thước rất không đều nhau và thường có một lớp vỏ xơ mỏng bao quanh. Thậm chí có những trường hợp các nhân tương đối đều nhau đứng riêng lẻ khiến người ta tưởng như ung thư thứ phát.

### 3.2. Vi thể

Được chia thành 3 loại chủ yếu:

#### 3.2.1. Ung thư tế bào gan

Ung thư này có những đặc điểm các tế bào có hình dáng gần giống tế bào gan lành, có hình đa giác và nhân nằm giữa tế bào, chúng vẫn dính với nhau và xếp thành hình bè là chủ yếu. Tuy nhiên về mặt cấu trúc u có những biến dạng nhiều hình thái khác nhau.

- Hình thái bè:

Có thể coi đây là loại điển hình nhất, chúng xếp thành bè bao gồm nhiều hàng tế bào. Giữa các bè cũng có các xoang huyết quản, nhưng do mất cực tính nên các bè xếp đặt hỗn độn theo nhiều hướng khác nhau.

- Hình thái ống túi tuyến:

Các tế bào có hình trụ hoặc vuông xếp quây với nhau tạo thành những hình ống hoặc hình túi méo mó, lòng rỗng hoặc hẹp, vách có chỗ dày với vài hàng tế bào, có chỗ mỏng chỉ một hàng tế bào. Hình ảnh trên dễ nhầm với ung thư biểu mô tế bào ống mật nếu không quan sát kỹ.

- Hình thái đảo:

Các tế bào u họp thành những đám to nhỏ không đều nhau đứng riêng biệt, mỗi đám có tế bào nội mô bao quanh chứng tỏ chúng cách biệt nhau bởi những xoang huyết quản giãn rộng khiến người ta có cảm giác như những hòn đảo khi quan sát dưới vật kính nhỏ của kính hiển vi quang học. Có lẽ đây là những bè ung thư bị cắt ngang.

- Hình thái nhú:

Các tế bào u bám quanh trực tiếp, trong có nhiều huyết quản, các nhú này thường có hình tháp, phần đáy có vài hàng tế bào vây quanh, nhưng lên tới ngọn chỉ có một hàng tế bào. Ở hình thái nhú người ta có thể thấy cả hợp bào gồm nhiều nhân không đều nhau.

- Hình thái kém biệt hoá:

Các tế bào u ít dính vào nhau, thường là đứng tách rời và trở nên tròn, tỳ

lệ của nhân / nguyên sinh chất lớn. Tuy có sự biến dạng như vậy nhưng quan sát kỹ có thể phát hiện thấy những hạt sắc tố mật, những hốc chứa glycogen (khi nhuộm PAS) chứng tỏ chúng vẫn có nguồn gốc từ tế bào gan.

### 3.2.2. Ung thư tế bào ống mật

Các tế bào u có hình vuông hoặc hình trụ, khi nhuộm mucicarmine thấy chúng có khả năng chế nhầy, do đó tế bào tương đối sáng nhưng nhân hình trụ rất kiềm tính. Chúng cũng tạo thành những ống có vách chẽ dày chẽ mỏng. Ở những ống có lumen rỗng thường có những hình nhú lồi vào trong lumen ống.

### 3.2.3. Ung thư pha

Ung thư biểu mô tế bào gan - ống mật (carcinome hepato cholangio cellulaire), dưới các vi trùng khác nhau phát hiện thấy cả hai thể ung thư kể trên nhưng ung thư tế bào biểu mô gan có phần chiếm ưu thế.

#### Tổ chức đệm ung:

Vây quanh tổ chức ung thư thường là những dải liên kết lỏng lẻo giàu huyết quản. Trong nhiều trường hợp thành phần chủ yếu là những sợi liên vông nhuộm Hick dương tính rõ rệt chạy song song với nhau. Cũng có những trường hợp tổ chức đệm rất giàu tế bào liên kết già và non, thậm chí có cả sợi tạo keo, các dải liên kết này xâm lấn cả vào trong lumen tổ chức ung thư. Trên các dải liên kết thường có những tế bào viêm, chủ yếu là tế bào viêm một nhân. Ở ung thư tế bào ống mật, đám tổ chức đệm thường dày hơn và sáng hơn vì có nhiều chất nhầy do tế bào ung thư chế ra.

#### Tổn thương gan ngoài khôi u:

Thường kèm theo xơ gan sau hoại tử với những hạt gan không đều nhau có hạt nhỏ và cũng có những hạt khá to bao gồm nhiều tiểu thuỷ gan. Nhiều trường hợp khác có phản ứng xơ, lan khắp phần gan còn lại kèm theo sự xâm nhập tế bào viêm mà chủ yếu là tế bào một nhân khiến tổn thương có hình ảnh của viêm gan mạn đang tiến triển.

## 3.3. Unguên bào gan

Còn gọi là ung thư bào thai của gan thường là u của trẻ em dưới 3 tuổi.

#### Đại thể:

U thường là thể khôi và đơn độc dạng não, đa sắc do có những vùng bị chảy máu và vùng hoại tử.

#### Vi thể:

##### Thành phần biểu mô:

- Hầu hết các khôi u này đều là u hỗn hợp 2 loại tế bào nguyên thuỷ: tế bào gan thai (foetales) và tế bào gan phôi (embryonnaires). Tế bào gan phôi nhỏ.

**hình thoi, thâm màu, ít nguyên sinh chất, xếp thành dải hoặc thành đám hoặc hình hoa hồng.**

- Tế bào gan thai lớn hơn, nhiều nguyên sinh chất hơn, xếp thành bè đều nhau kèm theo những xoang, những tiểu quản mật. Mức độ sáng của các tế bào này tùy thuộc vào lượng glycogen hoặc mỡ trong tế bào .

- Ngoài ra còn thấy:

- Những tế bào giống tế bào ung thư biểu mô gan người lớn.
- Những đám tế bào dạng thương bì có hoặc không có sừng hoá.

Thành phần trung mô:

- Tổ chức xơ, sụn, xương có mức độ trưởng thành khác nhau
- Tổ chức tạo huyết, thường ở vùng tế bào phôi.

Nếu khối u có đầy đủ hai thành phần biểu mô và trung mô thì có thể chẩn đoán dương tính ngay.

Nếu chỉ có thành phần biểu mô thì phải căn cứ vào sự hiện diện của:

- 2 loại tế bào phôi và thai
- Tổ chức tạo huyết ngoại tuy để quyết định chẩn đoán dương tính.

# BỆNH CỦA BỘ SINH DỤC

## BỆNH CỦA BUỒNG TRỨNG

### 1. BÀO THAI HỌC VÀ MÔ HỌC CỦA BUỒNG TRỨNG

Bào thai học cho phép ta hiểu được cách phân loại, tạo mô học, và tiến triển của các u phứcc tạp của buồng trứng. Trong thời kỳ bào thai, buồng trứng phát triển theo hai giai đoạn:

#### 1.1. Giai đoạn vô tính

Tuyến sinh dục nam hay nữ đều xuất hiện ở mặt trong của thể Wolff, dưới hình thái một mào sinh dục: đó là một khối trung diệp thai dày, tênen bề mặt phủ một biểu mô hổ bụng nguyên thuỷ có nhiều lớp tế bào gọi là biểu mô mầm. Bắt đầu từ tuần thứ bảy của đời sống bào thai, các tế bào sinh dục nguyên thuỷ di chuyển từ rãnh nguyên thuỷ ở phía sau đến mõ trung diệp của mào sinh dục, lúc này không thể phân biệt được buồng trứng và tinh hoàn.

#### 1.2. Giai đoạn hữu tính

Có hai giả thuyết về sự hình thành các thành phần của mô buồng trứng

##### a) Giả thuyết kinh điển (2 đợt tiến triển dày)

Theo Mihalkovic và Saimmont (1906), sự di chuyển của các tế bào sinh dục nguyên thuỷ có kèm theo một đợt phát triển của các dây tế bào sinh ra từ biểu mô mầm. Các dây của đợt 1 này sẽ teo đi và chỉ còn sót lại một số di tích nằm trong rốn buồng trứng, hoặc ở mạc treo trứng (bộ phận Reosenmüller).

Theo sau đợt 1 là đợt 2, trong đó các dây lại phát triển từ biểu mô mầm và tồn tại cho đến khi bào thai hoàn thành, đó là các dây Valentin - Pflügger. Các tế bào sinh dục nguyên thuỷ sẽ phát triển thành noãn bào non.

Các tế bào hạt sinh ra từ trung diệp thai, hoặc từ các dây vây quanh các noãn bào để tạo thành các nang Graaf, chất đệm ở ngoại vi các mang sáp xếp thành những lớp đồng tâm của lớp vỏ trong, có nhiều huyết quản, rồi lớp vỏ ngoài.

### b) Giả thuyết mới (đợt tiến triển dây duy nhất)

Theo Felix (1912), biểu mô của hố bụng sinh ra một khối tế bào mầm duy nhất sẽ bị mô trung diệp tại chỗ phân chia thành dây, bao bọc lấy cực noãn bào nguyên thủy ở khu vỏ để sinh ra các nang. Ở khu tuy (khu ruột) các dây sinh ra rốn buồng trứng.

Đối với Pischel (1930), thì biểu mô của hố bụng nguyên thuỷ không tham gia vào sự tạo thành các dây, mà chính mô trung diệp khi tiếp xúc với các noãn bào nguyên thuỷ đã được tổ chức thành các dây, do đó mà toàn bộ buồng trứng có nguồn gốc trung diệp, trừ các tế bào sinh dục.

Nhưng Dubreuil (1947) lại cho rằng theo hình ảnh mô học thì có lẽ tất cả các thành phần của trứng từ màng kính trở vào lớp hạt, noãn bào, đều có một nguồn gốc biểu mô, còn từ màng kính trở ra thì sinh ra từ trung diệp.

Về tạo mô học, khi buồng trứng biệt hoá, rất nhiều nang trứng nguyên thuỷ phát triển, vỏ của buồng trứng gồm nhiều nang Graaf nguyên thuỷ nằm trong một mô đệm liên kết rất đặc.

Các nang trứng nguyên thuỷ ở xung quanh là một lớp biểu mô vuông khối thấp, đó là màng hạt, khi nang trứng thuần thực, to ra dưới ảnh hưởng của hormon kích thích nang của tuyến yên, các tế bào hạt trở nên vuông khối hơn và phát triển thành nhiều lớp. Một hố ở trung tâm xuất hiện, trứng nằm ở một cực và được bao bọc bởi một vành tế bào hạt gọi là đĩa sinh sản, xung quanh nang trứng là một lớp mô liên kết chuyên biệt gọi là áo vỏ trong với các thể Call-Exner là những khoảng giống như tuyến nhỏ, tròn sáng và ta thấy lại cấu trúc này trong các u của tế bào hạt. Vào khoảng giữa chu kỳ kinh, nang trứng vỡ ra và trứng bị đẩy ra ngoài. Nang vỡ phát triển thành một thể vàng dưới ảnh hưởng của hormon vàng hoá của tuyến yên. Cùng với thời gian vỡ nang, nhiều nang khác cũng tiến tới sự thành thực nhưng chúng ngừng phát triển do hormon của thể vàng và chúng thoái triển đi. Các nang teo này hợp thành những túi và trong một số trường hợp các túi này trở thành rất lớn. Thông thường, giai đoạn túi rất ngắn, liền theo đó là sự xơ hoá tạo thành một khoảng nhỏ thoái hoá trong, gọi là thể xơ.

Trong khi thể vàng phát triển sau sự vỡ nang trứng, lớp hạt có nhiều huyết quản và các tế bào trở nên rộng, đa giác với nguyên sinh chất lớn và có hốc, chúng trở thành tế bào vàng và hợp thành một khoảng vàng sáng. Thường gặp chảy máu vào trong lòng của nang trứng và đôi khi chảy máu lớn, thể vàng thuần thực, lớn hơn nang trứng nhiều, có đường kính 10 - 15mm.

Nếu trứng không thụ tinh, thể vàng sẽ thoái triển nhanh trước khi có kinh. Sau khi bị mờ hoá các tế bào vàng bị teo, xơ hoá, và thoái hoá trong, đưa

đến sự hình thành thể trắng là một đám có hình uốn lượn, thoái hoá trong, thoái triển chậm rồi biến hẳn.

Đôi khi thể vàng không thoái triển và trở thành một túi (túi thể vàng). Nếu phụ nữ có thai, thể vàng sẽ phát triển rộng lớn và to hơn. Khi có u nguyên bào nuôi ở tử cung, thể vàng cũng có những biến đổi quá sản và phì đại làm cho buồng trứng đôi khi rất lớn.

Về chức năng, buồng trứng chịu ảnh hưởng của hai hormon của tuyến yên:

- Hormon kích thích nang (F S H: follicle-stimulating hormone) điều hòa sự thuần thục trứng, nang trứng và do đó gây nên sự sản xuất hormon nang (estrogen).
- Hormon vàng hoá (L H: luteinizing hormone) điều hoà sự vàng hoá của nang bị vỡ và do đó gây nên sự sản xuất hormon vàng (progesteron).

Hormon buồng trứng:

Bản chất của hai hormon buồng trứng (estrogen và progesteron) đã được biết rõ về cấu trúc hoá học. Chúng tác động trên nội mạc tử cung, âm đạo và nhiều mô khác. Những biến đổi trong kinh nguyệt và tính chu kỳ phụ thuộc vào hormon này.

Các nang thuần thục sản xuất ra một hormon là estrogen có nhiều dẫn chất estradiol, estron, estriol, trong đó estradiol và estron có tiềm năng gây ung thư cao, trái lại estriol lại hoàn toàn không có. Estrogen là một chất kích thích sinh trưởng giới tính, tác động chủ yếu trên tử cung và âm đạo. Nó gây nên sự quá sản của nội mạc tử cung đặc hiệu cho nửa chu kỳ đầu của chu kỳ kinh. Nó kiểm soát hoạt động nhịp điệu của cơ tử cung và gây nên sự sừng hoá của biểu mô âm đạo và sự phát triển của các ống tuyến vú. Vào tuổi dậy thì estrogen làm xuất hiện những đặc tính sinh dục thứ phát khác nhau.

Thể vàng sản xuất ra progesteron là chủ yếu vào cuối nửa chu kỳ kinh. Progesteron là một sterol có cấu trúc rõ ràng và đã được tổng hợp, cấu trúc rất gần với hormon testosterone. Nó tác động trên nội mạc tử cung, âm đạo, tuyến vú. Ở nội mạc tử cung, nó gây nên pha chế tiết. Các tuyến bờ không đều và nguyên sinh chất chứa nhiều chất nhầy, trở nên sáng. Các tế bào đệm của nội mạc tử cung phì đại, sáng ra, chứa nhiều glycogen giống như các tế bào rụng trong chửa. Các thay đổi trên chuẩn bị cho trứng thụ tinh, làm tổ; nếu không có thai, thể vàng teo đét, nội mạc tử cung bong rụng và chảy máu xuất hiện. Nếu có thai, tuyến vàng tiếp tục phát triển và sản xuất progesteron và như vậy duy trì sự sống của bào thai trong giai đoạn sớm của thai nghén.

Progesteron còn ức chế sự co bóp của tử cung, xoá bỏ sự rụng trứng và kinh nguyệt, gây nên pha chế nhầy ở biểu mô âm đạo và sự sinh sản của thuỷ tuyến vú.

## **2. DỊ DẠNG VÀ BIẾN DẠNG**

### **2.1. Bất thường về số lượng và vị trí**

Không có cả hai bên buồng trứng rất hiếm, thường kèm theo mô hình nhiễm sắc thể loại nữ. Cần phân biệt với loạn sinh buồng trứng tương ứng với tuyến sinh dục thô sơ nhưng vẫn xuất hiện. Sự thiếu một bên buồng trứng cũng hiếm, nhưng không ảnh hưởng đến lâm sàng vì bên còn lại vẫn hoạt động bù.

Buồng trứng thừa: Số lượng buồng trứng được sinh ra do sự tách đôi của các mầm sinh dục nguyên thủy, có thể một hoặc nhiều và tách rời khỏi buồng trứng vẫn nằm ở vị trí bình thường.

Buồng trứng phụ: gồm một đảo mô buồng trứng có lê sinh ra từ buồng trứng bình thường, gắn liền với nó hoặc ở gần.

Buồng trứng lạc chỗ: có thể ở vùng thắt lưng - xương cùng hay ở vùng bụng nhưng rất hiếm.

### **2.2. Loạn sinh**

Loạn sinh là sự bất sản buồng trứng, sự thiếu hụt trong phát triển các buồng trứng. Dị dạng có nhiều hình thái, có thể đó là những tuyến sinh dục nhỏ rất thô sơ, giống như một dải tế bào xơ không có tế bào trứng, có thể tuyến sinh dục có một mô giống như chất đệm buồng trứng, nhưng chỉ có vài nang trứng nguyên thuỷ. Các loạn sinh buồng trứng gặp trong một số các bội chứng trong đó những sai lạc khác nhau của các nhiễm sắc thể giới tính, có những rối loạn của sự phát triển giới tính và các dị hình phenotip biểu hiện rõ nhiều hay ít.

## **3. VIÊM BUỒNG TRỨNG**

Viêm buồng trứng thường là thứ phát sau một viêm ở nơi khác, thông thường là từ vòi trứng và biểu hiện dưới hình thái Giải phẫu bệnh - lâm sàng là viêm phần phụ - buồng trứng hoặc viêm phần phụ, thường cả hai bên. Các khuẩn gây bệnh chủ yếu là lậu cầu khuẩn, liên cầu khuẩn, khuẩn coli, trực khuẩn Koch. Hân hữu có thể nhiễm khuẩn theo đường máu như bệnh quai bị, sởi, thương hàn hay nhiễm khuẩn mủ huyết.

### **3.1. Viêm buồng trứng cấp**

Viêm buồng trứng xuất tiết gây nên dịch rỉ viêm ở bề mặt và có nhiều tơ huyết được hình thành nhanh chóng quanh một buồng trứng xung huyết to lên, dính vào vòi trứng và phúc mạc. Viêm buồng trứng mủ dẫn đến một áp xe, xâm phạm vào các cấu trúc lân cận: áp xe vòi - buồng trứng, viêm phúc mạc khung chậu.

### **3.2. Viêm buồng trứng mạn**

Viêm không đặc hiệu, trừ bệnh lao, buồng trứng teo đi, có thể dính vào vòi trứng hoặc vào các phủ tạng và vách của tiểu khung.

## **4. U VÀ CÁC TỔN THƯƠNG GIẢ U CỦA BUỒNG TRỨNG**

### **4.1. Các u biểu mô thông thường của buồng trứng**

Các u biểu mô thông thường chiếm tới 60% tổng số các u của buồng trứng: các u thường là những túi có một hoặc nhiều vách ngăn, cũng có khi nửa túi, nửa đặc hoặc đặc hẳn. Vách của các u túi và của các buồng nhỏ bao gồm, từ phía trong ra phía ngoài, một biểu mô và một lớp liên kết huyết quản có thể đặc nhiều hay ít.

Bề mặt thanh mạc có thể nhẵn bóng, đồng đều, nhưng cũng có thể nổi gồ lên lồi vào trong hố phúc mạc. U có thể dính vào mô xung quanh và có sự xuất tiết tơ huyết hoặc do những nụ biểu mô sùi lên trên bề mặt làm cho ta nghĩ đến một tiến triển ác tính.

Trên mặt cắt của khối u, hết sức chú ý đến độ dày mỏng của vách ngăn. Những vùng có nụ sùi vào trong lòng u, hoặc về phía bề mặt, những nơi có sự thâm nhập cứng, trắng, bóng, làm cho vách túi dày lên, đều phải được cắt để kiểm tra trên tế bào học và mô học.

U biểu mô rất hiếm gặp ở tuổi trước dậy thì, và ít thấy ở phụ nữ trẻ. Hơn nữa, u túi nhầy ít gặp ở tuổi mãn kinh, trái lại hay gặp u túi thanh dịch có nhiều tiềm năng ác tính. U túi thanh dịch tới 1/3 là ác tính, trong khi đó u túi nhầy chỉ có 1/8.

Do các u túi hay dính nên trong phẫu thuật, khi lấy u ra dễ gây nứt rạn hoặc vỡ u, các tế bào u rơi rớt vào trong phúc mạc, dù là u lành cũng có thể gây nên bàng nước, dính, và đưa đến tử vong.

Về tiên lượng, giữa u lành và u ác tính, ngoài ra còn có loại u "ở giới hạn của sự ác tính" (ung thư biểu mô tiềm năng ác tính thấp), loại này có một số nét ác tính bao gồm những hình ảnh kết hợp như: sự xếp tầng của các tế bào biểu mô, một số nhóm tế bào tách rời khỏi ổ nguyên phát, nhân chia nhiều và bất thường về nhân tế bào, nhưng chưa có sự xâm lấn vào lớp đệm kế cận.

#### **4.1.1. U thanh dịch (hình 34)**

U túi thanh dịch sinh ra từ biểu mô mầm giống như loại của vòi trứng. Chất dịch trong túi trong suốt, màu vàng chanh.

a) U lành tính:

- Đại thể: u khi to, khi nhỏ, quá 50% có đường kính 15cm (Hertig và Gore)

và tới 20% bệnh nhân bị cả hai bên. U có thể có nhiều thuỳ, nhiều múi, khi các múi nhỏ, tròn và đều, u giống như một chùm nho, vách u mỏng, mềm, trong, nhẵn bóng hoặc có nhú nhỏ; chất dịch của u trong suốt, màu vàng nhạt, hoặc nâu nếu có chảy máu, có nhiều thành phần protein, muối khoáng. Lòng u có nhiều nhú sùi và giống như một u đặc. U cũng có thể có những hạt calci làm cho u lão sạo như cát nên được gọi là u cát buồng trứng.

- Vị thể: khi đơn giản, vách u chỉ có một lớp xơ, mặt trong phủ một lớp tế bào khối vuông. Trong nhiều trường hợp biểu mô gồm hai loại tế bào:

- Tế bào hình trụ, to, nhân sáng nằm ở giữa tế bào.
- Tế bào hình lê, nhân to nằm ở phía đáy tế bào.

Các tế bào này xen kẽ với nhau hợp thành một lớp, nhưng khi cắt vát trông như nhiều lớp. Các tế bào có thể chế nhầy rất nhiều nhưng hầu hết chất nhày nằm ngoài tế bào.

Khi có nhú, lớp đệm sinh ra trực liên kết có thể chứa những hạt vôi hoá. Các tế bào biểu mô có thể mang những tơ, hầu hết xuất hiện ở những u lành, có thể gặp ở những u giới hạn của sự ác tính, nhưng rất hiếm ở u ác tính.

- Nguồn gốc u và liên quan lâm sàng - Giải phẫu bệnh: u túi sinh dục sinh ra từ biểu mô mầm hay ống Müller, chiếm tỷ lệ 20% các khối u lành buồng trứng, thường gặp ở lứa tuổi 20 đến 60. Các biến chứng cơ học xuất hiện nhiều hơn ở loại u nhầy:

- Xoắn phần phụ.

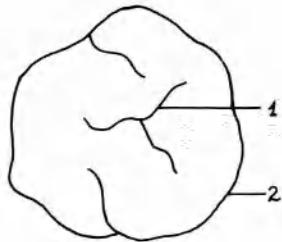
- Dính vào mô xung quanh do các nhú lồi ở mặt phúc mạc gây bàng nước dẽ nhắm với u ác tính, nhưng về mặt vi thể các hình ảnh hoàn toàn lành tính.

b) U ác tính:

- Đại thể: u ác tính thường có nhiều nhú sùi, phát triển mạnh lấp lòng túi giống như một u đặc. Các nhú không nhẵn, bóng, trong, mà màu trắng đục, sần sùi, phát triển cả vào phía lòng túi cũng như vào trong vỏ túi sinh ra những đám đặc, hoặc xiên qua vỏ túi đi vào hố phúc mạc bám sâu vào các phủ tạng xung quanh. Mô của u khi hoại tử, mủn nát, rải rác xen lẫn với những ổ chảy máu.

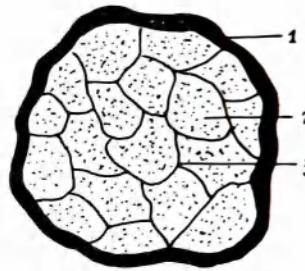
- Vị thể: u có rất nhiều nhú, nhưng cũng có thể có nhiều đám tế bào ung thư đặc gồm những tế bào hình khối, hình trụ hay đa giác xếp thành nhiều lớp, to nhỏ thất thường. Rải rác có một số hình nhân quái, nhân khổng lồ, nhiều múi, chứa nhiều chất màu thô.

- Liên hệ lâm sàng - Giải phẫu bệnh: ung thư túi thanh dịch là loại hay gặp nhất trong các loại ung thư túi buồng trứng, chiếm tỷ lệ 40%. U thường nửa túi nửa đặc và tới 30% bệnh nhân bị cả hai bên. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 33,3%, thấp hơn ung thư nhầy (46,2%).



Hình 34. U thanh dịch buồng trứng

1. Vách ngăn; 2. Vỏ bọc



Hình 35. U túi nhầy buồng trứng

1. Vỏ bọc; 2. dịch nhầy; 3. Vách ngăn

Ung thư không những lan rộng theo kiểu gieo hạt mà còn xâm nhập, lan ra khe các bạch huyết quản tới buồng trứng phía bên kia, vào tử cung, vách của tiểu khung và các hạch trung thất. U càng đặc thì độ ác tính càng cao.

#### 4.1.2 U nhầy

U túi nhầy là u của biểu mô loại ruột chế nhiều chất nhầy (tế bào trụ hay là tế bào hình chén) có phản ứng periodic-acid-Schiff dương tính, nhưng không kết tủa với acid acetic.

##### a) U lành tính (hình 35):

- **Đại thể:** u túi nhầy là một trong những loại u to nhất, cân từ vài kilogam đến hàng chục kilogam. Mặt ngoài nhẵn, trong, bóng, hơi phớt xanh, có nhiều túi phồng lênh trên bề mặt của u.

Mặt cắt của u có chất nhầy sánh, có thể vàng hoặc nâu đỏ, do chảy máu, định bằng formol thì trông như thạch. Vách u nhẵn, ít có nhú sùi (chỉ từ 5 đến 10% có nhú sùi), hầu như không gặp các hạt calci. U có nhiều ngăn, cách nhau bởi những vách dày mỏng không đều, có chỗ giống như một u đặc, nhưng vẫn chế chất nhầy. Khi có túi nhỏ chi chít, u xốp giống như bọt bê.

##### - Vi thể: vách u gồm hai lớp:

- Lớp xơ dày chứa nhiều huyết quản có thể sinh ra từ những nhú nhỏ lồi vào trong lòng túi.

- Lớp biểu mô phủ có nhiều tế bào trụ sáng, xếp thành một hay hai hàng. Rải rác có thể gặp những tế bào chén, nhuộm P.A.S đỏ thẫm. Hân hưu còn có một số tế bào ưa bạc nhưng rất hiếm thấy tế bào Paneth.

- Nguồn gốc và liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh: các tác giả Hanau và Cutton (1815), Lecene và Berry (1913), Masson (1930) cho rằng u túi nhầy thực chất là một u quái trong đó biểu mô loại ruột chiếm ưu thế và lấn át tất cả các thành phần khác, sinh hoá phát hiện thấy invectin-một enzym của ruột, và đôi khi mô học tìm được tế bào Kulchitsky ưa bạc, 5% bệnh nhân có u túi nhầy cả

hai bên. U có thể vỡ, và các mảnh của u ghép vào ổ phúc mạc thành từng khối nhỏ và chế tiết chất nhầy. U lành tính nhưng gây báng nước và đưa đến trạng thái phúc mạc chứa đầy dịch nhầy gọi là u giả xơ nhầy phúc mạc. Ác tính hoà chiếm từ 5% đến 15%.

Khi tìm thấy một túi nhầy ở ruột thừa, có thể khó xác định nơi nguyên phát là ở buồng trứng hay ở ruột thừa. Nói chung thì vị trí nguyên thuỷ thường là ở buồng trứng.

b) U ác tính:

- Đại thể: u thường to, mặt ngoài gồ ghề. Trên mặt cắt có nhiều hình thái phức tạp, chỗ là những túi lớn ít chất nhầy, chỗ xốp, chất nhầy đặc trông như thạch. Vách u cũng dày mỏng thất thường, mặt trong được phủ bởi một mô ung thư trắng bóng, chỗ chắc, chỗ xốp, nhiều nhú lỗn nhổn, màu trắng vàng, có khi hoại tử mủn nát hoặc chảy máu.

- Vi thể: tế bào ung thư có hình trụ cao, nhân nằm ở phía đáy, xếp lộn xộn thành nhiều lớp không đều có nhiều chất màu, nhiều mũi, nhiều hình quái, nhiều nhân chia.

Tế bào ung thư có thể họp thành tuyến chế nhầy hoặc thành những cột, những khối đặc, rất thất thường.

- Liên hệ lâm sàng-Giải phẫu bệnh: ung thư nhầy chiếm tỷ lệ 10,8% trong tất cả ung thư biểu mô buồng trứng; theo Meyer và Woodruff thì từ 5% đến 12% u túi nhầy chuyển từ lành sang ác tính. Ung thư thường lan tràn theo vết dầu loang, khu trú trong phạm vi ổ bụng gây chèn ép, báng nước lắn nhảy, do tế bào ung thư chế tiết. Chọc dò nước ổ bụng có thể phát hiện được tế bào ung thư trụ chế nhầy, một đôi khi giống tế bào nhẵn của u Krukenberg.

#### 4.1.3. *U dạng nội mạc tử cung*

- Đại thể: u thường đặc hơn là có túi. Có thể gặp những nụ sùi nhưng hầu như không bao giờ có những hạt calci. 30% bệnh nhân bị cả hai bên buồng trứng. Có thể gặp chất nhầy trong u.

- Vi thể: thông thường là u ác tính có cấu trúc giống như nội mạc tử cung. Hay gặp nhất là loại ung thư tuyến biệt hoá rõ hay vừa. Các tế bào hình trụ xếp thành nhiều lớp, họp thành tuyến, nằm sát nhau và nhiều chỗ không còn ranh giới. Cũng có thể tế bào ung thư phát triển thành những nhú, một thể ít gặp ở ung thư biểu mô nội mạc tử cung. Các tế bào chế chất nhầy chủ yếu là ngoài tế bào.

Hay gặp dị sản Malpighi và gọi là ung thư tuyến gai (adeno-acanthome) trong đó các ống tuyến xen kẽ với những ổ tế bào gai lành tính. Cũng có thể có loại ung thư pha dạng thương bì và tuyến trong đó cả hai thành phần đều ác tính.

Ngoài ra, còn có thể gặp ung thư liên kết dạng nội mạc tử cung, giống như ung thư liên kết của tử cung đệm bào.

Các u pha thuộc lá thai giữa (ống Müller) đồng loại và khác loại giống như loại gấp ở thân tử cung bao gồm những thành phần sinh ra từ lá giữa, các u này có thể là đồng loại (ung thư biểu mô - ung thư liên kết: carcinosarcome) hay có những thành phần dị loại như xương, cơ, sụn, v.v.. không giống như u quái non hay gấp ở trẻ em và phụ nữ trẻ, u pha lá giữa xảy ra chủ yếu vào tuổi mãn kinh hay sau mãn kinh.

- Liên hệ lâm sàng-Giải phẫu bệnh: ung thư dạng nội mạc tử cung chiếm tỷ lệ 16.7%, phát triển chậm, 35% có di căn. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 70%, cao hơn tất cả các loại ung thư biểu mô khác. Cũng như mọi loại ung thư khác, ung thư nội mạc tử cung càng loạn sản mạnh thì tiến triển càng ác tính.

#### 4.1.4. U tế bào sáng

U còn được gọi là u dạng trung thận, thường là ác tính, bao gồm những tế bào sáng chứa glycogen.

- Đại thể: thông thường u đặc hơn là túi, chỉ có 5% bệnh nhân bị cả hai bên.

- Vi thể: u gồm những tế bào sáng chứa glycogen giống như tế bào của ung thư tế bào thận với hình ảnh "định đóng giày" hoặc "núm vặn". Các tế bào này viền quanh những túi nhỏ hay những ống. Đặc điểm của các tế bào "định đóng giày" là có rất ít nguyên sinh chất và nhân rất to lồi vào trong lòng ống. Các tế bào u còn có thể hợp thành những dây, ống hay đám đặc và nhũng nhú: tế bào u có thể chế chất nhầy.

Nguồn gốc u và liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh: Trước kia một số tác giả (Schiller) cho là các tế bào u thuộc về di tích của thể Wolff nên gọi là u trung thận hay còn gọi là u Wolff, nhưng ngày nay người ta cho rằng u thuộc về lớp biểu mô phủ buồng trứng.

U thuộc loại hiếm, độ ác tính vừa phải, dễ bị xếp loại vào các ung thư tuyến không điển hình.

Hàn hưu, ung thư tế bào sáng của thận, có thể di căn vào buồng trứng làm cho ta nhầm lẫn đây là vị trí nguyên phát của u.

#### 4.1.5. U Brenner

U Brenner là một loại u lành đặc biệt có thành phần vừa liên kết vừa biểu mô, có phần chế nhầy. Nguồn gốc có thể từ các đảo Walthard (theo Meyer) hoặc từ di tích ống Wolff (theo Schiller).

- Đại thể: u hình tròn nằm vùi trong mô của buồng trứng bị teo dét; u to từ 1- 2cm đến hàng chục cm. Mặt cắt giống hệt một u xơ đặc, đôi chỗ vôi hoá hoặc có những hố chế nhầy như thạch.

**- Vi thể: u gồm hai thành phần:**

• Thành phần liên kết: là thành phần chủ yếu của u gồm nhiều bô mô xơ, trong đó có nhiều dây keo thoái hoá trong và có những ổ nhiễm calci.

• Thành phần biểu mô: hợp thành những khối nhỏ nầm rải rác trong mô dệm, các tế bào to, đa giác, sáng, giống như tế bào lát tầng nhưng không có cầu nối. Đặc biệt nhân tế bào hình bầu dục, bề mặt có một khía dọc làm cho nhân giống như hạt cà phê.

Trong đám tế bào có thể có những hố chẽ nhầy và quanh hố này là một lớp tế bào hình trụ hoặc hình chén.

- Liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh: u Brenner có thể gặp ở phụ nữ trẻ cũng như ở người có tuổi, không có tính nội tiết. U tiến triển lành tính, không có biểu hiện lâm sàng, chỉ khi to mới chèn ép, gây đau. U Brenner rất hiếm trở thành ác tính với các tế bào ung thư biểu mô thuộc loại chuyển tiếp hay biểu bì.

**4.1.6. U pha biểu mô**

Các u bao gồm sự pha trộn của hai hoặc nhiều loại trong 5 biểu mô đã mô tả ở trên.

Khi có số lượng nhỏ của một loại biểu mô thứ hai hay thứ ba, u sẽ được xếp loại theo loại chiếm ưu thế. Ví dụ ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung, giống như loại của thân tử cung nhưng lại có những ổ tế bào biểu mô chẽ nhầy hợp thành tuyến, nhưng số lượng không đủ để có thể gọi là u pha biểu mô được.

**4.1.7. Ung thư biểu mô không biệt hoá**

Một u ác tính có cấu trúc biểu mô, nhưng ít biệt hoá đến mức không thể xếp hẳn vào loại nào được. Dù có một vài ổ nhỏ tế bào biệt hoá nhưng quá ít để xếp loại.

**4.2. U dây sinh dục dệm của buồng trứng**

**4.2.1. Các tế bào u giống như loại tương ứng ở tinh hoàn**

Các u chỉ chiếm từ 4 đến 5% của tất cả các u buồng trứng nhưng rất phức tạp về tính chất nội tiết của chúng nên có rất nhiều tên gọi: u nội tiết, u gây nő hoá hay u gây nam hoá, v.v... Không có sự liên quan nhiều giữa hình thái và chức năng và có thể có những u giống như tế bào của nữ nhưng lại chế ra hormon nam hoặc ngược lại. Điều đó chỉ nói lên là ở những tế bào sinh dục non đều có khả năng lưỡng tính.

a) U lớp hạt (ung thư biểu mô tế bào hạt, u nang trứng): U lớp hạt là sự phát triển của các tế bào lớp hạt, tới 40% trở thành ác tính.

- Đại thể: u nhỏ từ vài mm đến hàng chục cm, hình bầu dục, mặt nhẵn hoặc có múi.

Mặt cắt đặc có thể có những nang nhỏ hoặc nang lớn. U có thể săn sùi, dính vào các phủ tạng xung quanh, gây báng nước.

- Vi thể: các tế bào của u lớp hạt rất giống tế bào hạt của nang Graaf, tế bào hình cầu, nhân tròn, nguyên sinh chất rất mảnh. Cấu trúc rất phức tạp:

- Khi thành đám đặc hay hình dây.
- Khi thành hình chong chóng.
- Khi thành hình tuyến hay ống.
- Điển hình là những thể Call-Exner (các tế bào u sắp xếp thành hình hoa hồng xung quanh một lỗ tròn chứa albumin thoái hoá trong).

Nếu các thể này nhiều, đám tế bào trông như một cái sàng. Các tế bào hạt xen kẽ với các tế bào vỏ.

- Liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh: u lớp hạt là loại hay gấp, chiếm 10% của tất cả các u ác tính buồng trứng.

Nếu u xảy ra ở trẻ con, sẽ cho dậy thì sớm: hành kinh sớm, lông mọc sớm, vú phát triển. Khi loại bỏ u, các hiện tượng trên thoái triển nhanh chóng, nếu u xảy ra sau khi mãn kinh sẽ có kinh trở lại. Trong trường hợp này, sẽ quá sản nội mạc tử cung và từ 15 đến 27% có sự kết hợp với ung thư tuyến nội mạc tử cung, có lẽ do chế tiết quá nhiều estrogen.

Theo Rusby và Anderson, tỷ lệ tử vong sau 5 năm là 11.2%, nếu có di căn, tử vong tới 42.8%. Nếu u biệt hoá cao, tỷ lệ là 10%, nhưng nếu ít biệt hoá tỷ lệ sẽ tới 65% trên tổng số tử vong là 22%.

b) U tế bào vỏ: u tế bào vỏ là sự phát triển thành u của tế bào vỏ quanh nang Graaf

- Đại thể: u có thể từ vài cm hoặc to đến 10cm đường kính. Bề mặt của u nhẵn bóng, có khi có những gồ, nhưng đặc biệt nhất là u có màu vàng hơi nâu. U cứng rắn, mặt cắt là một mô đặc, vừa trắng, vừa nâu, vàng-nâu: màu vàng hợp thành những vết hơi tròn, bờ mờ hoặc thành những dải chạy giữa một mô trắng như sà cừ.

Ngâm vào thuốc nhuộm Scharlac, các vết vàng bắt màu đỏ tươi.

- Vi thể: u có nhiều tế bào họp thành bó nầm giữa những sợi keo.

Các tế bào u hình thoi dài hoặc bầu dục có thể xếp song song với nhau, nhưng cũng có thể lộn xộn hoặc họp thành hình lốc. Khi loại hình thoi chiếm ưu thế, rất khó phân biệt với một số u xơ. Đặc điểm cơ bản là các tế bào u thường có nguyên sinh chất rõ rệt vì chứa nhiều hay ít các giọt lipid (cholesterol) và xung quanh các tế bào này có một lưới sợi liên vông rất dồi dào.

Rải rác trong u có thể gặp những tế bào hạt. Khi số lượng tế bào hạt tương đương với tế bào vỏ, lúc đó có thể xếp u vào loại u hạt-vỏ hoặc u nang vỏ.

- Liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh: u thường xảy ra muộn hơn u hạt, trung bình khoảng 50 tuổi. Khi u gặp trong thời kỳ thịnh dục, kinh nguyệt trở nên không đều, chảy máu kéo dài hàng tuần, rồi lại đỡ đi. Vú bị phì đại. Nếu trong thời hậu kinh, u gây chảy máu thất thường; niêm mạc tử cung có khi quá sản và có nang giống như trong u hạt. Cắt bỏ u, mọi hiện tượng đều biến hẳn.

Các u tế bào vỏ đơn thuần bao giờ cũng lành tính. Chiết xuất tế bào u có thể thu được estrogen. Trong cả hai loại u hạt hoặc u vỏ, nếu bé, thường không gây nên rối loạn nội tiết rõ rệt. Một số u có phù mạnh, các u này dễ đưa đến băng nước và dịch màng phổi (hội chứng Demons-Meigs).

#### 4.2.2. U nguyên bào nam, u tế bào Sertoli và Leydig

Đó là những u có những tế bào Sertoli và Leydig với độ thuần thực khác nhau. Trong một số trường hợp có thể thấy những tế bào sinh dục vô tính kiểu bào thai. Danh từ u nguyên bào nam hoá (arrhenoblastoma) không thích hợp vì nó nêu lên tính tất yếu của sự nam hoá, tuy các u này hầu hết gây nam tính nhưng có một số không có tính nội tiết, thậm chí còn chế ra estrogen. Tên "nguyên bào nam" (androblastoma) được dùng nhiều vì nó có phản ánh độ biệt hoá khác nhau của các u này gợi lại các giai đoạn của sự phát triển tinh hoàn.

Các hình thái biệt hoá rõ của các u này hầu hết lành tính, còn như loại ít thuần thực dễ thành ác tính.

- **Đại thể:** Các u thường nhỏ hoặc kích thước vừa phải, màu xám hay màu vàng nhạt, cứng và ở một bên.

Tính nội tiết của u rất thất thường.

- **Vi thể:** Hình thái hết sức phong phú tuỳ theo loại:

Biệt hoá rõ.

Biệt hoá vừa.

Không biệt hoá.

• **Loại biệt hoá rõ:**

+ U nguyên bào nam - u tế bào Sertoli (u tuyến Pick), hầu hết các tế bào Sertoli họp thành những ống rất rõ. Các ống có thể có lòng rỗng hoặc đặc như trong tinh hoàn trước dậy thì. Các tế bào Sertoli có thể chứa ít giọt lipid. Có thể có một số nhỏ tế bào Leydig.

+ U nguyên bào nam ống với tích trữ lipid - u tế bào Sertoli với tích trữ lipid (u nang trứng có lipid của Lecene).

U gồm những tế bào Sertoli phình giãn do chứa nhiều lipid và họp thành hình ống.

Các u này có thể có những biểu hiện lâm sàng do estrogen. Cần phân biệt các tế bào chứa lipid nhưng không họp thành hình ống thường gây nam hoá.

+ U tế bào Sertoli-Leydig: u gồm ít tế bào Leydig và Sertoli sáp xếp thành ống. U có thể gây nam hoá hoặc sinh estrogen.

+ U tế bào Leydig- u tế bào cuồng: u gồm toàn tế bào Leydig, chứa nhiều lipid. Nếu tìm thấy hình dạng các loại tinh thể Reinke thì có thể xác chẩn là loại này. Hiệu ứng nội tiết điển hình là gây nam hoá.

- Loại biệt hoá vừa:

Nhiều tế bào Sertoli chưa thuần thực sáp xếp khuyếch tán, chõ thành đảo hoặc thành dây giống như các dây sinh dục của tinh hoàn bào thai, có thể thấy những ống rõ hoặc một số tế bào Leydig thuần thực.

- Loại ít biệt hoá (dạng ung thư liên kết):

U hầu hết bao gồm một mô giống như nguyên bào sinh dục vô tính , các u này có thể giống như ung thư liên kết.

- Liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh: hầu hết u xảy ra giữa tuổi dậy thì và tuổi mãn kinh và có độ ác tính vừa phải. Có lẽ u sinh ra từ di tích của những tế bào có chiều hướng nam tính, vẫn còn tồn tại lại từ những giai đoạn sớm của sự phát triển nguyên bào sinh dục.

U gây nên những thay đổi làm mất nữ tính như: mất kinh, vô sinh và teo vú, kèm theo đó là sự phát triển nam tính: mọc râu, lông, giọng trở nên trầm và âm vật to hơn. Cần phân biệt với các nguyên nhân khác gây nam hoá như các u của vỏ tuyến thượng thận.

#### 4.2.3. *U nguyên bào nữ*

Đó là một loại u rất hiếm trong đó có những tập hợp tế bào hạt với những thể Call-Exner điển hình xen kẽ với những ống rỗng viền chung quanh là những tế bào Sertoli.

U không sản xuất ra một loại hormon nào đặc hiệu. Các thay đổi giới tính thứ phát có thể theo chiều hướng nam hoá đồng thời với sự tiếp tục các chu kỳ kinh.

#### 4.2.4. *U không xếp loại*

Những u gồm những thành phần các dây sinh dục và hoặc chất đệm tuy vậy không thể xếp vào loại buồng trứng hay tinh hoàn.

### 4.3. **U tế bào lipid của buồng trứng (u vàng, u nguyên bào gây nam hoá)**

U gồm những tế bào Leydig, lutein, hay tế bào vỏ thượng thận, nhưng không thể liệt hẳn vào một trong ba loại này.

- Đại thể: u ở một bên, kích thước nhỏ, hoặc vừa phải, màu vàng -da cam và chứa nhiều mỡ.

- **Vi thể:** u gồm những tế bào lớn, nhạt màu, giống như tế bào của vỏ thượng thận có khi tế bào u rất sáng giống như u tế bào sáng của thận.

Liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh: Một số nhỏ u có biểu hiện như hội chứng Cushing gây nam hoá, nhưng nói chung u không chế tiết. Một số nhỏ u trở thành ác tính.

#### **4.4. U tế bào mầm của buồng trứng**

Có rất nhiều loại u khác nhau bao gồm cả các thể không biệt hoá. Trong một số u, các cấu trúc ngoại bào thai chiếm ưu thế, trong một số khác không thuần thực với/hoặc các cấu trúc thuần thực có thể sinh ra từ bất cứ loại nào thuộc 3 lớp bào thai (ngoại bì, trung bì và nội bì).

##### **4.4.1. U tế bào mầm (u tinh)**

U đồng đều gồm những tế bào sáng, tròn, lớn, giống như tế bào mầm nguyên thuỷ cả về hình thái cũng như về mô hoá học.

- **Đại thể:** u lớn có vỏ bọc hay nổi thành những cục dai như cao su, màu hồng hơi xám, mặt cắt mủn. U thường ở cả hai bên.

- **Vi thể:** Các tế bào u sắp xếp thành những đảo hoặc dây bị ngăn cách bởi mô xơ có nhiều lympho bào thâm nhập.

Thường gặp mô hạt và có thể có các tế bào khổng lồ, nguyên sinh chất chứa nhiều glycogen, giúp cho chẩn đoán dễ hơn.

- **Liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh:** u không có tính nội tiết nhưng thường kết hợp với thiểu sản bẩm sinh của bộ phận sinh dục nữ, hoặc với giả ái nam ái nữ.

Hầu hết u sinh ra vào tuổi trước 35 và có thể ở trẻ em. U có độ ác tính thất thường.

##### **4.4.2. U xoang nội bì**

U gồm một lưới thưa măt, những tế bào bào thai, những cấu trúc quanh huyết quản giống như các xoang nội bì của rau thai chuột cống và ở trong cũng như ở ngoài tế bào có những hình cầu trong như kính, cho phản ứng periodic acid Schiff dương tính.

U có thể chứa những túi giống như các nang noãn hoàng. U có độ ác tính cao.

##### **4.4.3. Ung thư biểu mô phôi**

U có nhiều tế bào phôi loạn hình có hình thái biểu mô theo nhiều kiểu: túi tuyến, ống, nhú và đặc.

U rất hiếm ở buồng trứng và độ ác tính vừa.

#### **4.4.4. U da phôi**

Là một u hiếm gồm chủ yếu những thể phôi.

#### **4.4.5. Ung thư biểu mô màng đệm**

Hiếm gặp, gồm cả đơn bào nuôi cũng như hợp bào nuôi. U có thể di căn nhiều phủ tạng hoặc có thể xảy ra ở buồng trứng của người có thai.

#### **4.4.6. U quái**

U gồm nhiều loại mô thuộc về hai hoặc ba lá thai. Cấu trúc này có thể chưa thuần thực, thuần thực, hoặc cả hai loại. Trong một số trường hợp có thể có sự biệt hoá của một lá thai hoặc một loại nào đó chiếm ưu thế.

a) U quái không thuần thực (u quái phôi): kích thước của u rất khác nhau, có thể to từ vài mm đến vài chục cm, và tuy bé cũng có thể giết người nhanh chóng do di căn.

Thông thường u chiếm hẳn chỗ của buồng trứng. Khi cứng rắn, mặt cắt của u có nhiều nang nhỏ cách nhau bởi những vách ở trong có những nhân sụn hay xương. Một số u mềm nhão có những đám nhầy trong có những ống chảy máu, hoại tử: ở những vùng này thường có những tế bào u ác tính có sức phá huỷ mạnh.

Vi thể: Cũng như trong tinh hoàn, u có thể hoàn toàn chưa thuần thực, gồm những mô chưa biệt hoá hẳn, có khi pha hoặc gồm những mô trưởng thành pha trộn với mô ít biệt hoá. Rất hay gặp các cấu trúc nguyên bào thần kinh đệm bào thai.

U ác tính thường là đặc, nhưng cũng có thể có một túi hay nhiều túi, tiên lượng xấu.

b) U quái thành thực (u quái trưởng thành): u quái gồm chủ yếu những cấu trúc thành thực. Người ta thường chia ra hai loại:

- Loại nhiều mô, điển hình là u bì.

- Loại một mô, điển hình là u tuyến giáp buồng trứng trong có những tuyến giáp điển hình.

\* U túi bì (u quái túi thành thực): U túi bì là loại u quái có thành phần đơn giản hay phức tạp, có thể sinh ra từ mọi lá thai. U đơn giản chỉ có những thành phần của lá thai ngoài, u phức tạp có nhiều mô phức tạp của nhiều lá thai.

- Đại thể: u gặp cả hai bên hoặc một bên. Có một hay nhiều u bé từ vài cm đến hàng chục cm. U phát triển trong hố phúc mạc hay trong dây chằng rộng, hình tròn hay hình bầu dục, mặt ngoài nhẵn, trông tròn đều, nhiều múi, chỗ chắc, chỗ bùng nhùngh, vỏ u màu trắng hay màu xanh.

Khi bô u, có một hay nhiều ngăn chứa chất bã đậu lỏn nhổn màu vàng nhạt như bơ.

Mặt trong của u chô nhăn, chô sần sùi, giống như da đầu, trên mặt có ít lông, tóc. Hay gặp khói mô lồi vào trong lòng u túi gọi là polyp, trông giống như một mảnh da. Bô polyp ra thường có xương, răng, một hay nhiều ngón tay, ngón chân hoặc một phần hàm răng, v.v... (Hình 36).

- Vi thể: vách u là một vách xơ dày có nhiều mô liên kết mau. Mặt vách được phủ bởi một biểu mô lát tầng.

Polyp cũng phủ một biểu mô như trên, trong có nhiều lông, tuyến bã, tuyến mồ hôi, xương, sụn. Trong một số trường hợp có thể gặp những mô phức tạp của nhiều lá thai, như dây thần kinh, biểu mô hô hấp, biểu mô ruột, v.v...

Chất chứa trong túi có nhiều mỡ, tế bào thoái hoá, albumin, cholesterol lẫn lộn với lông, tóc.

Khi u đơn giản, các mô phức tạp như trên không phát triển hay đã thoái triển chỉ còn lại một biểu mô lát tầng, nên gọi là u túi biểu bì.

\* U túi dạng da với biến đổi ác tính: biến đổi ác tính thường thuộc loại ung thư biểu mô lát tầng, ung thư biểu mô tuyến và ung thư liên kết rất hiếm và u hắc tố lại càng hiếm.

c) U đơn lá và biệt hoá cao:

\* U tuyến giáp buồng trứng: là một u quái trong đó mô tuyến giáp đóng vai trò độc nhất hoặc có thể là một thành phần của một u quái phức tạp hơn. Các tế bào u hợp thành u tuyến nang, không giống như nhu mô của tuyến giáp bình thường. Trên vi thể một số nhỏ trong các u là ác tính, nhưng về lâm sàng lại thực sự rất ít. Trong các u được gọi là "ác tính", có một số kết hợp với carcinoid.

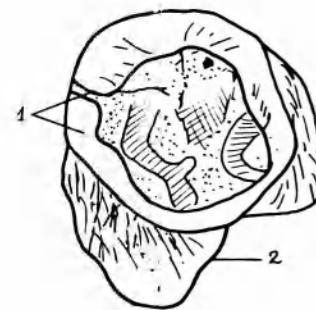
\* Carcinoid: một u gồm những tế bào ưa bạc.

Ngoài sự kết hợp với một u tuyến giáp, một carcinoid nguyên phát có thể đơn thuần hoặc tương đối đơn thuần, hoặc là một phần của u quái phức tạp. Cần phân biệt với một di căn của carcinoid từ ruột lên, hoặc từ một u hạt.

#### 4.5. U nguyên bào sinh dục của buồng trứng

U gồm hai loại tế bào chính: những tế bào mầm lớn giống như của u tinh, và tế bào nhỏ giống như các tế bào chưa thuần thực của tế bào Sertoli và tế bào hạt. Ngoài ra lớp đệm có thể chứa những tế bào giống như tế bào Leydig hay tế bào tuyến vàng.

Có thể gặp các thể kính giống như các thể Call-Exner và thường thấy



Hình 36. U túi bì buồng trứng  
1. Polyp; 2. Vỏ bọc

những ổ calcified hoá. Ở một số u, ngoài các ổ có hai loại tế bào trên, còn có thể thấy ở vùng chu vi những tế bào giống như tế bào tinh có độ ác tính cao hơn.

Các u nguyên bào sinh dục sinh ra chủ yếu ở những bệnh nhân với tinh hoàn hay buồng trứng thiếu sản có phenotyp và cariotyp 46 XY.

Còn có một u nguyên bào sinh dục lành tính, được gọi là u Pflugger vì gợi lại các dây Valentin và Pflugger của buồng trứng bào thai. Loại u này giống như loại trên nhưng không có ổ calcified và gặp ở buồng trứng bình thường của trẻ gái nhỏ hay ở phụ nữ có cariotyp bình thường 46 XX.

Ngoài ra còn có loại u của các dây sinh dục có ống hình vòng gồm những thành phần tế bào nhỏ với những cầu nhỏ trong, và những tế bào hình ống nhưng không có các tế bào mầm lớn.

Liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh: tùy loại u có những tế bào thuộc nam hay nữ hoặc vô tính mà có thể có những biểu hiện giới tính.

Nếu có tế bào Leydig và tế bào vàng thì có thể có hiện tượng nam hoá, loại này lành tính, nhưng nếu trong u có kèm theo các tế bào tinh hoặc một ung thư biểu mô đệm thì độ ác tính lại cao.

Với loại tế bào Pflugger, u không có rối loạn nội tiết.

U dây sinh dục hình ống vòng có thể tiết ra estrogen và đưa đến dậy thì sớm, đồng giới tính và quá sản nội mạc tử cung. Thường gặp ở phụ nữ bị hội chứng Peutz và Jeghers (5%) là bệnh nốt ruồi son quanh các lỗ và bệnh polyp lan rộng dạ dày và ruột.

#### **4.6. U các phần mềm không đặc hiệu cho buồng trứng**

Các u này chỉ chiếm 5 tới 10% toàn thể các u buồng trứng, không có đặc trưng gì khác với các loại u ở các vị trí khác.

U lympho ác tính có thể nguyên phát nhưng có thể là một bệnh toàn thân, đặc biệt là u lympho Burkitt hầu như bao giờ cũng thâm nhập vào hai buồng trứng của trẻ gái nhỏ.

#### **4.7. Các u buồng trứng không thể xếp loại được**

Các u nguyên phát của buồng trứng không thể xếp vào bất cứ loại nào đã kể trên.

#### **4.8. Các u thứ phát (di căn) của buồng trứng**

Các ổ di căn có thể xuất phát từ nhiều nguồn ở ngoài buồng trứng. Các loại hay gặp là các ung thư biểu mô ở vú, đường sinh dục và tiêu hoá hoặc của hệ tạo máu.

U Krukenberg là di căn của hình thái đặc biệt của những tế bào hình nhẵn, chứa đầy chất nhầy, có kèm theo sự quá sản của các tế bào đệm của

buồng trứng giống như ung thư liên kết. U thường là thứ phát của một ung thư biểu mô dạ dày nhưng có thể sinh ra từ bất cứ phủ tạng nào có ung thư biểu mô ché nhảy, và cũng tới 80% là di căn cả hai bên buồng trứng và cũng tới 80% thuộc về hệ tiêu hoá.

Các u carcinoid di căn quan trọng vì có thể u nguyên phát không có biểu hiện rõ về lâm sàng và có thể nhầm với u carcinoid nguyên phát ở buồng trứng.

Các u lympho và bệnh bạch cầu có thể xâm phạm buồng trứng và phát triển một cách khuếch tán hoặc hợp thành những ổ hoặc thành dây gây nên hình thái ung thư biểu mô.

#### **4.9. Các tổn thương giả u của buồng trứng**

##### **4.9.1. U vàng do chữa (quá sản hột tế bào vỏ - vàng)**

Trong buồng trứng có nhiều hột tế bào vàng phát triển khi có chữa bình thường.

Các hột này thường là một tình cờ gặp trong tháng thứ 3 khi mổ tử cung và có thể to tới 15 centimet hay hơn nữa. Hay gặp nhân chia. Các u tuyến vàng có lẽ không phải là tự phát mà do sự kích thích của hormon rau thai.

Cần phân biệt u vàng do chữa, với thể vàng do chữa, với u tế bào Leydig và u tế bào lipid. Thể vàng do chữa có bờ diềm dăng ten và chứa cả tế bào hạt cũng như tế bào vỏ có lutein, điển hình còn gặp những ổ nhỏ calci hoá và những nốt dạng keo.

##### **4.9.2. Quá sản chất đệm buồng trứng và cường tế bào vỏ**

Còn gọi là quá sản vỏ hay quá sản tế bào vỏ dạng tuyến. Nó tương ứng với sự biến đổi vỏ khuếch tán hay hột của chất đệm buồng trứng. Các tế bào tròn hay hình thoi trong nguyên sinh chất đầy những giọt lipid. Đôi chỗ có thể dị sản do progesteron. Hai buồng trứng to lên vừa phải, trở nên cứng, hình cầu và mặt cắt màu xám - vàng nhạt, chất đệm buồng trứng có thể chẽ ra nhiều estrogen và cũng có khi hormon nam. Quá sản vỏ hoá thông thường, gặp đặc biệt ở thời kỳ tiền mãn kinh, ở những phụ nữ kinh nguyệt không đều và lông hơi nhiều. Ngoài ra còn gặp ở bệnh băng huyết đơn độc, ở u cơ trơn tử cung, quá sản hoặc ung thư biểu mô nội mạc tử cung.

Ngoài bệnh cảnh trên, còn có quá sản vỏ cận u. Sự phát triển của một số u buồng trứng thông thường cũng có thể kèm theo một hội chứng cường chế tiết estrogen hay hormon nam, ví dụ như một ung thư túi tuyến thanh dịch hay nhảy, một u Brenner, một u tinh, u quái hoặc cả đến một di căn. Bản thân các u đó không có tính nội tiết. Trong 40% các trường hợp, chúng gây nên ở chu vi một quá sản chức năng của lớp đệm buồng trứng.

##### **4.9.3. Phù rỗng lớn buồng trứng**

Buồng trứng có thể to ra một hay cả hai bên, do tích tụ nước phù trong chất đệm, tách các cấu trúc nang bình thường ra. Trong một số trường hợp, lớp đệm có những tế bào lutein gây nam hoá.

#### **4.9.4. U túi nang đơn độc và u túi thể vàng**

U túi thể vàng sinh ra do chảy máu nhiều ở trung tâm tuyến và thoái triển chậm của tế bào tuyến.

- **Đại thể:** u thường không to lấm, từ 1 centimet đến 3 centimet đường kính, lồi lên trên bề mặt buồng trứng, màu vàng nhạt khi mới phát sinh, màu trắng trong, khi có đã lâu. Mặt cắt có một hố trung tâm chứa chất nước vàng trong, hoặc đỏ nhạt (mới) hoặc một vách xơ (cũ).

- **Vị thể:** hố trung tâm có thể rộng. Vách hố là những tế bào tuyến vàng, to sáng lỗ rõ, chứa lipid. Nếu u túi đã tồn tại lâu thì lớp tế bào này có thể biến hẳn, chỉ để lại một lớp tế bào xơ đặc, thoái hoá kính, hoặc rải rác còn sót một số tế bào tuyến khó xác định.

- **Liên quan lâm sàng-Giải phẫu bệnh:** tuyến vàng hình thành sau khi trứng thoát nang, thường có chảy máu ở trung tâm nang. Máu có thể quá nhiều và sau khi tiêu biến để lại một hố chứa đầy dịch màu vàng trong, vây quanh là các tế bào tuyến vàng.

U túi nhỏ không có triệu chứng đáng kể về nội tiết, thường là phát hiện ngẫu nhiên trong phẫu thuật, nhưng nếu có chảy máu lớn có thể sinh ra một u thực sự, phải phẫu thuật.

Nếu u vỡ, có thể gây chảy máu vào trong hố phúc mạc và hội chứng bụng cấp giống như một viêm ruột thừa cấp hay một nứt rạn của chửa ngoài dạ con.

#### **4.9.5. Nhiều u túi buồng trứng (hội chứng Stein-Leventhal)**

Hội chứng Stein-Leventhal xuất hiện khi thoát nang không thể thực hiện được, kèm theo quá sản tế bào vỏ và tế bào xơ.

- **Đại thể:** hai buồng trứng rắn, nhẵn bóng như sứ. Vỏ buồng trứng dày và xơ, cắt kêu dưới lưỡi dao, trên mặt cắt không thấy những nang vàng hoá.

- **Vị thể:** nhiều nang trứng ở các giai đoạn thuần thực khác nhau và thoái triển không hoàng thể hoá.

Quá sản mạnh của các tế bào áo vỏ trong, vách các nang thoái hoá xơ.

- **Liên hệ lâm sàng-Giải phẫu bệnh:** người ta cho rằng hội chứng Stein-Leventhal là hậu quả của một thiểu năng của trực dưới đồi tuyến yên, ảnh hưởng đến nhân trên thị, trung tâm điều hoà chu kỳ sinh dục.

Về lâm sàng, thường bệnh nhân là phụ nữ trẻ, kinh nguyệt không đều rồi dần dần thiếu kinh và mất kinh. Nam hoá nhẹ, âm vật hơi to, nhiều lông, vô sinh. Các hiện tượng này do quá sản tế bào vỏ làm chế tiết các hormon nam.

Có thể điều trị bằng hormon kích thích sự chế tiết các gonadotrophin tuyến yên hoặc cắt góc hay bóc vỏ buồng trứng. Các chu kỳ kinh có thể tiếp diễn bình thường, hiện tượng nam hoá biến đi và có thể chữa đẻ.

# BỆNH CỦA VÒI TỬ CUNG

## 1. DỊ HÌNH VÀ BIẾN ĐẠNG

### 1.1. Bất sản, thiếu sản

Bất sản là không có hoàn toàn các vòi trứng, hiếm gặp. Đó là do thiếu sót về phát triển ống Müller. Sự bất sản cả hai vòi thường kèm theo bất sản tử cung, trong trường hợp này, một vách ngăn ngang thay cho hai dây chằng rộng nối hai buồng trứng và có chứa những di tích biểu mô ống Müller và của cơ trơn. Sự bất sản một bên có thể kèm theo một bất sản thận và niệu quản cùng bên, nó xảy ra hoặc ở bóng vòi, hoặc ở một phần ba giữa, thường hay kết hợp với tật vòi nghĩa là không có lòng ống.

### 1.2. Các di tích

Để biết được vị trí của chúng về không gian và thời gian, cần so sánh với các cấu trúc di tích của các phủ tạng sinh dục nam.

Di tích Müller: chúng còn được gọi là di tích cận trung thận. Sự tồn dư và biệt hoá một cách loạn luân của những ống Müller phụ có thể giải thích được một số hiện tượng này. Thí dụ như các túi thừa và các vòi phụ thường là không thông vào vòi tử cung. Tình hình cũng như vậy đối với các loa thừa thông với lòng vòi và cắm vào ống hoặc vào màng treo vòi.

Di tích Wolff còn được gọi là di tích trung thận. Các di tích của thể Wolff xuất hiện dưới hình thái những ống nhỏ rải rác hay những u túi nhỏ có viền một biểu mô trụ khố, sáng, và bao quanh là những cơ trơn, khi số lượng quá nhiều chúng họp thành một khố nhiều gỗ làm cho người ta nhầm là quả sản tuyến cơ-cân vòi. Chúng phân bố thành hai tập hợp chính. Cái đầu tiên là bộ phận Rosenmüller hay là cơ quan trên trứng nằm trong dây chằng rộng giữa buồng trứng và vòi; nó tương ứng với các chỏp đi của nam giới. Cái thứ hai là bộ phận cận trứng nằm trong dây chằng rộng, giữa buồng trứng và thân tử cung, nó tương ứng với bộ phận cận tinh của nam giới. Cả hai đều có những di tích của các ống Wolff.

Các di tích của ống Wolff gọi là ống Malpighi và Gartner: thực ra đó chỉ là những mảnh ống ít hay nhiều túi hoá có phủ một biểu mô vuông - khố sáng. Chúng được phân bố dọc theo tử cung và âm đạo, chúng tương đương với ống tinh, túi tinh và ống phóng tinh ở đàn ông.

Nang có cuống Morgagni: đó là một nang nhỏ hình tròn hay hình lê, còn gọi là túi thừa hình nang chiều dài từ 1 centimet đến 2 centimet, nang có một cuống mảnh, gắn với loa của vòi và luồn qua các nếp gấp của vòi. Vách gồm một mô liên kết xếp thành lá, rải rác có ít tế bào cơ và lớp trong có phủ một lớp tế bào vuông trụ. Lòng nang chứa một chất dịch vàng trong nhạt, trong đó có thể có những nhú biểu mô liên kết nhỏ. Nang có khi bị xoắn.

Nguồn gốc của nang chưa rõ; có thể đó là phần sót lại của phần đầu của ống Wolff và tương ứng với nang có cuống Morgagni ở nam giới, có thể nó tương ứng với di tích của phần đầu của ống Müller không được sử dụng để hình thành loa của vòi và có lẽ tương ứng với nang không cuống Morgagni ở nam giới.

## 2. LOẠN DƯƠNG

### 2.1. Xoắn các phần phụ lành

Đặc điểm của sự xoắn này là lụt hay nhồi máu của vách vòi, màng vòi buồng trứng và màng treo buồng trứng. Kèm theo đó là xuất ngoại thanh dịch và máu tích tụ vào lòng ống thành một chảy máu vòi, và trong hố chậu thành một chảy máu phúc mạc. Vách có thể bị hoại tử từng phần và chỉ có trong trường hợp nặng mới toàn phần. Tai biến mạch máu đặc biệt gặp ở tuổi thanh niên và phụ nữ trẻ. Bệnh sinh còn chưa rõ, chẩn đoán cần phân biệt với các nguyên nhân khác về chảy máu vòi như chửa vòi và lạc nội mạc vòi. Xoắn có thể chỉ khu trú ở nang có cuống Morgagni.

### 2.2. Viêm eo vòi nối cuộn

Trong vách của eo vòi có một hay nhiều cục nhỏ nổi lên. Thành phần gồm những bó liên kết và cơ trơn, bao bọc những cấu trúc ống hay túi. Các ống thông với lồng vòi và có viền một biểu mô trụ khồi, có một lớp và có tơ. Về sinh bệnh học thì chưa có gì rõ ràng và người ta có xu hướng coi chúng như một lạc nội mạc vòi giống như lạc nội mạc tử cung. Tính chất viêm cũng không phải, vì vậy gọi là viêm vòi cũng không đúng. Thông thường hậu quả là sự chít lòng ống với vô sinh.

### 2.3. Tích dịch vòi tử cung

Đó là sự tích tụ một thứ dịch trong, bị bọc trong vòi tử cung làm cho vòi phình giãn. Vách vòi bị căng phồng chỉ còn lại một lớp cơ mỏng và xơ hoá, có phủ một biểu mô dẹt, rải rác còn sót lại một vài nhú sùi nhỏ. Thanh mạc rất mỏng trở nên trong suốt hay bị mờ do một viêm mạn tính. Tích dịch vòi thông thường ở cả hai bên, có thể toàn bộ vòi nhưng cũng có thể khu trú vào một vùng hạn chế ví dụ như ở phần phễu. Vòi có thể bị xoắn cấp. Nó có thể là hậu quả

của viêm vòi mạn tính hoặc là một dị hình của vòi hoặc là do những rối loạn nội tiết hay do những rối loạn chưa rõ nguyên nhân.

#### **2.4. Các đảo Walthard**

Đó là những hột nhỏ đặc, hay túi hoá, rải rác với số lượng lớn dưới thanh mạc vòi và phúc mạc hố chậu. Chúng nổi lên như những hạt kê, tròn, với đường kính từ 2 đến 3 centimet. Có thể nhầm với lao hố chậu- sinh dục hay di căn của ung thư biểu mô. Mỗi một đảo gồm những tế bào cận Malpighi với nhân có khía theo chiều dọc như hạt cà phê. Hố của các đảo bị túi hoá có chứa dịch nhầy và thông thường có phủ những tế bào trụ chế nhầy giống như u túi tuyến buồng trứng. Các đảo này sinh ra do dị sản của trung biểu mô phúc mạc. Chúng có cấu trúc giống như của u Brenner. Chúng không phải đặc hiệu cho vùng sinh dục nữ, vì còn có thể thấy ở thanh mạc ruột thừa và màng tinh hoàn.

#### **2.5. U túi màng treo vòi**

Còn gọi là u túi cận buồng trứng. Trong túi có chứa thanh dịch, vách là một biểu mô vuông khôi hay trụ có tơ, nằm trên một lớp liên kết trong đó rải rác có những tế bào cơ. Trên vách còn có thể thấy những nhú thưa thớt, trên một bề mặt mỏng, nhẵn. U túi hình cầu và trong suốt, phát triển trong màng treo vòi, và tách hai lá của màng trông như hai trang của một cuốn sách. Bên ngoài là vòi chạy vắt ngang qua. Đường kính của u ít khi quá 20 centimet. Do nó có đường thông với các di tích ống Wolff nên ta có thể giả định bản chất của u là do rối loạn tạo phôi hơn là do loạn dưỡng.

### **3. VIÊM**

Viêm là một tổn thương thông thường nhất ở vòi tử cung. Hầu hết cả hai bên đều bị, và phúc mạc hố chậu cũng thường hay góp phần. Viêm vòi có thể cấp, mạn tính, không đặc hiệu, 60 tới 80% là do lậu cầu khuẩn. Vi khuẩn đi tới vòi từ nhiễm khuẩn cổ tử cung qua đường nội mạc tử cung. Nhiễm khuẩn do tụ cầu hay liên cầu khuẩn thường xảy ra sau sảy thai, sau đẻ. Viêm lao chiếm khoảng dưới 5% tất cả các trường hợp. Viêm vòi ảnh hưởng đến thể trạng chung của bệnh nhân. Nguy hiểm nhất là làm cho vòi tắc đưa đến vô sinh. Ngoài ra, do nghẽn vòi mà sự di cư của trứng ngừng lại trong vòi và đưa đến chửa vòi.

#### **3.1. Viêm vòi cấp**

Viêm vòi có thể long hay mủ. Viêm vòi long làm cho niêm mạc phù, xung huyết, và có thâm nhiễm nhiều mô bào và bạch cầu đa nhân trung tính. Lòng vòi và phúc mạc hố chậu chứa một chất dịch đặc. Viêm vòi mủ là hậu quả của viêm long. Vách vòi có nhiều áp xe nhỏ trong niêm mạc và trong mô kê, và bị

dày lên, mặt ngoài vòi mờ đi. Niêm mạc bị huỷ hoại từng phần, trong khi đó các điểm dính vào nhau và loa vòi co rúm lại. Mủ tích tụ trong lồng ống bị ngăn lại. Phúc mạc kế cận, mạc treo vòi, và có khi có cả dây chằng rộng cũng bị viêm. Vách vòi có thể bị nứt, hoại tử và vỡ, đưa đến viêm phúc mạc hố chậu và đôi khi toàn thể. Tổn thương ít khi thoái triển toàn bộ. Các điểm vòi bị dính vào nhau và các dây dính phúc mạc làm cho vòi biến dạng và bị hẹp lại.

### 3.2. Viêm vòi mạn

Viêm vòi mạn tính thường đến sau một viêm vòi cấp kèm theo những đợt tái phát gây nên những tổn thương sẹo không tiến triển, hoặc tiến triển một cách thâm lặng. Có ba loại viêm vòi mạn tính:

- Viêm vòi mạn tính có mủ: Thường có ứ đọng mủ hữu khuẩn hay vô khuẩn nằm trong những túi ở vách vòi hoặc ở phần vòi-buồng trứng, có khi lan cả vào hố chậu, phúc mạc. Buồng trứng, tử cung, và các vòi, có thể dính vào với nhau. Các dây chằng ở hố chậu dày lên. Các màng treo bị biến dạng và co rúm lại. Tất cả các mô này đều bị thâm nhiễm tế bào xơ, lympho bào, mô bào, tương bào và những thực bào mỡ.
- Viêm vòi quá sản: Còn gọi là ứ nước vòi nang, có những đặc điểm sau đây: có nhiều thay đổi nhưng có mủ và vách ít thay đổi. Ngược lại, các nếp của vòi bị xơ hoá, có nhiều dây chằng gây dính. Như vậy sẽ hình thành những ống, những vách ngăn giả tuyến, bờ có viền biểu mô của vòi trông như những tuyến.
- Viêm vòi mạn tính từng đoạn, gây nên do những tổn thương kín đáo làm cho lòng vòi bị dính một phần hay toàn phần, và vách vòi bị cứng lại.

### 3.3. Viêm vòi lao

Viêm vòi lao hay gặp nhất trong lao đường sinh dục nữ tiên phát, nhưng cũng có thể thứ phát sau một viêm lao ở vùng khác. Từ vòi, viêm lan ra nội mạc tử cung và phúc mạc. Các tổn thương, thường là cả hai bên, khởi đầu từ niêm mạc chứa những nang đầy tế bào dạng biểu mô và tế bào khổng lồ, chất hoại tử bã đậu, lympho bào, và tế bào xơ, làm dính các nhú vào với nhau. Toàn bộ các lớp của vách vòi đều bị tổn thương và vòi bị dày lên. Viêm vòi thường khu trú ở hố chậu gây viêm lao hố chậu - phúc mạc, đưa đến báng nước do lao có thể nhiều dịch, và đó là biểu hiện đầu tiên làm cho lâm sàng chú ý đến. 50% trường hợp lao lan ra nội mạc tử cung và các nang phát triển trong lớp tử cung dệm bào, ít gây ra hoại tử bã đậu và tôn trọng các tuyến. Thường là tiến triển xơ hoá, có thể gây nên lấp vòi.

### 3.4. U hạt chứa lipid ở vòi

Đó là một viêm vòi mạn tính có dị vật sau khi bơm một chất cản quang

chứa dầu, dùng để chụp buồng vòi tử cung. Chất dầu thâm nhập vào lớp đệm của các nếp gấp và gây xơ hoá. Cần phân biệt với viêm lao.

#### **4. CÁC U**

Các u ở vòi rất hiếm gặp. Có hai loại cần chú ý:

##### **4.1. U trung biểu mô lành tính của vùng sinh dục**

U vùi vào trong vách vòi hay trong màng treo vòi, dưới thanh mạc. Cấu trúc u giống như ở mào tinh hoàn.

##### **4.2. Ung thư biểu mô**

Thông thường là một ung thư biệt hoá trong đó có những nhú và ống gồm những tế bào vuông khối trụ không có tơ. Có thể có loại ít biệt hoá dạng thượng bì nhưng khó chứng minh là nguồn gốc từ vòi. Các tế bào u có thể chế dịch trong hay đặc, tích tụ trong lòng vòi và rỉ dần vào lòng tử cung. U lúc đầu khu trú ở vòi và hình thành một khối sùi, mủn xám, trắng nhờ, hay chảy máu gây tích tụ máu trong vòi. Sau đó u lan vào phúc mạc, buồng trứng, nội mạc tử cung và tiến sang vòi bên kia. Lúc đó khó tìm ra nguồn gốc u và chỉ có thể gọi là: bệnh ung thư biểu mô vùng khung chậu lan rộng của tử cung-vòi-buồng trứng. Ung thư ít được phát hiện lúc đầu và tiên lượng xấu.

# BỆNH CỦA THÂN TỬ CUNG

## 1. MÔ HỌC BÌNH THƯỜNG

Ở thân tử cung, nội mạc dày nhất và gồm có:

Biểu mô trụ đơn, cấu tạo bởi tế bào có lông, tế bào không có lông và tế bào trung gian. Lớp đệm có nhiều tế bào loại mô bào, sợi tạo keo, nhiều mạch máu và mạch bạch huyết, những tuyến. Trong lớp đệm có nhiều mô bào (gọi là tử cung đệm bào) luôn luôn thay đổi qua các chu kỳ kinh và qua các lứa tuổi. Nội mạc tử cung được chia ra làm hai lớp:

- Lớp sâu, mỏng, và giáp với cơ tử cung.
- Lớp nông, dày, tùy theo từng thời kỳ của chu kỳ kinh nguyệt gọi là lớp chức năng.

Các thay đổi theo chu kỳ: các chu kỳ kinh được điều hoà do các hormon buồng trứng của các nang đã chín (estrogen) và tuyến vàng (progesteron). Hiệu lực estrogen cơ bản kích thích sự quá sản của các tuyến nội mạc. Progesteron gây nên sự chế tiết của các tuyến và sự thay đổi loại tế bào rụng của lớp đệm. Nếu không có thai, tuyến vàng thoái hoá và có sự tan rã của nội mạc tử cung, chảy máu và hoại tử bong rụng của lớp nông, nhưng lớp đáy thì còn tồn tại. Như vậy có ba pha chính trong chu kỳ kinh:

- Pha có kinh (ngày thứ nhất đến ngày thứ tư).
- Pha sinh sản (ngày thứ năm đến ngày thứ 14 của chu kỳ).
- Pha chế tiết (ngày thứ 15 đến ngày thứ 28), trong đó cả progesteron và estrogen đều tác động vào nội mạc tử cung.

Sự bắt đầu của chu kỳ tính vào ngày thứ nhất khi có kinh. Sự rụng trứng thường xảy ra vào gần giữa chu kỳ (ngày thứ 14) và theo sau đó là sự hình thành tuyến vàng và có progesteron tác động trên nội mạc tử cung.

Trong pha có kinh (ngày 1 đến ngày 4) nội mạc tử cung tan rã với sự hình thành huyết khối trong các huyết quản và sự xâm nhập bạch cầu. Nội mạc tử cung bị bong rụng, trừ lớp đáy. Từ lớp này có sự tái tạo nhanh chóng nội mạc tử cung. Lớp đáy không tham dự vào những biến đổi mô học của chu kỳ.

Pha sinh sản (ngày thứ 5 đến ngày thứ 14) bắt đầu từ cuối pha kinh nguyệt đến lúc rụng trứng và được điều hoà bởi estrogen, sinh ra từ nang trứng

dương phát triển. Các tế bào tuyến sinh sản mạnh mẽ và hình thành những ống thẳng. Đầu tiên nội mạc tử cung dày từ 1mm đến 2mm và có 3 đến 4 tuyến trong một vi trường với bội số nhỏ, trên một nền mô liên kết lỏng lẻo. Các tế bào biểu mô viền, hình trụ và nhân nằm ở nhiều mức độ, chen chúc nhau hoặc "chồng chất" lên nhau. Ở giai đoạn cuối của pha này có nhiều nhân chia trong các tuyến. Các tuyến rất đều nhau, hình tròn hoặc kéo dài theo lát cắt. Càng về cuối, nhân tiến về phía đáy và nguyên sinh chất tế bào cao lên, số lượng tăng lên nhiều và chiều dày tối 2 hoặc 2,5mm. Các tế bào đệm dài hình thoi và nguyên sinh chất ít.

Pha chế tiết, còn gọi là pha biệt hoá hay pha progesteron (ngày 15 đến ngày thứ 28), bắt đầu từ rụng trứng tối lúc chớm kinh nguyệt. Cơ bản tác động của progesteron sinh ra từ tuyến vàng: do vậy khi thấy những thay đổi nang tức là đã có rụng trứng. Các tuyến uốn lượn, trong khi đó lớp đệm có những mô bào to ra, tròn, nằm sát nhau, giống như tế bào rụng.

Trong thời kỳ sớm đã thấy các tế bào trụ sắp xếp thành hàng đều đặn hơn, không chồng chất lên nhau nữa. Ở phía đáy của tế bào có những hốc glycogen sáng, đẩy nhân nằm vào giữa. Hốc dưới nhân là đặc điểm cơ bản của thời kỳ sau này. Sau đó chu vi tế bào cũng bị hốc hoá và nhân nằm ở phía đáy. Các tuyến trở nên vặn vẹo và có hình thái răng cưa. Trong những ngày sớm của pha này, lớp đệm lỏng lẻo do phù , chủ yếu ở đoạn giữa, vì vậy có thể thấy xuất hiện một lớp xốp dễ dàng phân biệt với lớp đặc và lớp nền.

Trong thời kỳ muộn, các tế bào đệm sưng lên, tròn và nguyên sinh chất rộng, sáng, loại tế bào rụng. Nội mạc tử cung, dày tối 4mm đến 7mm. Xung huyết nặng và có thể có ổ chảy máu nhỏ. Ở cuối thời kỳ này có sự xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính và lympho bào.

## 2. DỊ HÌNH VÀ ĐỔI DẠNG

Sự sai lệch về hợp nhất các ống Müller là nguồn gốc của các dị dạng mức độ khác nhau từ một nếp gấp đơn giản của đáy tử cung, đến sự phân chia từng phần hay toàn bộ tử cung thành hai ngăn. Các bất thường này, có thể vẫn phù hợp với chữa đẻ và chu kỳ kinh đều đặn. Khi thụ thai, hiếm thấy có chữa ở cả hai buồng tử cung mà chỉ có ở một buồng mang trứng. Khi một ống Müller không biệt hoá sẽ thấy một tử cung một sừng và có một vòi. Khi các ống thoái triển sẽ không có tử cung, thậm chí cả âm đạo.

## 3. LOẠN DƯỠNG

Loạn dưỡng thân tử cung thường xảy ra ở nội mạc tử cung. Chúng tùy thuộc vào cách đáp ứng của niêm mạc đối với các hormon estrogen và

progesteron. Hiệu lực của các hormon này tác động khác nhau qua thời kỳ dậy thì, tuổi thịnh dục và các thời kỳ mãn kinh. Estrogen gây sinh sản các tuyến và lớp đệm, còn progesteron gây chế tiết.

#### Quá sản progesteron:

Sử dụng các thuốc chống thụ thai gây nên những thay đổi khác nhau ở niêm mạc tử cung, thường là thứ phát do thừa progesteron.

Đặc biệt là sự tương phản giữa hoạt tính của các tuyến và của lớp đệm, phản ứng thường gặp là sự giảm số lượng các tuyến, chúng nhỏ đi và bờ viền là những tế bào không hoạt động, ngược lại lớp đệm rất dày dào những tế bào lớn, tròn, giống tế bào rụng. Trong những trường hợp khác lại thấy rất nhiều tuyến, chế mạnh nằm trong một chất đệm không hoạt động. Các hình ảnh trên giống như ở trong trạng thái có thai, thay đổi tùy theo loại thuốc chống thụ thai được sử dụng chứa nhiều estrogen hay progesteron và theo độ hấp thụ.

#### Quá sản nội mạc tử cung:

Quá sản nội mạc tử cung thường có kèm theo phì đại cơ tử cung xảy ra khi có rối loạn nội tiết, đặc biệt kích thích estrogen quá đáng. Có nhiều loại trong đó có một số có thể phát hiện được bằng chụp buồng tử cung.

### 3.1. Quá sản tuyến túi

Trong quá sản tuyến túi, các tuyến giãn rộng, xen kẽ với tuyến kích thước bình thường. Bờ viền của các tuyến là một biểu mô trụ cao giả lát tầng không có chế tiết. Lớp đệm có nhiều huyết quản giãn rộng, nội mạc tử cung dày lên, đỏ nhạt và mượt như nhung hay lỗn nhổn màu tái nhợt và bị lỗ rõ những hốc nhỏ như tổ ong, đó là hình ảnh nội mạc tử cung hình pho mát "Gruyère". Người ta thường gặp quá sản tuyến túi vào giai đoạn tiền mãn kinh hay mãn kinh. Khi không còn rụng trứng, có sự giảm hoạt động progesteron và cường estrogen. Ngoài ra còn gặp khi có tỷ giá estrogen cao trong u nang buồng trứng, quá sản tế bào vỏ, hội chứng Stein - Leventhal, u buồng trứng chế nhiều estrogen như u vỏ, chế tiết không thích hợp hormon vỏ thượng thận, điều trị lâu dài bằng estrogen. Tồn thương biểu hiện về lâm sàng là chảy máu kinh nguyệt kéo dài.

### 3.2. Quá sản loại u tuyến

Nội mạc tử cung sinh sản một cách bất thường còn gọi là quá sản tuyến đơn giản trong đó số lượng tuyến tăng lên nhưng không đồng đều về thời gian. Các tuyến được phân bố không đều, chỗ thì chụm lại, chỗ thì cách xa nhau. Có vùng chúng nhiều đến nỗi dính sát vào nhau. Nhưng dù thế nào vẫn có chất đệm len vào giữa chúng. Biểu mô phủ thuộc về loại trụ khối, có khi chế tiết và hình thành những nhú. Không có bất thường tế bào.

### **3.3. Quá sản dạng polyp**

Nội mạc tử cung có những ổ dày lên làm cho bề mặt mấp mô gồm những kích thước khác nhau, có khi hẹp, có khi thành túi nhỏ. Các tuyến biệt hoá rõ, có phủ một biểu mô trụ giả lát tầng. Lớp đệm phù.

### **3.4. Quá sản không điển hình**

Có những đặc điểm giống như quá sản u tuyến, nhưng còn thêm những bất thường về tế bào như:

- Tế bào không đều nhau.
- Nhân không đều nhưng không có nhân chia bất thường.

Phân biệt loại này với ung thư biểu mô tuyến rất khó: chủ yếu là phát hiện lớp đệm giữa các tuyến, dù là hết sức nhỏ bé cũng giúp cho chẩn đoán phân biệt. Không có sự tách biệt rõ rệt giữa quá sản u tuyến và quá sản không điển hình. Trong cả hai loại đều gặp ở phụ nữ trong thời kỳ thịnh dục và có chảy máu đường sinh dục từng đợt, khi nhiều, khi ít.

### **3.5. Chu kỳ không rụng trứng**

Khi trứng không rụng, hoạt động progesteron bị loại bỏ, nhưng hoạt động estrogen vẫn tiếp tục và duy trì nội mạc tử cung trong trạng thái quá sản nhiều hay ít và bị cắt quãng bởi những chảy máu kinh không đều. Khi ở pha tuyến vàng mà nạo tử cung lại cho thấy trạng thái quá sản thì có thể chẩn đoán là một chu kỳ không rụng trứng, nhưng cần phải nắm chắc xem có phải là do sự chậm trễ trong rụng trứng. Hoạt động của tuyến vàng có thể xuất hiện sau ngày thứ 14.

### **3.6. Teo nội mạc tử cung**

Teo nội mạc tử cung xảy ra khi giảm hay ngừng sự kích thích estrogen hậu mãn kinh. Nội mạc tử cung mỏng và có chứa nhiều tuyến, hẹp, hình ống, có phủ một biểu mô trụ khói dẹt. Tử cung đệm bào có thể bị xơ hoá. Đôi khi các tuyến bị giãn, túi hoá: đó là teo túi hoá nội mạc tử cung. Nhiều dài xé chia cắt nội mạc và cơ tử cung.

### **3.7. Dị sản Malpighi nội mạc tử cung**

Dị sản có thể chỉ là khởi đầu với những thành phần tế bào to, toan tính, nhân nhỏ, có lưới mịn làm thành ổ có những khoảng cách sáng. Thông thường dị sản Malpighi thực sự, với những tế bào đa giác, có cầu nối. Dị sản làm thành những đám tràn ngập lòng các tuyến hoặc xen kẽ vào giữa các tuyến. Trong trường hợp rất hiếm, dị sản lan tràn khắp nội mạc tử cung và gây nên sự keratin hoá lan toả. Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ nhưng hay gặp ở nội mạc tử cung quá sản bị viêm hay có u.

## **4. VIÊM NỘI MẠC TỬ CUNG**

Viêm tử cung là **nhiễm khuẩn** của một trong các lớp áo của tử cung. Viêm nội mạc tử cung và viêm cơ tử cung là **nhiễm khuẩn** của nội mạc và cơ tử cung. Thông thường nội mạc và cơ tử cung có sức đề kháng rất mạnh mẽ chống lại **nhiễm khuẩn** nên ít gặp trên lâm sàng.

### **4.1. Viêm nội mạc tử cung cấp**

Phản ứng viêm giới hạn ở mô kẽ và không đặc hiệu và biểu hiện dưới hình thái những dải bạch cầu đa nhân và mô hoại tử. Viêm nội mạc tử cung đi theo sau viêm âm đạo - cổ tử cung, viêm lan từ dưới lên trên. Ví dụ như trong viêm do lậu cầu khuẩn. Viêm có thể thứ phát sau sẩy thai hoặc sau đẻ, thông thường là do sót nhau thai. Vi khuẩn có thể là liên cầu khuẩn tan huyết nhóm A hay tụ cầu.

### **4.2. Viêm tử cung mủ**

Đó là sự tích tụ mủ trong hố tử cung. Điều kiện phát sinh bệnh là do hẹp ống cổ tử cung. Sự hẹp này do một ung thư biểu mô cổ tử cung hay cổ tử cung. Hỗn hữu viêm mủ đến sau một quá trình viêm, một tia xạ ung thư biểu mô hay teo đét cổ tử cung trong tuổi già. Viêm mủ tử cung thường khu trú ở buồng; cơ tử cung và các phần phụ ít bị xâm phạm. Nhưng cũng có khi viêm mủ lan ra các mô quanh tử cung hoặc tích tụ vào dây chằng rộng và làm thành một áp xe thực sự.

### **4.3. Viêm nội mạc tử cung mãn tính**

Bệnh hiếm gặp và chưa được xác định. Sự thâm nhiễm lympho, tương bào đơn giản chưa đủ để coi đây là một viêm nội mạc mãn tính vì đây có thể là hiện tượng sinh lý gặp trước khi thấy kinh. Viêm nội mạc tử cung mãn tính thông thường đến sau **nhiễm khuẩn** của một phủ tạng ở khung chậu hoặc do sự lan rộng của một ổ **nhiễm khuẩn** từ xa. Hay gặp viêm lao là biến chứng của một viêm vòi hay viêm khung chậu - phúc mạc lao, còn rất hiếm là viêm lao đơn độc hoặc thứ phát do **nhiễm khuẩn** theo đường máu.

## **5. CÁC U**

### **5.1. U lành**

#### **5.1.1. U da tuyến**

U da tuyến, còn được gọi là polip nội mạc tử cung, bao gồm một khối liên kết có nhiều huyết quản trong đó có nhiều tuyến nội mạc với kích thước khác

nhau, thường là nhỏ và không chế tiết, không bị ảnh hưởng ở chu kỳ kinh. Trong một số trường hợp, một số các tuyến bị dị sản Malpighi. Thông thường, u độc nhất và có cuống, đôi khi u không có cuống, to từ 0,5cm đến 3cm theo đường trực lớn, và lồi vào trong buồng tử cung làm cho giãn buồng tử cung. U tròn hay dẹt với đầu tự do, màu đỏ nhạt. Mặt cắt u mềm nhũn và đồng đều. Ít khi u trở thành ác tính. Nhưng cần chú ý là u đa tuyến có thể kết hợp với một ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung.

**U tuyến xơ thận tử cung:** Thành phần biểu mô gồm những chùm tuyến có khe sâu, đều và có nhiều túi. Trong lòng tuyến có nhiều nhú liên kết, trên phủ một biểu mô trụ đơn. Không gặp tế bào bất thường cũng như nhân chia. U hiếm và còn có tên là u Müller.

#### 5.1.2. U cơ trơn

- **Đại thể:** u cơ trơn tròn, có bờ rõ rệt, nhưng không có vỏ bọc, dai như cao su, màu hồng, và mặt cắt có những thớ sợi. Đường kính rất thay đổi: to từ 0,5cm đến 30cm hoặc hơn nữa. U cơ trơn thường có nhiều và có thể làm cho tử cung biến dạng hoàn toàn. U khu trú ở vùng đáy và ở phần giữa tử cung, ít ở vùng eo. Hiếm gặp ở cổ tử cung. Tuỳ theo vị trí khu trú ở vách tử cung, ta có thể chia ra: u trong vách, u áo vỏ, u dưới niêm mạc. U trong vách cắm sâu vào phần giữa vách, vào lớp cơ tử cung. U áo vỏ thường là dưới thanh mạc và lồi lên bề mặt thân tử cung và đội phúc mạc lên, nó cũng có thể phát triển trong dây chằng rộng và tách hai lá của nó ra. U cơ trơn hạ niêm mạc phát triển vào buồng tử cung và làm hẹp buồng lại. Nó có thể có cuống và lan ra tới ống cổ tử cung để lồi ra ngoài thành một polip, qua lỗ ngoài cổ tử cung vào tối âm đạo.

Các loại u cơ trơn tử cung có khi bị thoái hoá phù, thoái hoá nhầy hoặc thành túi. Chúng hân hữu bị hoại tử vô khuẩn một phần hay toàn phần do những rối loạn huyết quản như vữa mạch, tăng huyết áp hoặc bị đè nén, lúc đó mặt cắt hồng thâm có thể gặp thoái hoá trong, calci hoá bộ phận hay toàn thể.

- **Vi thể:** có nhiều hình ảnh nên đôi khi khó nhận dạng.

- **U cơ trơn tử cung điển hình:** gồm nhiều cơ trơn hợp thành bó đan vào nhau và đổi dào huyết quản. Ít gặp nhân chia và không có bất thường tế bào. Cấu trúc có nhiều khi bị tách rẽ do phù, chảy máu, hoại tử, nhiễm calci. Hay gặp xơ hoá và đó là tất nhiên trong mãn kinh, và mô xơ thay thế các tế bào sợi cơ bị teo và biến đi, lúc đó ta có một u xơ-cơ trơn.

- **U cơ trơn tế bào:** Hay u cơ trơn quá sản, có nhiều tế bào tròn, nhỏ, nguyên sinh chất ít, ép chặt vào nhau họp thành những dải đặc hơn là thành bó. Nhân chia hiếm hoặc không có cũng như những ổ calci.

- **U cơ trơn với tế bào kỳ lạ:** tế bào của u không điển hình nằm rải rác, hình thoi họp thành bó, nhưng có nhân khổng lồ ưu sắc và không đều. Nhiều

nhân tế bào bị đông vón, hiếm gặp nhân chia. Các tế bào kỳ lạ này là dấu hiệu của sự thoái hoá và chứng tỏ rối loạn chuyển hoá tại chỗ. Chúng thường gặp cạnh những đám chảy máu. Không thể coi đó là ung thư cơ trơn vì không có hoặc hiếm nhân chia và cấu trúc bó biểu hiện sự lành tính, loại u này có lẽ liên quan đến việc sử dụng các thuốc tránh thụ thai hormon hoặc liên quan một bệnh toàn thể do vi khuẩn hay virus.

• *U cơ trơn tế bào sáng*: gồm những tế bào tròn, nguyên sinh chất có hốc, cấu tạo thành hình dây. Các thành phần tế bào sáng này có thể nhầm với tế bào nhẵn.

• *U cơ trơn với tế bào dạng biểu mô*: Có lẽ tương ứng với loại tế bào sáng vì cạnh những tế bào dạng biểu mô nguyên sinh chất toan tính, còn thấy một số tế bào tròn có hốc.

• *U cơ trơn hình đám rối*: gồm những tế bào giống như tế bào của tử cung đệm bào hợp thành dây xoắn vào nhau hoặc thành hình lốc. U thường nhỏ và hay kết hợp với một ổ lạc nội mạc tử cung. U hay khu trú vào trong vách, nhưng cũng có thể ở nội mạc tử cung.

- Tiến triển lâm sàng và nguyên nhân sinh bệnh: u cơ trơn tử cung thường không có biểu hiện lâm sàng và được phát hiện một cách ngẫu nhiên. Nhưng u dễ dàng gây rong kinh hay chảy máu đường sinh dục không giải thích được, có lẽ ít liên quan đến khối u mà lại do quá sản nội mạc tử cung kèm theo. Sự tăng khối lượng dần dần của khối u có thể đưa đến hiện tượng trầm trọng, chèn ép các huyết quản, các dây thần kinh và đặc biệt là niệu quản khung chậu làm ảnh hưởng đến bộ tiết niệu phía trên. Hầu hết nó có thể làm cho u mắc kẹt trong khung chậu với những rối loạn tuần hoàn.

U cơ trơn hay gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng nhiều nhất giữa 30 đến 50 tuổi. Đến giai đoạn mãn kinh, u ngừng phát triển, teo lại và bị xơ hoá, hơn nữa u không xuất hiện sau mãn kinh, và như vậy có thể nói rằng một khối u tăng khối lượng sau mãn kinh không phải là một u cơ trơn, mà có nhiều khả năng là một ung thư liên kết.

Về bệnh sinh, người ta nghĩ nhiều đến một kích thích estrogen quá đáng như ta có thể nêu lên: tiến triển của khối u giai đoạn mãn kinh, sự teo của nó sau cắt buồng trứng, tiền mãn kinh, sự phát triển nhanh trong chữa, sự kích động của nó dưới hiệu lực điều trị bằng estrogen. Nhưng về thực nghiệm thì chưa rõ ràng. Ngoài ra, người ta còn nghĩ đến nguồn gốc u sinh ra từ lớp áo giữa của huyết quản hơn là từ lớp cơ tử cung.

## 5.2. U ác tính nguyên phát

Các u ác tính hay gặp là ung thư biểu mô và ung thư cơ trơn. Ngoài ra còn một số nhóm ung thư liên kết hiếm, được gọi là: ung thư liên kết - tử cung đệm bào, bệnh tăng sinh cơ-nội bạch huyết quản lớp đệm và u Müller.

### *5.2.1. Ung thư biểu mô: thông thường là ung thư biểu mô tuyến gợi lại các tuyến của nội mạc tử cung*

\* **Đại thể:** Dù hình thái vi thể như thế nào, ung thư vẫn xuất phát từ một điểm của niêm mạc và lan ra thành một đám dạng polyp hay thâm nhập sâu. Mô của u màu xám nhạt, cứng hay mềm nhũn và có những ổ hoại tử.

\* **Vi thể:**

Ung thư biểu mô tuyến gồm 4 loại:

- *Ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung* có thể là biệt hoá ít, vừa hay cao. Tuyến có thể chế chất nhầy và glycogen. Đôi chỗ gấp dì sản Malpighi. Hình thái lành tính xen kẽ với những cấu trúc tuyến, nếu dì sản Malpighi nhiều, ta sẽ gọi là ung thư biểu mô tuyến - gai, chất đệm của ung thư phát triển nhiều hay ít, có thâm nhập viêm và hay có nhiều tế bào ăn mõ. Trong giai đoạn đầu, chẩn đoán một ung thư tuyến rất khó, nhưng có một số hình ảnh giúp ta xác định đó là: các tuyến xếp thành nhiều tầng, nhiều nhú phát triển, không có chất đệm giữa các tuyến, vì vậy mà có thể phân biệt được với quá sản không điển hình. Ung thư biểu mô chỉ khu trú ở niêm mạc và chỉ khoảng 5 đến 6 tuyến, không có xâm nhập vào lớp đệm, đó là "vi ung thư biểu mô", danh từ này thích hợp hơn là ung thư biểu mô tuyến "tại chỗ" trong đó các tuyến ung thư phát triển trong một biểu mô vẫn còn màng đáy.

- *Ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng*: còn gọi là dạng trung thận gồm những cấu trúc biểu mô họp thành ống tuyến và nhú. Nguyên sinh chất tế bào ung thư sáng, nhân nằm về phía ngọn, đội màng tế bào lên và cho ta hình ảnh "mũ định đóng giày" hay "núm đòn". Đôi khi các tế bào chế tiết nhiều, giống như trong hiện tượng Arias - Stella. Cấu trúc ung thư cũng giống như ung thư tế bào sáng ở buồng trứng hay cổ tử cung.

- *Ung thư biểu mô pha dạng biểu bì và tuyến*: còn gọi là tuyến - sừng gồm những cấu trúc vừa Malpighi vừa tuyến ác tính biệt hoá rõ. Còn có thể phát hiện những đảo keratin hoá. Cần phân biệt với loại tuyến - gai kể trên.

- *Ung thư biểu mô tuyến - nhú*: có thể có hoặc không những cầu calci giống như cấu trúc ung thư biểu mô túi - tuyến thanh mạc nhú của buồng trứng. Loại này rất hiếm.

\* **Tiến triển lâm sàng và nguyên sinh bệnh học:**

Ung thư biểu mô tuyến của thân tử cung chiếm khoảng 10% các ung thư biểu mô tử cung, hiếm hơn ung thư biểu mô cổ tử cung nhiều. Ung thư xảy ra chủ yếu sau mãn kinh từ 50 đến 55 tuổi. Ung thư tiến triển chậm, lan trên bề mặt tử cung trong một thời gian dài sau đó mới lấn sâu xuống lớp cơ. Tiêu lượng tùy thuộc vào độ xâm nhập vào lớp cơ. Ung thư nội mạc tử cung khó phát hiện hơn ung thư cổ tử cung nhiều vì phương pháp chẩn đoán tế bào học ứng dụng được rất ít, phức tạp hơn do phải hút hay nạo vét buồng tử cung và dưới

sự kích thích của estrogen, các tế bào tuyến nội mạc có nhiều biến đổi hơn làm cho chẩn đoán khó khăn, dễ nhầm với quá sản không điển hình. Ung thư biểu mô nội mạc tử cung di căn theo đường bạch huyết vào các vùng hố chậu, hạ vị, quanh động mạch chủ, và có khi cả vào vùng bẹn. Di căn xâm phạm vào các phủ tạng, phổi, gan và xương.

\* Tiên lượng ung thư nội mạc tử cung phụ thuộc vào các yếu tố sau đây:

- Phân độ mô học hay độ biệt hoá;
- Độ sâu của sự xâm nhập vào lớp cơ;
- Sự xâm phạm vào các nhóm hạch;
- Tế bào học của nội mạc tử cung;
- Sự lan rộng trong cổ tử cung của khối u;
- Khối lượng của u;
- Sự lan rộng ra ngoài tử cung.

Quan trọng nhất là phân độ mô học, độ sâu của sự xâm nhập, và sự sống thêm có liên quan chặt chẽ đến sự thoái biến hoá của khối u.

\* Theo Hội liên hiệp quốc tế sản phụ khoa (FIGO) các giai đoạn lâm sàng bao gồm:

Giai đoạn 0: ung thư tại chỗ, phát hiện mô học nghi ngờ đến ác tính. Các trường hợp ở giai đoạn 0, không được tính đến trong bất cứ thống kê nào về điều trị.

- Giai đoạn I: Ung thư biểu mô khu trú ở thân tử cung.

    Giai đoạn Ia: chiều dài của buồng tử cung tới 8cm hoặc ngắn hơn.

    Giai đoạn Ib: chiều dài của buồng tử cung hơn 8cm.

Nhóm nhỏ giai đoạn I:

    Typ 1: ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao.

    Typ 2: ung thư biểu mô tuyến biệt hoá vừa với từng phần có những vùng đặc chắc.

    Typ 3: ung thư biểu mô tuyến không biệt hoá hay chủ yếu là đặc chắc.

- Giai đoạn II: ung thư biểu mô đã xâm phạm thân và cổ tử cung.

- Giai đoạn III: ung thư biểu mô đã lan ra ngoài tử cung nhưng không lan ra ngoài khung chậu thực sự.

- Giai đoạn IV: ung thư biểu mô đã lan ra ngoài khung chậu thực sự, hoặc đã rõ ràng xâm phạm niêm mạc bằng quang hoặc trực tràng, cho phép liệt vào giai đoạn IV.

    Giai đoạn IV a: ung thư phát triển ra các phủ tạng kế cận.

    Giai đoạn IV b: lan rộng ra các phủ tạng xa.

\* Về dịch tễ học, ung thư nội mạc tử cung có tỷ lệ rất cao ở các nước phương tây (Tây Đức và Mỹ, California) từ 33,8 và 45,8 trên 100.000 dân, ở Ấn Độ và Braxin: 1,8 và 3,8, nhưng thấp nhất là ở Nhật Bản: 0,2 trên 100.000 dân. Tần suất bệnh ung thư có liên quan đến một số yếu tố sau đây:

- Trọng lượng cơ thể.
- Một số thông số về chuyển hóa hormon.
- Hiệu lực của estrogen, đặc biệt khi điều trị sau mãn kinh.
- Điều trị thay thế hormon kéo dài.
- Các yếu tố nguy hiểm về ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ mãn kinh có tầm quan trọng nhất có lẽ là béo phệ, đặc biệt có khi liên quan đến chế độ ăn có nhiều mỡ và hậu quả gây tỷ giá cao estrogen trong máu và nước tiểu. Đối với phụ nữ trong mãn kinh mà bị chảy máu đường sinh dục kéo dài hoặc tái diễn, cần đặc biệt chú ý phát hiện bằng các kỹ thuật lấy được nhiều mô và nhiều vùng trong buồng tử cung để làm xét nghiệm tế bào học và giải phẫu bệnh.

#### *5.2.2. Ung thư liên kết*

\* *Ung thư liên kết cơ trơn:*

Đại thể:

U hình thành một khối đặc, không có danh giới rõ với các lớp cơ. U cũng có thể sùi lên thành những đám dạng polyp trong buồng tử cung. Mặt cắt u màu xám nhạt và nắn mềm nhũn. Phần dạng polyp rải rác có những ổ hoại tử, hay nhồi máu.

Vi thể:

U gồm nhiều tế bào hình thoi có thể họp thành bó. Khi u biệt hoá cao, các tế bào rất giống tế bào cơ trơn bình thường, nên cần dựa vào nhân tế bào không đều nhau với ưu sắc và nhân chia bất thường, sự rối loạn cấu trúc không hợp thành bó rõ rệt. Sự có mặt và số lượng nhân chia có giá trị tiên lượng và chẩn đoán cao: trên 10 vi trường với độ phóng đại lớn ( $\times 100$ ) mà thấy 5 nhân chia, có thể kết luận là ung thư cơ trơn chứ không phải là u cơ trơn lành tính. Nếu số lượng nhân chia lên tới 10 thì tiên lượng rất xấu.

Tiến triển:

Ung thư cơ trơn xâm nhập vào các tinh mạch của cổ tử cung và di căn xa nhanh, đặc biệt vào gan, phổi. Nó có thể lan ra phúc mạc và các phủ tạng trong khung chậu như trực tràng và bàng quang. Ung thư cơ trơn sau ung thư biểu mô là loại hay gặp và có thể xảy ra trước hay sau tuổi mãn kinh.

Ngoài ra, còn một loại đặc biệt là bệnh cơ trơn nội quản hay u cơ trơn di căn. Đó là những đám hình tròn nằm trong vách tử cung gồm những tế bào cơ trơn có vẻ lành tính. U mọc nhũng nhú vào trong lòng các tinh mạch của cơ

tử cung, các tĩnh mạch hạ vị và có thể cả tĩnh mạch hâm dưới. Sự quá sản nội tĩnh mạch giúp cho ta giải thích những di căn phổi trong quá trình tiến triển của bệnh này.

\**Ung thư tử cung đệm bào*: các tế bào của u gọi là các tế bào lớp đệm của nội mạc tử cung.

Đại thể: lúc đầu u khu trú ở nội mạc tử cung dưới hình thái một polip mềm, mủn và phù, dễ chảy máu. Sau đó cơ tử cung bị xâm nhập khuếch tán hoặc thành ổ bởi một mô màu vàng nhạt bị hoại tử nhiều hay ít.

Vi thể: các tế bào ung thư phân bố thành những dải tế bào rời rạc và tách nhau bởi một mạng lưới liên vông. Các tế bào có thể hình thoi, dạng lympho bào hay dạng cơ, chúng có thể trở nên dị hình, nhân lớn, ưu sắc. Trong đám tế bào có nhiều huyết quản và những khe chứa máu.

Tiến triển: Ung thư tử cung đệm bào phát triển nhanh vào các hố chậu nhỏ. Nó di căn lên phổi hay gan trong thời gian ngắn, thường tử vong sau hai năm từ khi chẩn đoán. Ung thư nói chung gặp sau mãn kinh vào khoảng 60 tuổi.

\* *Bệnh cơ - nội bạch huyết quản của lớp đệm*: bệnh này có nhiều tên gọi: lạc nội mạc tử cung đệm bào, bệnh lạc chất đệm nội mạc tử cung, bệnh tử cung đệm bào... Hầu hết các tác giả hiện nay coi nó như là hình thái đặc biệt của ung thư tử cung đệm bào về mặt mô học cũng như tiến triển. U có khả năng di căn tuy rằng muộn.

Đại thể: tử cung to ra và đôi khi lồi, gồ lên, nhưng hầu hết các ổ tế bào nằm trong vách tử cung, và nhìn mắt thường không thấy được, mà chỉ có thể chẩn đoán được qua kính hiển vi cũng có thể có vài ổ sùi dạng polyp nhưng hiếm.

Vi thể: tế bào giống như loại tử cung đệm bào hợp thành dải hay thành dây. Hiếm gặp tế bào không điển hình hoặc nhân chia. Giữa các đám tế bào, rải rác có những khe huyết quản hay mao quản, đặc biệt nhiều, và xung quanh các thành phần này các tế bào u hay hợp thành hình lốc. Mô u vây quanh các tuyến, nhưng không huỷ hoại chúng, mà luồn vào mô kẽ giữa các sợi cơ và lan dọc theo các tĩnh mạch và các bạch huyết quản. Dần dần các tế bào u xâm nhập vào các thành phần trên và có thể lấp các lỗng huyết quản trên một đoạn dài.

Tiến triển: không thể lường trước được. Khi bệnh cơ - nội bạch huyết quản lớp đệm được phẫu thuật, bệnh khỏi khoảng 60%. Các trường hợp bệnh cũng có thể tái phát nhanh và tiến triển như một ung thư tử cung đệm bào và gây tử vong chưa đến một năm. Nhưng nói chung là tái phát chậm và di căn phổi xuất hiện nhiều năm sau cắt tử cung, thời hạn từ 8 đến 20 năm. Những hình ảnh nghẽn mạch do tế bào u trong lớp cơ ít quan trọng về tiên lượng và chủ yếu là số lượng nhân chia, theo một số tác giả.

\* U pha Müller hiện nay người ta có xu hướng tập hợp tất cả các u của nội mạc tử cung vào loại u pha Müller khi phát hiện được cấu trúc của mầm Müller với các giai đoạn tiến triển khác nhau, từ loại chưa thuần thực đến loại trưởng thành.

Các mô này có cấu trúc mô học đa dạng nên ý kiến rất phức tạp về tạo mô học của chúng, do đó mà có nhiều danh từ khác nhau: ung thư biểu mô-liên kết, u pha trung diệp, u nguyên bào Müller, u nguyên bào trung diệp Müller, ung thư liên kết dạng lá, v.v.... U thường ở phụ nữ nhiều tuổi.

Đại thể: u pha Müller mọc từ nội mạc tử cung.

\* Ung thư biểu mô - liên kết và u pha trung diệp hay sùi lén theo dạng polyp vào buồng tử cung dù ở loại cấu trúc mô học nào. Các đám dạng polyp có thể xuất hiện ở lỗ cổ tử cung hoặc ngay ở cả âm đạo. Hay gặp nhất là ở vùng đáy tử cung ở một hay nhiều điểm lớp cơ tử cung bị xâm nhập theo toàn bộ chiều dày. Tử cung to ra và phồng lên, mềm nhão.

\* Ung thư tuyến liên kết Müller

Thâm nhập ít lớp cơ, chủ yếu là sùi lén thành nhú hay polyp. Ngoài ra, u có thể lan xuống tử cung, vào trong hoặc ngoài tử cung, vào buồng trứng và vòi trứng.

Vi thể:

Ung thư biểu mô-liên kết: ung thư gồm hai thành phần khác nhau gọi lại hình thái của hệ Müller vì thế nên còn gọi là u đồng loại. Nói chung các thành phần này không biệt hoá, do đó u giống như loại ung thư biểu mô ác tính bao gồm cấu trúc tuyến, ống và dây. Loại liên kết có hình thái những tế bào hình thoi ưu sắc, nhân không đều, quái gở và có khi giống như loại cơ.

\* U pha trung diệp hay u nguyên bào Müller trái với ung thư biểu mô-lien kết, lại thực sự gồm nhiều thành phần mô không gọi lại các loại của ống Müller, do đó được gọi là u dị loại. Phần ung thư biểu mô có nhiều cấu trúc ống, có khi ít nhưng bao giờ cũng có mặt, nếu ta chịu lấy nhiều vùng của khối u. Phần ung thư liên kết gồm nhiều thành phần: nguyên bào xơ, nguyên bào sụn, tế bào dạng sụn và dạng cơ. Trong một số trường hợp, u hầu hết gồm những u nguyên bào cơ trơn tử cung, hầu hết loại này đều kết hợp với những tuyến nội mạc tử cung ung thư, nói chung là biệt hoá.

\* Ung thư tuyến -liên kết Müller: Có hai thành phần tuyến và mô đệm. Các tuyến giống như loại trong pha sinh san của chu kỳ kinh với đôi chỗ quá sản. Hình thái có vẻ lành tính hay có những tế bào không điển hình và nhân chia bất thường. Chất đệm giàu tế bào đặc biệt là quanh các tuyến, chúng hình thoi hoặc hình tròn, có thể có nhân chia hoặc nhân không đều và ưu sắc. Tính chất ung thư biểu hiện chủ yếu ở lớp đệm, nhưng khó mà xác định. Phân biệt ung thư liên kết tuyến-Müller với u tuyến-xơ tử cung rất tế nhị, vì vậy có một số tác

giá hợp hai loại đó làm một và xếp vào trong các khối u của mầm Müller với tên chung là u Müller.

Tiến triển: tiến triển rất khác nhau tùy theo hình thái mô học. Ung thư biểu mô-liên kết và u pha trung diệp có tiên lượng xấu, với thời gian sống thêm là hai năm dưới 25%. Nhưng ung thư biểu mô-liên kết có lẽ tiên lượng tốt hơn u pha trung diệp. Ngoài ra, các hình thái đơn mô dị loại như ung thư cơ vân trầm trọng hơn là các hình thái đơn mô đồng loài (ung thư biểu mô - liên kết). Các tiêu chuẩn đại thể khá quan trọng trong tiên lượng vì độ xâm lấn các lớp cơ có giá trị hơn là số lượng nhân chia. Ung thư tuyến - liên kết Müller tiến triển như một u lành tính hơn là một ung thư. Tái phát hoặc di căn thường chậm.

### 5.3. Các u khác

a) *U trung biểu mô lành*: Còn gọi là u dạng tuyến giống như ở mào tinh hoàn và các vị trí khác của vùng sinh dục. Sự phát hiện thường là bất ngờ về mô học khi u có nhiều cấu trúc khe tách rẽ các bộ cơ tử cung và hình thái giống như các bạch huyết quản giãn. Trái lại, khi thành phần cơ nhiều, về đại thể, u giống như một cơ trơn của vách hay dưới thanh mạc.

#### b) *U tế bào quanh huyết quản*

Người ta bàn cãi nhiều về thuật ngữ sử dụng cho u: u quanh nội mạc huyết quản, u nội mạc tử cung, bệnh cơ-nội bạch huyết quản lớp đệm, bệnh lạc lớp tử cung đệm bào..., Ngay nay có thể chứng minh bản chất tế bào quanh huyết quản của u do nhiều nghiên cứu trên kính hiển vi điện tử, do đó mà có thể gọi là u tế bào quanh huyết quản, nhưng có thể liệt u vào loại u của tử cung đệm bào.

- **Đại thể:** không có điểm gì đặc biệt, u có thể to đến 20cm đường kính, hợp thành hột, nằm trong vách hay dưới niêm mạc tử cung. Có khi không có vỏ bọc, và lúc đó tiến triển như một ung thư cơ trơn.

- **Vi thể:** chủ yếu là những tế bào quanh huyết quản bố trí thành vòng đồng tâm quanh các mao quản. Các mao quản này rất nhiều nhưng bị lấn át bởi các tế bào quanh quản vì vậy muốn phát hiện phải nhuộm sợi liên vông và màng đáy. U tế bào quanh huyết quản thường có nhiều mô xơ - kính gây hiện tượng phân tán các tế bào u ra và ép chúng lại thành những dây giống như tế bào biểu mô, do đó trong như thế là một u pha tuyến nước bọt.

- **Tiến triển:** trong một số trường hợp, u tái phát, có thể di căn xa, thường là muộn, giống như bệnh cơ - nội bạch huyết quản lớp đệm, khó tiên lượng. Có thể phần nào dựa vào số lượng nhân chia. Thực sự ra, diễn biến ác tính dựa vào tiến triển lâm sàng là chính.

#### c) *U các dây sinh dục tử cung*:

Bản chất của u chưa được biết rõ. U gồm những dây tế bào sinh dục gợi lại

các u của buồng trứng. Chất đệm gồm những tế bào tròn, hình thoi, ít nguyên sinh chất; ở một số vùng, có những hình ảnh u tế bào hạt, có hình hoa hồng, giống như các thể Call và Exner. Về đại thể, u giống như một u cơ trơn nhỏ trong vách tử cung.

Tiến triển lành tính nhưng đôi khi cũng có thể tái phát, di căn phổi. U hiếm gặp và thường ở phụ nữ khoảng 35 đến 60 tuổi.

#### 5.4. Các u thứ phát

Thông thường là u di căn từ nơi khác đến hoặc lan rộng từ vùng kế cận sang như vòi trứng, buồng trứng, bàng quang, ruột sigma hay trực tràng. Cần nhắc lại: một ung thư vú có thể lan đến tử cung và nạo buồng tử cung có thể phát hiện được khi bệnh nhân bị kinh chảy máu kéo dài. Các tế bào u thâm nhập lớp tử cung đệm bào một cách khuyếch tán và có thể làm cho ta nhầm lẫn với hiện tượng giả tế bào rụng.

U lymphô Burkitt khi đã xâm nhập buồng trứng cả hai bên, hầu như bao giờ cũng xâm nhập vào vách tử cung một cách ồ ạt.

### 6. LẠC NỘI MẶC TỬ CUNG

Lạc nội mạc tử cung là sự có mặt lạc chỗ của các cấu trúc nội mạc tử cung, bao gồm cả tuyến và lớp tử cung đệm bào. Sự lạc chỗ đơn độc của lớp đệm không được coi là lạc nội mạc tử cung, mà phải xếp vào loại u ác tính dưới tên là bệnh cơ nội huyết quản lớp đệm. Nội mạc tử cung có những đặc tính kỳ lạ: nó gắn liền với lớp cơ không rõ ranh giới dứt khoát và có thể chui sâu vào kẽ của lớp cơ và lan dần để hình thành một trạng thái riêng biệt gọi là lạc nội mạc tử cung trong, với những tuyến trà trộn vào các bó cơ trơn. Nội mạc tử cung có thể rời tử cung và sinh sản tại nơi mới, đó là lạc nội mạc tử cung ngoài. Trong cả hai trường hợp, các cấu trúc này đều phát triển thành hột và có tính giả u, nên xưa kia đã được gọi là u nội mạc tử cung.

#### 6.1. Lạc nội mạc tử cung trong

- Đại thể:

Vách tử cung dày lên như bị xơ hoá từng ổ, nhưng không có danh giới rõ, nhưng cũng có khi thành từng ổ kiểu bệnh tuyến - cơ. Vị trí thường ở vùng sừng tử cung một bên hay cả hai bên.

- Vi thể:

Lạc nội mạc tử cung trong có hai đặc điểm cơ bản:

- Cơ tử cung có nhiều dải tử cung đệm bào cùng với các tuyến thâm nhập. Lớp đệm này đi từ phía niêm mạc luồn vào các vách giữa bó và tách các cơ ra.

Cơ tử cung phản ứng lại bằng cách quá sản đối với sự xâm nhập của các thành phần nội mạc tử cung. Các bô cơ quấn chặt lấy chúng theo các hướng khác nhau làm cho trật tự bình thường của lớp cơ bị rối loạn.

Các tế bào của lạc nội mạc tử cung chịu ảnh hưởng của các hormon sinh dục trong chửa đẻ. Sự biến đổi thành tế bào rụng có thể đưa đến những tai biến như vỡ tử cung, đờ tử cung hoặc chảy máu khi thai ra.

Cần chẩn đoán phân biệt giữa lạc nội mạc tử cung trong với:

- Bệnh nội mạc tử cung nội sùi: có nhiều những đám nội mạc tử cung bình thường đi sâu theo các mô kẽ vào trong cơ tử cung, đó là một bệnh tuyến - cơ tối thiểu vì không có phản ứng quá sản của các cơ.

- Quá sản u tuyến của nội mạc tử cung: nhưng ở đây các tuyến không đều nhau.

- Ung thư tuyến biểu mô nội mạc tử cung biệt hoá cao trong đó ung thư phát triển trong một thời gian khá lâu rồi mới lan vào lớp cơ.

## 6.2. Lạc nội mạc tử cung ngoài

- Đại thể: Bệnh giống như khối u xơ lồi lên, không đều, và rải rác có những ổ chảy máu, đa dạng do màu sắc và kích thước. Nó có thể xâm nhập các mô một cách khuếch tán như một u ác tính. Khi vào trong vách trực tràng - âm đạo, nó cũng có thể có hình thái những cục, đặc biệt trong vòi và dây chằng rộng. Máu trong chúng không bao giờ tươi. Máu thường tích tụ trong những nang lớn từ đầu danh ghim đến quả cam. Khi nang ở nóng, trông màu xanh nhạt, nổi gồ lên ở chỗ phủ tạng bị tổn thương và có thể vỡ ra. Máu cũ màu hắc ín hay sôcôla thường gặp ở buồng trứng.

- Vi thể:

Cấu trúc của lạc nội mạc tử cung ngoài, bao giờ cũng gồm các thành phần tuyến và lớp tử cung đệm bào nằm lọt vào mô của tổ chức mà nó lan tới. Hai thành phần này thay đổi: có chỗ nhiều tuyến hơn chất đệm hoặc ngược lại. Nội mạc lạc chỗ có thể im lặng, nhưng thường là đáp ứng với kích thích hormon, cũng có chu kỳ như ở tử cung.

- Vị trí lạc nội mạc tử cung ngoài:

Tất cả các phủ tạng trong khung chậu đều có thể bị lạc nội mạc tử cung ngoài, hay gặp ở buồng trứng, vòi trứng, phúc mạc, túi cùng Douglas, các dây chằng của tiểu khung.

Ở buồng trứng, dễ nhầm với u túi tuyến vàng chảy máu và hay gây dinh. Ở phúc mạc, khi các ổ nhiều và chảy máu, chúng kích thích phúc mạc, gây xơ hoá và dinh, và có thể hợp thành một khối u rắn chắc, và nếu ở tử cung cũng có thể sẽ đưa đến tình trạng "tiểu khung đông cứng".

Đặc biệt khi lạc nội mạc tử cung ngoài xảy ra ở vách trực tràng - âm đạo, niệu quản và các mô đệm trong tiểu khung đều có thể bị tổn thương làm cho ta dễ nhầm với ung thư tử cung lan rộng.

Khi các hạch của tiểu khung có lạc nội mạc tử cung ngoài, thường là chỉ có thành phần tuyến có thể chẩn đoán nhầm là một ung thư tuyến di căn. Ở đây có lẽ chỉ là một vài tuyến hổ bụng nguyên thuỷ đã bị dị sản Müller.

- Tiến triển:

Lạc nội mạc tử cung xảy ra ở thời kỳ thịnh dục và gây nên đau theo chu kỳ kinh và nếu ở vị trí nóng có thể gây chảy máu. Khi vào kỳ mãn kinh, bệnh thoái triển do các thành phần nội mạc tử cung teo đi. Rất hiếm gặp thoái hoá ác tính của lạc nội mạc tử cung.

- Bệnh sinh học: Có nhiều giả thuyết về nguồn gốc của u, nhưng có hai loại được chấp nhận nhiều hơn, đó là:

- Luận thuyết về ghép: có nhiều mảnh mô nội mạc rời niêm mạc thân tử cung rồi định cư và phát triển ngoài tử cung. Dù bất kể ở vị trí nào, quan niệm về sự di cư đều có thể ứng dụng được, nhưng vẫn có những tác giả chưa chịu chấp nhận.

- Luận thuyết dị sản: thanh mạc của phúc mạc có nguồn gốc từ biểu mô xoang bụng nguyên thủy cũng loại với ống Müller. Do các kích thích tại chỗ, viêm hay hormon biến đổi thành loại nội mạc tử cung. Quan niệm này không ứng dụng được cho vị trí ngoài phúc mạc.

Hai luận thuyết này có thể bổ sung cho nhau. Cũng có thể nội mạc tử cung có những mảnh di cư đến một phủ tạng nào đó sau khi đã gây cảm ứng và dị sản, bị thoái hoá rồi biến đi, để lại những ổ lạc nội mạc tử cung.

# BỆNH CỦA CỔ TỬ CUNG

## 1. DỊ DẠNG VÀ BIẾN DẠNG

Về bào thai học, cổ tử cung cũng là một thành phần biệt hoá của ống Müller, nên nó cũng tham gia vào các dị dạng của thân tử cung, nhưng bản thân cổ tử cung có hai loại đáng chú ý:

### 1.1. Lộn niêm mạc cổ tử cung

Niêm mạc trụ của cổ tử cung nội bị lộn ra ngoài và lan ra khỏi lỗ của mỏm tử cung. Tổn thương là một vùng màu hồng, phù, lổn nhổn không đều nhau, khác hẳn phần cổ tử cung xung quanh niêm mạc Malpighi. Người ta còn nói đến sự sói mòn tuyến cổ tử cung. Hình ảnh này hầu như bình thường ở trẻ nhỏ, có thể tồn tại sau tuổi dậy thì. Sau một viêm mạn tính, lộn cổ tử cung có thể tái diễn và lan rộng. Một tổn thương kế cận gọi là trứng Naboth gồm những túi nhỏ tạo nên do các tuyến của niêm mạc cổ tử cung nội, có thể trồi lên dưới biểu mô lát tầng của mỏm cổ tử cung.

### 1.2. Hẹp cổ tử cung

Sự hẹp, tắc ống cổ tử cung có thể là bẩm sinh, nhưng phần nhiều là thứ phát sau một viêm cổ tử cung có kèm theo xơ hoá. Sự hẹp này gây nên ứ đọng các chất chẽ khác nhau và máu kinh nguyệt có thể là nguồn gốc nhiễm khuẩn mới. Nó đưa đến một vô sinh có tính chất cơ học.

## 2. LOẠN DƯƠNG

### 2.1. Dị sản cổ tử cung

Dị sản cổ tử cung nội có biểu hiện là sự thay thế biểu mô trụ bình thường bằng một biểu mô Malpighi với những tế bào bình thường. Sự dị sản ở cổ tử cung ngoại làm xuất hiện những lớp hạt và lớp sừng ở biểu mô Malpighi, và tương ứng với những dị sản dạng thượng bì hay mảng trắng (bạch sản). Các vùng này trắng nhạt, có bờ tương đối rõ. Tổn thương xảy ra sau một kích thích mạn tính như viêm cổ tử cung, sa dạ con, vòng đõ tử cung. Có thể có sự liên quan của loại dị sản này với rối loạn nội tiết.

## **2.2. Loạn sản**

Xem ở phần loạn sản và ung thư cổ tử cung.

## **3. VIÊM CỔ TỬ CUNG**

Viêm cổ tử cung hiếm khi đơn độc, mà thường kết hợp với viêm nội mạc tử cung hay viêm âm đạo hay toàn bộ vùng sinh dục. Cần phân biệt viêm cổ tử cung cấp và viêm cổ tử cung mạn tính.

### **3.1. Viêm cổ tử cung cấp tính**

Trong pha viêm cấp tính, niêm mạc Malpighi và niêm mạc trụ cổ tử cung nội kế cận bị phù, xung huyết, có thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính. Biểu mô có thể bị huỷ hoại và lớp đệm bị bóc trần do đó mà sinh ra những ổ loét ở bờ của lỗ cổ tử cung: Các tuyến bị ứ đọng mủ ở cổ tử cung nội, miệng tuyến đỏ sầm, giãn và chứa đầy chất hoại tử. Các tổn thương này là nguồn gốc của khí hư với những đặc điểm khác nhau: mủ vàng trong bệnh lậu, trắng và có nhiều bọt trong nhiễm khuẩn trichomonas, lỏn nhổn màu sữa trong bệnh nấm monilia.

Viêm cổ tử cung cấp khởi không di chứng nếu điều trị thích hợp. Sự chuyển sang mạn tính không phải là hằng định.

### **3.2. Viêm cổ tử cung mạn tính**

Trong viêm mạn tính, lớp đệm cổ tử cung bị xâm nhập lympho bào, mô bào và tương bào. Các tuyến bị biến dạng, biểu mô tuyến có thể bị phá huỷ và thay thế bởi một biểu mô lát tầng do dị sản hay nghịch sản. Một số tuyến trở thành túi hoặc quá sản đưa đến trạng thái quá sản u tuyến, và còn có tên gọi là bệnh tuyến cổ tử cung nội. Tổn thương lan rộng ra toàn bộ nội mạc tử cung nội và có thể tới eo tử cung và đôi khi có dạng polyp. Biểu mô tử cung ngoại bị phá huỷ từng phần.

Về đại thể, niêm mạc cổ tử cung có thể chỉ bị mờ đi hoặc có nhiều ổ loét màu đỏ và nền lỏn nhổn trên màu hồng đều của biểu mô lành. Cổ tử cung đỏ và phì đại, bị biến dạng thành hình thùng hay nút chai. Lỗ cổ tử cung rỉ ra chất mủ nhầy.

Dần dần ống cổ tử cung bị hẹp lại. Ở những phụ nữ để nhiều lần, có thể có một trạng thái viêm mạn tính nhưng ít bị ảnh hưởng. Trong viêm cổ tử cung mạn tính, có thể phát hiện được vi khuẩn trong các dịch rỉ. Thường hay gặp là escherichia coli, liên cầu khuẩn tan huyết anpha, và một số loại tụ cầu. Nhưng tại âm đạo và cổ tử cung, lúc nào cũng có vi khuẩn nên cần phải có những yếu tố tán trợ cho sự hoạt hoá các vi khuẩn. Viêm xảy ra dễ dàng khi hệ vi khuẩn sinh lý âm đạo biến đổi (vi khuẩn Döderlein). Các yếu tố khác là chấn thương và

hormon. Về chấn thương, bao gồm những thao tác dụng cụ khi thăm khám hoặc điều trị phụ khoa, và các thao tác sản khoa gây rách, xé cổ tử cung. Các yếu tố hormon bao gồm những rối loạn hormon gây nên những đảo lộn tuyến và tăng sinh tuyến kéo dài. Các thuốc chống thụ thai dùng kéo dài gây nên quá sản u tuyến với dị sản lát tầng của biểu mô tuyến và cổ tử cung nội.

## 4. CÁC U LÀNH

### 4.1. Polyp xơ - tuyến

Đại thể:

Polyp có thể có cuống hay không có, to từ 2mm đến 4 - 5cm theo đường kính lớn nhất. Polyp mềm, có khi hơi nhầy, màu hồng nhạt, chảy máu hoặc hơi phơn phớt xanh. Số lượng có thể nhiều hoặc đơn độc. Thường hay cắm vào lỗ cổ tử cung nội và cũng có thể lồi ra lỗ cổ tử cung ngoại.

Vi thể:

Thường là loại u đa tuyến gồm những tuyến của cổ tử cung nội bị xẹp hay hình nét rõ hoặc giãn rộng. Biểu mô trụ của tuyến có thể bị dẹt đi nếu các tuyến giãn rộng. Mô liên kết chung quanh đặc hoặc lỏng lẻo, có chứa nhiều huyết quản và có thâm nhập lympho - tương bào. Ở bề mặt có phủ biểu mô trụ loại cổ tử cung nội, hoặc bị sói mòn, hoặc bị dị sản Malpighi.

Polyp thường kết hợp với viêm cổ tử cung mạn tính. Có khi hai loại tổn thương không liên quan đến nhau. Về lâm sàng, có thể chảy máu đường sinh dục, thường được phát hiện một cách bất ngờ khi khám phụ khoa. Polyp phổ biến gấp ở 5% phụ nữ trưởng thành, giữa 40 đến 50 tuổi.

### 4.2. U lồi

Đại thể: đôi khi ta gặp u lồi có ngọn hay mào gà, giống như ở âm hộ, dương vật, hay vùng quanh hậu môn. Nhưng hay gặp nhất u lồi phẳng xuất hiện dưới máy soi cổ tử cung như là những mảng trắng ở cổ tử cung ngoài hay túi cùng âm đạo. Có một tiêu chuẩn khá chắc chắn, đó là hình thái cài răng lược giữa các mao quản với các mỏm biểu mô, trông như là những đốm hồng nhạt (trạng thái lát đá).

Vi thể: các lớp đáy và cận đáy bình thường. Các tầng lớp tế bào khác gồm những tế bào phồng, tròn, nhân ưu sắc, thường không có hạch nhân. Quanh nhân có một khoảng sáng và nguyên sinh chất đặc lại ở bờ, đôi khi có chứa chất sừng. Rối loạn sừng và cận sừng hay gặp. Ở phía bề mặt của biểu mô có thể có nhiều nhân chia và tế bào có hai hoặc nhiều hạt nhân. Có những hình thái không điển hình trong đó nhân lớn và rất đặc. Không tìm thấy thể vùi do virus.

Các tổn thương làm cho niêm mạc dày lên và gấp lại (quá sản nhú) và

thông thường mọc sùi vào trong lớp đệm (gai hoá). Giữa các đám biểu mô có nhiều huyết quản mọc lên, xung quanh là một lớp đệm mảnh, tiến tới gần bề mặt biểu mô.

U lồi tử cung là loại hay gặp nhất. Ở tử cung trên 100.000 phụ nữ được thăm khám lần thứ nhất bằng tế bào học, có tới 2226 u lồi, 118 nghịch sản, 83 ung thư biểu mô tại chỗ hay vi xâm nhập và 42 ung thư biểu mô xâm nhập. U lồi cũng là tổn thương xuất hiện sớm nhất, tuổi trung bình là 29 đối với u lồi, 32 đối với loạn sản, 41 đối với ung thư vi xâm nhập và 55 đối với ung thư xâm nhập.

U lồi cổ tử cung tiến triển vài tháng và biến mất trong vòng hai năm với điều trị hoặc không, có khi kèm theo loạn sản hoặc có thể tồn tại đồng thời.

U lồi sinh ra do một papavirus DNA thuộc nhóm u nhú ở người, nó được lây truyền do giao hợp hoặc do tiếp xúc.

## 5. LOẠN SẢN, UNG THƯ BIỂU MÔ TẠI CHỖ, TÂN SẢN NỘI BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG, VI XÂM NHẬP, VÀ BỆNH SINH UNG THƯ BIỂU MÔ DẠNG THƯỢNG BÌ (VẨY) CỦA CỔ TỬ CUNG

Ở một số phụ nữ trình tự hàn gắn theo loạn sản vẩy trong vùng chuyển tiếp không tiến hành một cách trật tự để hình thành biểu mô vẩy lát tầng thuần thực, hơn nữa bề mặt của biểu mô quá sản còn có nhiều tế bào giống các tế bào ung thư biểu mô. Các tế bào bất thường này chỉ hạn chế ở bề mặt biểu mô và không xâm nhập xuống lớp đệm. Các tổn thương dần dần trở nên bất thường sản hình như tiến triển từ loạn sản, có thể được xếp theo nhẹ, vừa hoặc trầm trọng, cho tới ung thư biểu mô tại chỗ. Quan điểm hiện nay được nhiều người chấp nhận là tân sản nội biểu mô cổ tử cung (CIN Cervical Intraepithelial Neoplasia) cũng xếp theo tuần tự từ I đến III theo giản đồ này.

CIN I tương đương với loạn sản nhẹ.

CIN II tương đương với loạn sản vừa.

CIN III tương đương với ung thư biểu mô tại chỗ.

Nói chung có sự thống nhất là ung thư biểu mô tại chỗ (Carcinoma in situ) CIN III là một giai đoạn quan trọng trong sự phát triển của ung thư biểu mô dạng thượng bì của cổ tử cung. Hàng năm ở Mỹ có khoảng 40.000 phụ nữ bị ung thư biểu mô tại chỗ được điều trị.

### 5.1. Định nghĩa

- Loạn sản (CIN I và II) là có nhiều tế bào chứ không phải tất cả các tế bào của một biểu mô bề mặt giống như những tế bào ung thư, có thể nhận dạng được một trình tự của độ thuần thực khác nhau từ lớp đáy đến bề mặt, tuy có thể có trật tự rối loạn.

Từ "Carcinoma in situ" là để chỉ định tất cả tế bào trong vùng bị bệnh từ màng đáy đến bề mặt đều giống tế bào ung thư và chúng có xu hướng tế bào này giống như tế bào khác. Cả loạn sản và ung thư biểu mô tại chỗ (carcinoma in situ) xảy ra trong các khe tuyến cổ tử cung nội, một khu vực như vậy có thể là một ổ riêng rẽ bị xâm phạm nhưng rõ ràng là không có sự xâm nhập hoặc quá trình có tính tấn công mạnh hơn.

Tuy có sự thoả thuận về định nghĩa của loạn sản và ung thư biểu mô tại chỗ nhưng sự phân biệt về mô học còn mang tính chủ quan. Sự thoả thuận hoàn toàn trong các nhà bệnh học chỉ khoảng 65% khi cùng chẩn đoán. Một ung thư biểu mô vi xâm nhập là một ung thư biểu mô nhỏ đã xâm nhập lớp đệm cổ tử cung trong phạm vi hạn chế, chiều sâu cho phép của độ xâm nhập tối đa và làm thế nào để đo được còn phải bàn cãi nhưng phần lớn các báo cáo ủng hộ một giới hạn là 3mm.

Các biến đổi xâm nhập lớn nhất là những mũi nhô không đồng đều những tế bào biểu mô tản sản chui vào trong lớp đệm cổ tử cung, thông thường là ở dưới một khoảng có ung thư biểu mô tại chỗ. Các tế bào ở khoảng giữa của biểu mô xâm nhập và lớp đệm có tính biệt hoá, nguyên sinh chất nhiều hơn và thường là bị thoái hoá. Lớp đệm kế cận bị nhiễm lympho bào và tương bào. Chưa có tư liệu nào nói đến di căn hoặc tử vong đối với những tổn thương như vậy. Những tụ hợp nhỏ các tế bào ung thư biểu mô dạng thượng bì trong lớp đệm cổ tử cung được phân loại là ung thư biểu mô kín đáo, nếu chúng vượt 3mm đường kính vì chúng đã được chứng minh là có di căn đến hạch lympho, ít khi đưa đến tử vong. Sự phát hiện về mô học là có xâm nhập các khe bạch huyết không tương ứng với di căn vào hạch bạch huyết trong 30 trường hợp ung thư biểu mô vi xâm nhập qua nghiên cứu của Roche và Novris 98% phụ nữ có ung thư biểu mô vi xâm nhập đều có kết quả tốt.

## 5.2. Bệnh sinh học

Những nghiên cứu về dịch tễ học nuôi cấy virus, gen tế bào học, đánh dấu enzym và đáp ứng miễn dịch đặc hiệu cho u đã góp phần rất lớn cho sự hiểu biết về sinh học của ung thư biểu mô và ung thư xâm nhập cổ tử cung. Các nghiên cứu gen tế bào học cho thấy là các tế bào loạn sản không những trông có vẻ khác mà còn bị biến đổi sâu sắc về nhiễm sắc thể. Chỉ có một số rất nhỏ tế bào có biểu hiện như trên. Rồi loạn gen không có tính chất hằng định.

Trái lại, nhiều hoặc hầu hết các tế bào ở vùng có ung thư biểu mô tại chỗ đều bị bắt thường về gen tế bào học và hơn nữa, mẫu gen bắt thường tuy không hệt như nhau nhưng có xu hướng gần giống nhau trên một tỷ lệ tế bào không đáng kể. Ngoài ra còn xuất hiện một chủng tế bào tấn công và có khả năng sinh sản nhanh hơn các loại khác.

Một hay nhiều kiểu tế bào như vậy có mặt một cách đặc trưng **trong** ung thư biểu mô tại chỗ, trong ung thư biểu mô vi xâm nhập thường là chỉ có một nhóm cùng mẫu. Các chất đánh dấu nhiễm sắc thể cho thấy chúng có hình dáng khác hẳn, thường gặp trong các tổn thương xâm nhập sớm. Điều đó gợi ý là tất cả các tế bào bệnh có liên quan chặt chẽ với nhau, có thể là cùng họ hàng của một dòng sinh ra từ cùng một tế bào.

Các nghiên cứu chụp phóng xạ trên biểu mô được ủ trong thymidin đánh dấu xác nhận có sự sao chép DNA tăng cường trên số lượng lớn tế bào rải rác qua toàn bộ biểu mô. Bình thường sự sao chép chỉ xảy ra ở các tế bào cận đáy trong biểu mô cổ tử cung không có ủ. Sự sao chép DNA mạnh mẽ nhất trong các "ổ mẹ" vi xâm nhập.

Siêu cấu trúc của các tế bào loạn sản và Carcinoma in situ giống nhau. Mitochondrie có nhiều ngay trên các lớp bề mặt, còn gặp nhiều các ribosom tự do, và sự tích tụ glycogen bình thường tìm thấy trên bề mặt nay không còn nữa. Tất cả các thay đổi đó phản ánh các hoạt động chuyển hóa tăng cường và có sự giảm thuần thực và trật tự trên bề mặt cũng như trong toàn thể biểu mô.

### 5.3. Dịch tễ học

Trên một số quần thể rộng rãi, các phụ nữ bị ung thư biểu mô cổ tử cung cho thấy độ nguy cơ tăng gấp bội khi có hoạt động tình dục sớm, đặc biệt với nhiều đối tượng. Hiện tượng này hướng các nghiên cứu về một yếu tố lây truyền qua đường tình dục. Các tác nhân gây bệnh được thăm dò bao gồm: tinh trùng, mycoplasma, và nhiều loại khác. Vai trò của nam giới là một khả năng đáng chú ý vì những người có vợ lần đầu tiên bị ung thư thì những người vợ sau có nhiều nguy cơ bị ung thư cổ tử cung.

Về virus học những nghiên cứu miễn dịch học cho thấy ở những phụ nữ có ung thư tại chỗ và ung thư xâm nhập. Herpes virus 2 là một tác nhân gây bệnh đáng được chú ý. Các kháng thể chống Herpes virus 2 được tìm thấy trong huyết thanh của phụ nữ bị ung thư cổ tử cung nhiều hơn trên các người chứng, hơn nữa các trị giá cao hơn và các trị giá cao xuất hiện ở tuổi trẻ hơn. 90% các bệnh nhân với ung thư cổ tử cung có kháng thể chống kháng nguyên đặc hiệu với virus (AG - 4) không tìm thấy ở các người chứng hoặc ở bệnh nhân được chữa khỏi.

Gần đây, vai trò chủ yếu được đặt ra đối với virus u nhú ở người (human papillomavirus: HPV), đặc biệt với các loại HPV (thông thường là loại 16, 18, và đôi khi 30).

Nhưng người ta còn tìm thấy có kết hợp nhiều loại virus khác, do đó mà vẫn dễ chưa được xác định, nhưng có lẽ HPV là một khởi động tố còn các yếu tố khác như Herpesvirus, tuổi, các chất sinh ung và sự xúc tiến với chất độc

(thuốc lá) có thể đóng vai trò đê cử (promotion) hoặc các chất đồng sinh ung thư (co - carcinogen).

#### **5.4. Soi cổ tử cung**

Việc sử dụng một máy phóng đại: máy soi cổ tử cung đã cải tiến một cách xuất sắc độ tin cậy của chẩn đoán vật lý các tổn thương cổ tử cung. Dựa chủ yếu trên các cách phân bố của lưới huyết quản ta có thể phân biệt được giữa dị sản vẩy, loạn sản, ung thư biểu mô tại chỗ và ung thư biểu mô xâm nhập sớm. Cùng với các nghiên cứu tế bào học, sinh thiết, khoét chóp, máy soi cổ tử cung đã cải tiến rất nhiều về độ tin cậy của chẩn đoán và sự hữu hiệu của điều trị tại chỗ.

### **6. UNG THƯ CỔ TỬ CUNG**

#### **6.1. Định nghĩa**

Ung thư cổ tử cung là sự biến đổi ác tính của biểu mô lát tầng hoặc biểu mô trụ của cổ tử cung; 95% sinh ra từ biểu mô lát tầng

#### **6.2. Đặc điểm của ung thư cổ tử cung**

Ung thư cổ tử cung rất hay gặp, chiếm hàng đầu trong các ung thư sinh dục, không những ở Việt Nam mà còn ở trên khắp thế giới. Ở Việt Nam, ung thư cổ tử cung đứng hàng đầu trong các ung thư nữ giới: 29,80% (ở Trung Quốc 35,3%; ở Pháp 46,7%; ở Mỹ 34,3%).

Ung thư cổ tử cung thường thấy ở tuổi từ 36 đến 50 và ở phụ nữ đẻ nhiều lần và đẻ sớm (trước 20 tuổi). Bệnh rất hiếm ở phụ nữ còn trinh. Về nguyên nhân người ta nghĩ nhiều đến chất smegma ở quy đầu, vì Heins đã gây được ung thư cổ tử cung ở chuột nhắt bằng cách này. Ngoài ra, trong những năm gần đây sự trùng hợp của bệnh Herpes đường sinh dục với ung thư và sự phát hiện trong huyết thanh của người bị ung thư những kháng thể chống Herpes (70%) làm cho người ta ước đoán là ung thư cổ tử cung có thể do virus gây nên.

Hiện nay với những phương pháp thông thường nhưng rất phổ biến như tế bào học, soi cổ tử cung, sinh thiết cùng với ý thức phát hiện bệnh sớm của bệnh nhân, ung thư cổ tử cung đã được chẩn đoán sớm và điều trị rất có kết quả. Ở một số nước tiên tiến tỷ lệ tử vong hàng năm trong khoảng 10 năm gần đây đã giảm thấp từ 40% xuống 14% và còn tiếp tục giảm.

#### **6.3. Phân loại ung thư cổ tử cung**

Việc phân loại ung thư có giá trị thực tiễn lớn vì nó giúp cho chúng ta đánh giá được sự tiến triển của ung thư và các biện pháp ứng dụng để điều trị có kết quả. Việc phân loại phải đảm bảo được chính xác cần thiết, dễ áp dụng, bao quát được đại đa số trường hợp.

Ung thư cổ tử cung có thể được phân loại như sau:

#### 6.3.1. Phân loại theo mô học

- Ung thư biểu mô tại chỗ
- Ung thư biểu mô dạng biểu bì (vẩy) xâm nhập:
  - Ung thư biểu mô có keratin với cầu sừng hay không
  - Ung thư biểu mô không có keratin với tế bào to
  - Ung thư biểu mô không có keratin với tế bào nhỏ
- Ung thư biểu mô tuyến:
  - Ung thư biểu mô tuyến
  - Ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung
  - Ung thư biểu mô tế bào sáng
  - Ung thư dạng tuyến túi hoá (u trụ)
  - Ung thư biểu mô tuyến - gai
  - Ung thư biểu mô dạng biểu bì và tuyến

#### 6.3.2. Phân loại theo độ biệt hoá

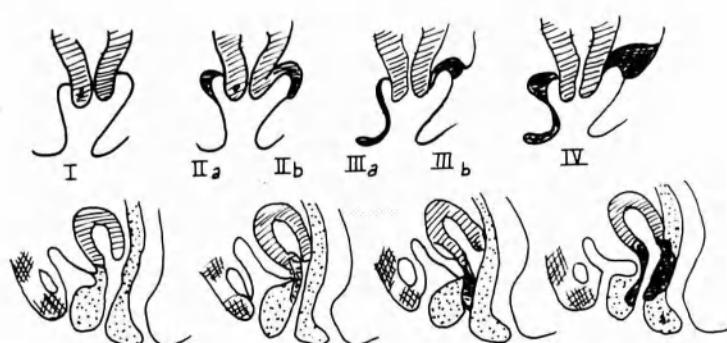
Nhóm I: biệt hoá cao (0 - 25% tế bào thoái biến hoá-tế bào non)

Nhóm II: trung gian (25 - 50% tế bào non)

Nhóm III: trung gian (50 - 75% tế bào non)

Nhóm IV: không biệt hoá (75 - 100% tế bào non)

#### 6.3.3. Phân loại theo lâm sàng (phần trăm, tính theo tỷ lệ sống sót sau 5 năm)



Hình 37. Các giai đoạn lâm sàng của ung thư cổ tử cung

- Giai đoạn 0: ung thư tại chỗ (100% sớm).
- Giai đoạn I: (43,5%) di căn hạch 15 - 25%; ung thư khu trú ở cổ tử cung (63,7%).

- Giai đoạn II: (43,5%), di căn hạch 25 - 35%; ung thư lan ra âm đạo nhưng không tới 1/3 dưới. Ung thư lan ra ngoài cổ tử cung nhưng chưa đến thành chậu.

- Giai đoạn III: (24,2%), ung thư xâm nhập thành chậu. Không có khoảng trống giữa u và trực tràng khi xâm nhập trực tràng. Ung thư xâm nhập 1/3 dưới âm đạo.

- Giai đoạn IV: (6,7%), ung thư xâm nhập bằng quang hoặc trực tràng, hoặc cả hai, lan xa hơn

Có thể trong mỗi giai đoạn lại có những nhóm nhỏ

#### 6.4. Các loại ung thư cổ tử cung

##### 6.4.1. Ung thư biểu mô tại chỗ

\* Định nghĩa: ung thư tại chỗ là một ung thư trong đó toàn bộ chiều dày của biểu mô lát tầng bị thay thế bởi những tế bào rất giống tế bào ung thư xâm nhập thực sự, mất phân lớp hoàn toàn, nhưng không xâm nhập qua màng đáy.

\* Đại thể: ung thư tại chỗ không có biểu hiện đặc biệt về đại thể, nhưng cũng có một số điểm cần chú ý khi soi cổ tử cung.

- Nhiều loại tổn thương khác nhau xen kẽ, ví dụ như vết trắng sùi, vùng đỏ không điển hình, vùng mất glycogen, vùng dị sản, vị trí thường ở vùng nối tiếp giữa biểu mô lát tầng và biểu mô trụ.

- Muốn phát hiện tốt tổn thương, không thể làm một sinh thiết đơn giản, mà nên khoét chéo để kiểm tra được toàn bộ vùng nối tiếp.

\* Vi thể: chúng ta cần chú ý đến hai trạng thái bất thường:

Bất thường của tế bào:

- Nhân:

- Chất màu tăng
- Nhân không đều, nhân quái
- Hạt nhân to, có khi có nhiều hạt nhân, chứng tỏ có sự tổng hợp acid ribonucleic mạnh

- Nguyên sinh chất:

- Bất màu kiềm tính mạnh
- Màng tế bào dày, không rõ cầu nối

- Nhân chia:

- Nhiều nhân chia
- Ở khắp nơi trong biểu mô
- Thường là ở pha sau

- Nhân chia nhiều cực
- Đa nhiễm sắc thể

Bất thường của cấu trúc biểu mô:

- Loạn sản
- Thiếu biệt hoá của các lớp tế bào
- Thiếu glycogen trong nhiều vùng của biểu mô

Tóm lại, trong ung thư tại chỗ, chúng ta thấy hình ảnh của những tế bào ung thư thực sự, nhưng khác một điểm cơ bản là màng đáy còn nguyên vẹn, mô ung thư chỉ phát triển ở phía trên màng đáy.

\* Tiến triển của ung thư tại chỗ: ung thư tại chỗ là một ung thư tiến triển rất chậm (từ 5 năm đến 20 năm) và có thể phản hồi. Theo Petersen, trong 127 trường hợp ung thư tại chỗ được theo dõi thì sau 15 năm có khoảng 1/3 các trường hợp biến thành ung thư xâm nhập. Old và Jones (1965) Koss chỉ thấy khoảng 10% trở thành xâm nhập. Trái lại, Lee và cs (1958), Graham (1962), Jordan (1964), không thấy có trường hợp ung thư tại chỗ nào trở thành xâm nhập cả.

Những ý kiến mâu thuẫn đó có thể do các tiêu chuẩn để chẩn đoán ung thư tại chỗ chưa được thống nhất, hoặc chính bản thân ung thư tại chỗ là một loại có thể tiêu biến được, nếu bản thân cơ thể người bệnh có khả năng đề kháng cao, hoặc một khoét chỏp hay một sinh thiết rộng có thể đã nạo hết ổ ung thư tại chỗ. Một trong những bằng chứng của sức phản ứng của cơ thể là, trong ung thư tại chỗ, người ta thường thấy lớp đệm có sự thâm nhiễm mạnh mẽ lympho - tương bào.

#### *6.4.2. Ung thư biểu mô dạng biểu bì (vẩy) xâm nhập*

\* Định nghĩa: ung thư biểu mô dạng biểu bì xâm nhập là sự biến đổi ác tính của biểu mô lát tầng gây nên sự đảo lộn hoàn toàn cấu trúc, tế bào mất cực tính, mất trật tự xếp lớp, rối loạn sinh sản. Mô ung thư phá vỡ màng đáy của biểu mô và các tuyến, chui sâu vào trong lớp đệm và huỷ hoại mọi thành phần mô tiếp cận.

\* Đại thể: trong giai đoạn đầu, trên một cổ tử cung bị rách hay xước biểu mô, có thể thấy một vùng rắn cứng, sùi nhẹ, xung huyết, hoặc có thể có một vết loét nhỏ rõ rệt, bề mặt lô nhô, nhiều huyết quản, nền rắn. Đặc biệt mô bệnh thường mủn nát, dễ chảy máu khi đặt mỏ vịt hay nắn nhẹ.

Trong giai đoạn sau, có thể thấy ba loại hình ảnh:

- Sùi không đều như cải hoa
- Loét nhám nhở, nhiều mô mủn nát, dễ chảy máu
- Loét sùi

Nhưng dù thuộc loại nào, ung thư cũng gây nên một nền cứng do tế bào ung thư xâm nhập, như có những rễ ăn sâu vào trong mô xung quanh.

Chú ý khi làm sinh thiết, cần lấy nhiều vùng, đặc biệt chỗ giáp giới của vùng lành và vùng có tổn thương và nên lấy tương đối sâu để có thể xem xét được cả lớp đệm.

\* Vi thể:

- *Ung thư biểu mô không có keratin với tế bào nhỏ*: mật độ nhân tế bào bao giờ cũng cao. Tế bào hình thoi, sắp xếp trông như những hạt thóc, chỉ thấy rõ nhân, nguyên sinh chất ít, mờ nhạt. Nhân thăm, chất màu mịn, phân bố đều khắp trong nhân. Hạch nhân không rõ. Các tế bào nói chung hình thái tương đối thuần nhất, ít nhân quái, nhân chia. Glycogen hoàn toàn âm tính.

- *Ung thư biểu mô không có keratin với tế bào to*: các tế bào sắp xếp lộn xộn, chồng chất lên nhau, có khi trông như những đám hợp bào. Các tế bào nửa tròn, nửa dài, trông sáng hơn loại ít biệt hoá. Nhân chia tương đối đều và có một số nhân quái.

- *Ung thư biểu mô có keratin với cầu sừng hay không*

• *Không có cầu sừng*: mật độ tế bào thấp. Tế bào to xếp cạnh nhau như lát gạch, thường họp thành những thuỷ nhỏ, cắt ngang có thể thấy những đảo tế bào ngăn cách nhau bởi chất dẻm liên kết, nhiều tế bào viêm. Cấu trúc của mô ung thư có vẻ trật tự, nhưng hình thái tế bào rất đa dạng: to, nhỏ, đa giác, hơi tròn hay dài. Nhiều đám tế bào bị thoái hoá hoặc hoại tử. Nhân tế bào to, bờ gồ ghề, có thể chia làm nhiều múi, chất màu rất thô, họp thành những hạt đen thăm, hạch nhân to và rõ. Nhiều nhân quái, nhân chia điển hình và không điển hình rải rác khắp nơi. Nguyên sinh chất tế bào rất rõ, đa giác hoặc tròn, có thể nhìn thấy các cầu nối. Glycogen âm tính ở những tế bào ung thư hoạt động, dương tính ở một số tế bào đương thoái hoá.

• *Có cầu sừng*: hình thái giống như loại trên, nhưng tế bào ung thư có độ thuần thực cao hơn, cầu nối ở một số vùng rõ. Đặc biệt gặp nhiều tế bào thoái hoá sừng, nhân đồng, đen thăm, teo nhỏ, nguyên sinh chất đồng đều, hơi đục có khi rất to.

Khi có cầu sừng thì người ta gặp nhiều tế bào thoái hoá sừng dở dang hoặc hoàn toàn, xoắn vào nhau sinh ra những hình trông giống như vỏ hành gọi là cầu sừng. Các cầu sừng không có vị trí nhất định, có thể rải rác ở bề mặt cũng như ở trung tâm của khối ung thư.

#### 6.4.3. Ung thư biểu mô tuyến

\* Định nghĩa:

Ung thư biểu mô tuyến là sự biến đổi ác tính của biểu mô phủ hoặc biểu mô tuyến của cổ tử cung.

Ung thư biểu mô trụ là loại ít gặp, tỷ lệ từ 4,5% đến 6% ung thư cổ tử cung nói chung.

\* Đại thể:

Trong giai đoạn sớm, vì ung thư nằm ở ống cổ tử cung nên bề ngoài trông như bình thường, nhưng khi nong rộng mới thấy một vùng hơi nhô trên nền cứng, sau mới loét và hoại tử. Nếu nạo cổ tử cung có thể lấy ra được những khối mủn mô ung thư.

Trong giai đoạn muộn, ung thư có thể phát triển ra ngoài, gây nên những hình sùi loét, hoặc loét sùi như ung thư biểu mô dạng biếu bì, nhưng hay gặp là loại loét sùi.

\* Vi thể:

- Ung thư biểu mô tuyến: tùy theo sự sắp xếp của tế bào ung thư thành hình tuyến hay hình nhú, mà ta có các loại khác nhau, nhưng nói chung tế bào ung thư hình trụ cao, nhân to nhỏ không đều, xếp thành nhiều lớp. Có thể gặp nhiều nhân chia, nhân quái. Mô ung thư có đủ các mức độ loạn sản. Tế bào ung thư có thể chế rất nhiều chất nhầy.

- Ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung: tế bào ung thư chủ yếu sắp xếp thành từng đám lớn, từng chỗ còn thấy hình tuyến, giống tuyến của nội mạc tử cung.

Ung thư biểu mô tế bào sáng: tế bào ung thư một đôi khi có hình ảnh như vết tích của trung thận, tế bào sáng, hình khôi vuông, họp thành ống như ống thận, hoặc hình hoa hồng, gợi lại cấu trúc thận nguyên thuỷ.

- Ung thư dạng tuyến túi hoá (u trụ): loại này hiếm, giống như loại ở buồng trứng hay nơi khác (nội mạc tử cung)

### 6.5. Triển triển của ung thư cổ tử cung

Ung thư cổ tử cung thường lan rộng trực tiếp vào âm đạo, trong những giai đoạn muộn bao giờ cũng bị xâm lấn rộng.

Đường bạch huyết bị xâm nhập rất sớm nên gây nhiều khó khăn cho điều trị. Các hạch của phần phụ, hạch chậu và hạch hạ vị đều lần lượt bị tổn thương rồi sau đến hạch xương cùng, hạch thắt lưng, và hạch bên trong một số trường hợp.

Ung thư cổ tử cung có thể nhỏ nhưng đã di căn đến hạch

Ung thư có thể lan rất xa theo đường máu đến phổi, đại não, gan, tụ...

Tỷ lệ sống thêm 5 năm, sau điều trị, tùy theo giai đoạn, thường là:

Giai đoạn 0: sống thêm khoảng 100%

Giai đoạn I: sống thêm khoảng 80 - 95%

Giai đoạn II: sống thêm khoảng 50 - 60%

Giai đoạn III: sống thêm khoảng 13 - 30%

Giai đoạn IV: sống thêm khoảng 5 - 10%

### 6.6. Các u thứ phát

Ung thư cổ tử cung là một ung thư phổ biến ở phụ nữ, trước kia gây nhiều tử vong, nhưng ngày nay, với ý thức tự phát hiện bệnh của bệnh nhân, cũng như sự phát triển các phương tiện chẩn đoán, như chẩn đoán tế bào học, soi cổ tử cung, sinh thiết giải phẫu bệnh, việc chẩn đoán sớm và sử dụng phối hợp điều trị bằng tia X, radium, phẫu thuật lạnh, phẫu thuật thông thường, đã làm cho tỷ lệ sống thêm sau 5 năm nâng cao rất nhiều.

### 6.7.Kết luận

Các u này hiếm nhưng còn hay gặp hơn là các ung thư biểu mô tuyến nguyên phát. Một số đến từ những ung thư ở xa như u vú, thận hay dạ dày, chẩn đoán khá khó khăn. Một số khác lan tới từ những vùng kế cận như ung thư biểu mô nội mạc tử cung, vòi trứng, buồng trứng hay tử trực tràng.

## PHÁT HIỆN SỚM VỀ TẾ BÀO UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Ung thư cổ tử cung đã có một lịch sử nghiên cứu trên một thế kỷ. Phát hiện sớm để có thể chữa khỏi loại ung thư này chỉ được giải quyết trên diện rộng trong mấy thập niên vừa qua và điều này đã sớm trở thành một ví dụ điển hình trong ung thư học hiện đại vì khá nhiều lý do:

- Tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao. Theo TCYTTG, hàng năm toàn cầu có khoảng 500.000 ung thư cổ tử cung xâm nhập mới được phát hiện cùng chừng ấy trường hợp tử vong. Song người ta đã phát hiện mỗi năm có hàng chục triệu phụ nữ có những tổn thương ung thư cổ tử cung rất mới (coi như tiền ung thư) được gọi là tổn thương loạn sản từ cách đây 35 năm.

- Do dễ tiếp cận, có thể áp dụng các test sàng lọc trên diện rộng ở cổ tử cung cho hàng chục triệu phụ nữ bề ngoài bình thường, khoẻ mạnh tạo điều kiện chiến lược của thời đại trong phát hiện sớm ung thư trở thành hiện thực: phát hiện chủ động, định kỳ, có hệ thống cho hàng loạt phụ nữ có khả năng bị ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm tế bào học.

- Phương pháp tế bào học đã được thừa nhận là phương pháp mũi nhọn trong các test sàng lọc.

- Xác định lịch sử tự nhiên của ung thư cổ tử cung kéo dài mấy chục năm với hai giai đoạn: một im lặng (loạn sản nhẹ, vừa, nặng, ung thư tại chỗ, ung thư vi xâm nhập); một có biểu hiện lâm sàng (ung thư xâm nhập). Đối với các tổn thương loạn sản, ung thư tại chỗ, có thể chữa khỏi bằng những phương tiện và biện pháp không quá phức tạp, tổn kém đối với các cơ sở y tế từ huyện trở lên: đốt tổn thương bằng lade CO<sub>2</sub> cắt chớp cục bộ hay toàn phần...

- Kinh nghiệm lấy bệnh phẩm và đọc kết quả được cải thiện rõ rệt. Đặc biệt đã xác định được hơn 90% ung thư cổ tử cung phát sinh từ vùng nối giữa biểu mô phủ cổ trong và cổ ngoài do đó bay Ayre cải tiến ra đời lấy trúng, lấy đủ bệnh phẩm cần thiết, nâng tỷ lệ phát hiện (+) cao hơn nhiều so với trước đây.

- Các thuật ngữ và cách phân loại bệnh về hình thái học vi thể đã thay đổi, tiêu biểu là của TCTYTG, của Richart, của hệ Bethesda, hiện đang được áp dụng trên thế giới và ở Việt Nam.

Thông thường, sự đổi mới về thuật ngữ và phân loại bệnh thuộc phạm vi quốc gia nhất là quốc tế, phản ánh một cách tổng hợp những tiến bộ về lý luận lẩn thực hành của chủ đề nghiên cứu. Song vì nhiều lý do khác nhau, ngay cả

những thuật ngữ và phân loại đã được thống nhất ở các hội nghị quốc tế, đã được in qua nhiều sách, bài báo và hoặc đã được thử thách qua thời gian, vẫn chưa phải đã được mọi người thừa nhận hoặc áp dụng ở mọi nơi. Chính vì vậy, để có thể hiểu nhau và tìm được tiếng nói chung, E.J. Wilkinson (Hoa Kỳ) năm 1990 đã nêu những điểm được coi là tương ứng trong 3 bảng danh pháp nổi tiếng toàn cầu theo trình tự như sau:

Theo Papanicolaou (1954)	Theo TCYTTG(WHO) (1973)	Theo hệ Bethesda (1989)
Loại I: Phiến đồ bình thường.	Bình thường.	Trong giới hạn bình thường.
Loại II: Có tế bào bất thường nhưng không phải tế bào u.	Tế bào bất thường, không phải u.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tổn thương phản ứng sửa chữa,</li> <li>- Tế bào vảy bất thường có ý nghĩa không xác định.</li> </ul>
Loại III: Có tế bào nghi ngờ ác tính	Loạn sản: (3 mức) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Loạn sản nhẹ.</li> <li>- Loạn sản vừa.</li> <li>- Loạn sản nặng.</li> </ul>	Tổn thương nội biểu mô ( <u>SIL*</u> : 2 mức): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Độ thấp (Kể cả <u>HPV**</u>)</li> <li>- Độ cao.</li> </ul>
Loại IV: Có tế bào ung thư nhưng ít.	Ung thư biểu mô tại chỗ.	<u>SIL</u> độ cao.
Loại V: dày đặc tế bào ung thư.	Ung thư biểu mô vảy xâm nhập	Ung thư biểu mô tế bào vảy
Loại VI: dày đặc tế bào ung thư.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ung thư biểu mô tuyến.</li> <li>- Ung thư biểu mô tuyến</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ung thư biểu mô tuyến</li> <li>- Ung thư biểu mô tuyến, u ác tính không phải biểu mô.</li> </ul>

\* SIL Squamous in traepithelial lesion

\*\* HPV: Human Papillovirus: virus sinh u nhú ở ngoài.

Các thuật ngữ và phân loại của Richart nêu năm 1973 cũng gần giống của TCYTTG. Ông gọi loạn sản là tân sản nội biểu mô (CIN: cervical intraepithelial neoplasia) trong đó CIN I tương ứng với loạn sản nhẹ, CIN II tương ứng loạn sản vừa, còn CIN III tương ứng với loạn sản nặng hoặc ung thư tại chỗ. Sở dĩ có sự gộp chung hai loại tổn thương sau vào CIN III vì trên thực tế, Richart cũng

như nhiều tác giả khác, thấy rất khó phân biệt về tế bào học một loạn sản nặng với ung thư tại chỗ.

Phát hiện sớm để chữa khỏi ung thư cổ tử cung đã là một thành tựu lớn. Song nếu phòng tránh được căn bệnh này còn có ý nghĩa lớn hơn. Người ta đã tìm hiểu được hàng loạt yếu tố nguy cơ có thể liên quan như tuổi lấy chồng hoặc có quan hệ tình dục đầu tiên, số bạn tình dục, số lần chữa đẻ, độ tuổi, các bệnh lây truyền qua đường tình dục, các thuốc tránh thai, thuốc lá...

Đáng chú ý là việc phát hiện condilom và virus sinh u nhú ở người có liên quan mật thiết đến lịch sử phát triển tự nhiên của ung thư cổ tử cung.

Cố gắng hạn chế tối đa các yếu tố nguy cơ để làm giảm tỷ lệ mắc bệnh cũng như phát hiện sớm bằng sàng lọc tế bào học trên diện rộng để làm giảm tỷ lệ tử vong là hai hướng chiến lược trong phòng chống ung thư cổ tử cung hiện nay.

Bài này hy vọng góp phần nào vào hướng thứ hai của hoàn cảnh Việt Nam.

## 1. VIÊM

### 1.1. Viêm thông thường

Rất hay gặp ở nước ta do môi trường và vệ sinh sinh dục của nhiều phụ nữ chưa được thuận lợi: ở cộng đồng từ 60 - 80% và ở bệnh viện từ 70 - 90%, thậm chí hơn nữa. (tất nhiên không xét nghiệm trước khi hành kinh và sau khi hành kinh). Chúng tôi thường chia 3 mức độ: nhẹ, vừa và nặng tùy thuộc mức độ phân tán và tập trung của bạch cầu đa nhân trên phiến đồ, mức độ thoái hóa của chúng (luôn tương phản với lượng trực khuẩn Döderlein) có loét hay không tùy sự hiện diện của tế bào đáy, cận đáy và viêm cả cổ ngoài và trong nếu phát hiện có tế bào trụ chế nhầy ở cổ trong, tế bào dự trữ... Tổn thương viêm càng nặng thì tỷ lệ viêm loét càng tăng. Hầu như không có chẩn đoán nhầm nếu bệnh phẩm được lấy và xét nghiệm đúng quy cách.

### 1.2. Viêm do nấm

Thường hai loại hay gặp: candida albicans và leptothrix, có thể đơn độc hay kết hợp trên cùng một bệnh nhân.

Trên nền viêm có bạch cầu đa nhân (không nhất thiết nhiều) ít nhiều thoái hóa, có các sợi nấm candida albicans, nhận được do có các đốt (như đốt tre) hoặc chia thành nhánh như các cành cây và hoặc các sợi nấm leptothrix mảnh, dài (không có đốt) như sợi tóc. Các tế bào cổ tử cung - âm đạo có ở những mức độ khác nhau tuỳ mức độ viêm.

### **1.3. Viêm do trichomonas vaginalis**

Những tỷ lệ mắc bệnh rất khác nhau trong y văn: 13 - 50% số phụ nữ từ 30 - 35 tuổi (Takahashi dẫn), trung bình 14%. Những thống kê của chúng tôi dao động từ 1 - 3% ở cộng đồng và khoảng gấp hai lần hơn ở bệnh viện. Hình thái điển hình của trichomonas vaginalis như sau trong y văn hiếm gặp: sinh vật đơn bào dài 10 - 30 micromet, bào tương hình quả lê, có 4 tiêm mao (roi) trước và một roi sau và màng kiểu sóng lượn. Nhân hình bầu dục, lệch một bên, nhỏ và có nhiều hạt, có thể ưa acid, nằm trong bào tương xanh xám nhạt.

Trên thực tế chúng tôi thấy chẩn đoán không khó:

Trước hết, phiến đồ thoát nhìn thấy rất bẩn (kỹ thuật được hoàn thành tốt): nhiều tế bào viêm thoái hoá, tan rã, hoại tử bắt màu ưa acid, nhiều mảnh vụn tế bào, vị khuẩn khó xác định. Trên một vi trường, có thể thấy rất nhiều trichomonas to nhỏ khác nhau, ít nhiều dạng quả lê, một roi hay chỉ còn một phần roi, có nhân lệch một bên hay không rõ nhân song vẫn dễ phát hiện chúng do màu xanh xám khác với màu đen của nhân tế bào viêm hay bào tương ưa acid của loại sau ít nhiều thoái hoá và luôn luôn to hơn các tế bào viêm và bé hơn các tế bào nồng hoặc trung gian.

Hình ảnh quang sáng quanh nhân tế bào ngoại vi chỉ có giá trị gợi ý để tìm trichomonas và hiện ít được chú ý. Có thể thấy viêm do trichomonas kết hợp nấm leptothrix hoặc candida albicans. Đôi khi bên cạnh tổn thương thoái hoá, có thể thấy tổn thương quá sản (dị sản, loạn sản) đi kèm.

Chúng tôi không nêu ở đây một số tổn thương viêm hiếm gặp như lậu, nấm tia, trứng giun, amip v.v..., song một số loại viêm không phổ biến lại dễ nhận như do gardnerella vaginalis, Herpes đơn giản, chlamydia trachomatis cũng không được minh họa. Tuy nhiên, có thể nhắc lại nét đặc trưng nhất trong viêm do garnerella vaginalis là các tế bào nồng và trung gian bị thoái hoá, không nhận rõ màng tế bào vì bị vi khuẩn này, tuy nhỏ nhưng với mức độ dày đặc phủ kín, chỉ còn hình tế bào với rất nhiều chấm nhỏ (các tác giả nói tiếng Anh gọi là clue - cells), trong viêm loại Herpes có sự xuất hiện các tế bào lạ, thường có nhân kỳ quái (không giống trong ung thư) hoặc nhiều nhân chồng chất, màng nhân dày, hạt nhân nổi rõ hoặc cả nhân, bào tương đều có tổn thương thoái hoá; trong viêm do chlamydia trachomatis, các tế bào cận đáy có rất nhiều không bào tròn trong bào tương, có khi đẩy lệch nhân về hẳn một phía ở ngoại vi (hình tế bào nhẵn), đặc biệt có thể thấy các thể vùi trong các không bào nhỏ hơn là trong các không bào cỡ lớn hoặc trung bình.

## **2. TỔN THƯƠNG DỊ SẢN**

Bao gồm hai loại: điển hình và không điển hình. Cần nêu ở đây vì có thể nhầm với tổn thương loạn sản. Do đã có bản quy chiếu của E.J. Wilkinson đã

giới thiệu ở trên, chúng tôi chọn danh pháp của TCYTTG không phải vì đúng nhất mà vì có thể vì tiện nhất cho việc tìm các thuật ngữ tương ứng trong các danh pháp khác.

## 2.1. Dị sản điển hình

Được thừa nhận là do sự biến đổi của biểu mô trụ cổ tử cung thành biểu mô dạng vảy (có thể cục bộ hay toàn bộ) không có thay đổi về cấu trúc và hình thái tế bào trên mô học. Loại dị sản này còn gọi là dị sản thuần thực. Tổn thương dị sản gặp ở các tuyến nhưng rất khó phân biệt về tế bào học dị sản của biểu mô phủ hay ở tuyến (thường không lấy được loại sau trên phiến đồ).

Những tế bào dị sản có thể đứng riêng lẻ hoặc xếp thành nhóm, đám, kích thước tương đương các tế bào cận đáy nhưng phần lớn hình đa diện, có mối liên kết mật thiết, xếp thành nhiều hàng như tế bào vảy ở da, có thể thấy các đuôi bào tương hay cầu nối tế bào nhưng không nhận được chất sừng. Các tế bào này ưa base (cả nhân lẫn bào tương) nhân tương đối to, nằm giữa tế bào và khá đều nhau, không rõ hạt nhân vì chất nhiễm sắc mảnh, phân bố đều. Phân biệt rõ tế bào dị sản với tế bào viêm (thường kết hợp) ở xung quanh cũng như các tế bào trung gian, tế bào ngoại vi. Trường hợp dị sản cục bộ, nếu tế bào dị sản có ít, đứng riêng lẻ, quanh nhân có vùng sáng và bào tương ở ngoại vi đặc, có thể nhầm với tế bào cận đáy vì tổn thương dị sản rất hay gặp cùng tổn thương viêm, kể cả viêm loét.

## 2.2. Dị sản không điển hình (còn gọi là dị sản không thành thực)

Khi điển hình, các tế bào dị sản này vẫn xếp thành đám tế bào đa diện nhiều tầng có mối liên kết chặt chẽ như tế bào vảy ở da song điểm đáng chú ý nhất để phân biệt với dị sản điển hình là các tế bào lân nhân của chúng đều to nhỏ không như nhau (anisocytose, anisocaryose). Thông thường, dị sản không điển hình có các tế bào đa diện ít nhiều có đuôi liên kết lỏng lẻo hơn, có khi đứng riêng lẻ, bào tương có những hốc sáng nhưng đáng chú ý nhất vẫn là tế bào và nhân của chúng to nhỏ không đều nhau, nhân không rõ hạt nhân và / hay có tổn thương viêm đi kèm. Phải xem kỹ nhiều vi trường ở cả hai phiến đồ, sẽ có thể thấy cả hai dạng sắp xếp của tế bào dị sản không điển hình đã mô tả.

Trong một số trường hợp, phân biệt dị sản không điển hình với loạn sản là một vấn đề tế nhị.

## 3. CONDYLOM

Mối liên quan giữa virus sinh u nhú ở người(HPV) và condylom cũng như lịch sử phát triển tự nhiên của ung thư cổ tử cung đã được đánh giá như tổn thương loạn sản nhẹ hoặc tổn thương nội biểu mô vảy độ thấp. Các condylom

được đặc trưng về tế bào học bằng các tế bào bóng (hoặc hình quả bóng: balloon - cell, koilocyte).

Những tế bào này to hơn những tế bào dị sản, đứng riêng lẻ, xếp thành nhóm nhỏ hoặc thành đám với đặc điểm là nhân tế bào không đều hoặc hai nhân, có những vùng sáng không đều quanh nhân và màng bào tương vừa cô đặc vừa dầy lên rõ rệt.

Tuy phát sinh từ tế bào trung gian hoặc ngoại vi, các tế bào này có thể hình tròn hay đa diện, có thể thấy những vết nứt rạn của bào tương, đôi khi toàn bộ bào tương sáng, vô hình chỉ còn màng bào tương cô đặc, có một số nhân đông hoặc tan.

Đối chiếu mô bệnh học, ta thấy rõ các "tế bào bóng" xuất hiện ở nửa trên biểu mô vảy cổ tử cung và càng xuống dưới, tế bào cũng như các hốc sáng càng nhỏ dần. Sự bất thường của nhân khó nhận hơn trong tế bào học.

## 4. TỔN THƯƠNG LOẠN SẢN

Vừa có tính bất thường về cấu trúc lẫn hình thái tế bào của biểu mô vảy ở những mức độ khác nhau.

### 4.1. Loạn sản nhẹ

Các tế bào ở đây nhỏ hơn tế bào trung gian hoặc ngoại vi, chúng đứng riêng lẻ hoặc xếp thành những đám nhỏ tế bào thưa thớt với hình thái tế bào tròn hay đa diện, có tính đa hình nhẹ. Bào tương không rộng, có thể chứa những hốc sáng nhỏ. Tỷ lệ nhân trên bào tương bao giờ cũng tăng so với tế bào trung gian và ngoại vi, các nhân này có tính đa hình và to nhỏ không đều mức độ nhẹ, luôn tăng sắc, không thấy rõ hạt nhân vì chất nhiễm sắc lâm chấm hạt nhỏ, màng nhân không đều, chỗ hơi dày lên, chỗ như mất. Đối chiếu mô bệnh học thấy sự lát tầng của biểu mô tuy hơi dày lên nhưng vẫn đều và còn giữ được cực tính tế bào. Những biến đổi về cấu trúc và hình thái tế bào chỉ diễn ra ở 1/3 dưới: chẳng những các tế bào nằm sát ngay trên lớp mầm có quá sản mà trở nên lát tầng, có những biến đổi không điển hình về hình thái như loạn nhân nhẹ đã nêu.

### 4.2. Loạn sản vừa

Trong đa số trường hợp, tế bào loạn sản vừa nhỏ hơn tế bào trung gian hay ngoại vi nhưng nhân không đều, tăng sắc và thường lớn hơn trong loạn sản nhẹ, vẫn có thể thấy các hốc sáng trong bào tương ở những mức độ khác nhau và không nhận được hạt nhân to, nổi rõ. Những tế bào này có thể đứng riêng lẻ, xếp thành dải kiểu "dòng chảy", nối đuôi "diều xì gà" và khi thành đám thì mức đảo lộn cấu trúc cũng rõ hơn ở loạn sản nhẹ biểu thị bằng các tế bào có mối liên kết lỏng lẻo và hướng lộn xộn.

Trên mảnh cắt mô học, sự bất thường về cấu trúc và hình thái tế bào vượt quá 1/3 nhưng thường không quá 2/3 chiều dày biểu mô vảy. Phần 1/3 ngoại vi biểu mô có thể gần bình thường, ít nhiều thuần thực hoặc có một số tế bào bong.

Trên thực tế, có nhiều hình thái tế bào học khác nhau của loạn sản vừa làm cho việc phân biệt với loạn sản nặng có khó khăn và mang tính chủ quan của người đọc. Nhiều tài liệu trong y văn, kể cả của TCYTGT đều nêu: đây là tổn thương trung gian giữa loạn sản nhẹ và loạn sản nặng. Chính vì sự phân biệt có khó khăn trong một số không ít trường hợp, kể cả ung thư tại chỗ nên hệ Bethesda mới gộp cả loạn sản vừa, nặng, ung thư tại chỗ vào tổn thương nội biểu mô vảy độ cao.

#### 4.3. Loạn sản nặng

Các tế bào có tính chất không điển hình rõ, trong đó loại cận đáy, và trung gian sâu chiếm ưu thế so với tế bào trung gian nông và tế bào ngoại vi cũng có loạn nhân. Thường nhân tế bào sẫm màu, to nhỏ không đều rõ, lõi nhiều sắc đặc. Có thể thấy những nhân có múi, hình nhân chia trong bào tương hẹp, ưu base và lẽ đương nhiên, tỷ lệ nhân bào/bào tương tăng lên.

Về mô bệnh học, sự đảo lộn cấu trúc và bất thường về hình thái tế bào diễn ra trên hơn 2/3 chiều dày biểu mô phủ, chỉ còn vài lớp bề mặt chưa thấy rõ tính chất ác tính hoặc bị sưng hoá. Trong vùng loạn sản nặng, có thể thấy các nhân có múi, nhân quái, nhân chia.

Trường hợp tế bào ngoại vi sưng hoá, có thể thấy hình hạt sưng hoặc tế bào sưng hoá ưa acid trên phiến đồ.

### 5. UNG THƯ TẠI CHỖ

Y văn bàn rất nhiều về tổn thương này, đưa ra nhiều ảnh minh họa khác nhau nhưng nói chung đều thống nhất khó phân biệt với loạn sản nặng về tế bào học. Nói gọn lại, tiêu chuẩn để chẩn đoán phân biệt là tế nhị.

Nhìn chung, đặc điểm ác tính biểu hiện rõ hơn: tế bào u loại đáy, cận đáy có viền bào tương mỏng ưa base, nhân cỡ lớn, không đều nhau rõ, tăng sắc, có thể có thuỷ, múi, góc cạnh, tỷ lệ nhân/bào tương bị đảo ngược, chất nhiễm sắc kết tụ thành cục lớn, không đều, có khi đen như mực. Có thể thấy hạt nhân vừa quá sản, phì đại, nổi rõ. Trên các phiến đồ, tế bào u đều khá nhiều, mật độ dày đặc nhưng thường có hình ảnh khá đặc trưng: xếp thành dải, vết dài như tập hợp một hàng dọc, nối đuôi nhau, TCYTGT còn nêu thêm: Phiến đồ bẩn hơn ở loạn sản nặng và phản ứng viêm với nhiều bạch cầu đa nhân cũng rõ nét hơn. Tiêu chuẩn này ít có giá trị đối với chúng tôi vì các loạn sản từ vừa trở lên hầu như đều có viêm đi kèm trong đại đa số trường hợp.

Trên mảnh cắt mô bệnh học, toàn bộ độ dày biểu mô phủ loại vảy có hình

ánh của tổn thương ung thư với đầy đủ các tính chất không điển hình về cấu trúc lân hình thái học tế bào, có xâm nhập viêm nội biểu mô và khá rõ ở lớp đệm. Chẩn đoán ung thư tại chỗ chỉ được xác nhận khi cắt mảnh hàng loạt không thấy có tế bào u phá vỡ lớp đáy xâm lấn vào chất đệm.

Chẩn đoán phân biệt:

Tuy khó nhưng người ta vẫn cố nêu nên một số điểm về tế bào học bởi vì trước hết, người ta coi đây là mức độ cao nhất về tính không đồng nhất của tế bào ung thư so với mọi mức độ loạn sản. Sự phân chia các thứ тип ung thư biểu mô tại chỗ trong nhiều tài liệu làm cho sự phân biệt với loạn sản càng phức tạp.

Để bạn đọc tiện tham khảo, ngoài hình thái ung thư trung gian thường gặp đã nêu, chúng tôi nêu rõ hai biến thể: typ tế bào nhỏ và typ tế bào lớn.

Ở typ tế bào nhỏ, các tế bào u chiếm ưu thế thuộc loại tế bào đáy, bào tương hẹp, ưa base vừa. Người ta cho rằng nếu trên 30% tế bào u trên phiến đồ thuộc về typ đáy là chắc chắn có ung thư tại chỗ. Xu hướng các tế bào này đứng tách rời hay thiên về tụ tập lỏng lẻo theo hướng phết phiến đồ, điển hình là kiểu xếp theo hàng một (file indienne). Không có chảy máu và hoại tử do u, nếu có hồng cầu và tế bào viêm là do có viêm loét đi kèm. Ở typ tế bào lớn, tế bào u chiếm ưu thế thuộc loại cận đáy, bào tương nhiều hơn so với typ trên, đôi khi có sự biệt hoá sừng với nhân đồng (các tế bào u bong ở vùng ngoại vi) nhưng khác với tế bào ung thư vảy xám nhập ở kích thước và tính đa hình thái (không phải loại sợi hay nòng nọc). Cũng không có hoại tử chảy máu do u và tế bào u cũng vẫn xếp lỏng lẻo theo hướng phết phiến đồ.

## 6. UNG THƯ BIỂU MÔ VI XÂM NHẬP

Chẩn đoán ung thư biểu mô vi xâm nhập (microinvasive) dù trong mô bệnh cũng rất khó khăn và hiếm gặp vì cả với kỹ thuật cắt mảnh hàng loạt, cũng không dễ trúng tổn thương này. Nhưng yêu cầu này vẫn được đặt ra những năm gần đây đối với chẩn đoán tế bào học, kể cả xét nghiệm sàng lọc cổ tử cung vì tổn thương chưa xâm phạm mạch bạch huyết, do đó chỉ cần điều trị bằng cắt bỏ tử cung bảo tồn mà tiên lượng vẫn rất tốt. Chúng tôi chỉ mới phát hiện được hai trường hợp và cũng có những nhận xét về tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học phù hợp với y văn, (L.G. Koss dẫn của một nhóm tác giả nghiên cứu 52 bệnh nhân):

- Có tổn thương viêm kết hợp hoại tử, hồng cầu thoái hoá.
- Đa số tế bào ung thư xếp thành đám.
- Chất nhiễm sắc của tế bào ung thư phân bố không đều (trong khoảng 50%).

- Tế bào ung thư (khoảng 20%) có hạt nhân nổi rõ.

Về mô học, ung thư biểu mô vi xâm nhập biểu hiện bằng những nhú ung thư nội biểu mô lồi vào trong chất đệm và chỉ thực sự đúng với thuật ngữ vi xâm nhập nếu các nhú ung thư này liên tục với ung thư biểu mô vảy ở bên ngoài, không bị chất đệm ung gián đoạn hay chia cắt thành đảo nhỏ (một số tài liệu lại minh họa loại tổn thương này bằng các đảo nhỏ tế bào ung thư rời nhau nằm trong chất đệm ung thư).

Thường tế bào của nhú ung thư vi xâm nhập chứa nhiều bào tương ưu eozin hơn tế bào u kề nó trong biểu mô vảy, thậm chí có biểu hiện sừng hoá.

Có thể thấy rõ xâm nhập viêm đi kèm.

## 7. UNG THƯ BIỂU MÔ VẦY XÂM NHẬP

Về mô học cũng như tế bào học, người ta có thể phân loại ba thứ nhóm: typ tế bào nhỏ, typ tế bào to không sừng hoá, typ tế bào to sừng hoá. Điều này dùng cho những công trình nghiên cứu sâu trong đó người ta mô tả chi tiết tế bào đồ của từng thứ nhóm.

**Đặc điểm chung:** Trên nền phiến đồ bẩn có nhiều tế bào viêm, mảnh vụn tế bào, hồng cầu thoái hoá và chất hoại tử (nhất là hoại tử huyết) là nhiều tế bào ung thư có khi dày đặc khắp nơi, đứng rải rác thành từng đám, bó, to nhỏ không đều nhưng kích thước tế bào và nhân thường không lớn lắm tuy nhiên khi nhân có nụ, chồi, mũi.

Chất nhiễm sắc ít khi mịn, phân bố rải rác đều mà thường tăng sắc rõ, hạt thô to, vón thành đám, cục, hạt nhân to, nhiều, nổi rõ. Loại sừng hoá nhân không đều, tăng sắc rõ, có thể có nhân quái và nét đặc trưng là bào tương ưa acid vì có chất sừng. Nền bẩn, hoại tử, chảy máu. Đôi khi có kèm rải rác tế bào hình thoi hoặc nòng nọc với nhân dài, sẫm, cũng có thể thấy tế bào u rất to.

Loại tế bào nhỏ có tế bào gần giống tế bào mầm của biểu mô vảy, chúng nhỏ nhưng nhân to, tăng sắc, bào tương hẹp, ưa base, có thể thấy hạt nhân nhiều, to, nổi, rõ, chất nhiễm sắc bất thường. Vẫn nền bẩn, viêm, hoại tử quen thuộc.

Loại tế bào to không sừng hoá có tính đa hình thái rõ, kể cả nhân trơ. Nhân tròn, hình bầu dục hoặc đa hình. Bào tương ưa base, có khi hoại tử. Tế bào u ở đây thường nhỏ hơn ở loại sừng hoá, đứng riêng lẻ hay tụ tập như hợp bào. Cũng thường thấy rõ hạt nhân, viêm và chảy máu u.

## 8. UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN XÂM NHẬP

Thường ít gặp trên phiến đồ sàng lọc.

Tế bào u thường lớn hơn tế bào trụ bình thường ở biểu mô, bào tương sáng, có thể có các không bào, bắt màu ưa base hơn ưa acid, ít khi thấy chế nhầy, màng bào tương cũng như ranh giới các tế bào không rõ, nhân to vừa, tròn, hình bầu dục, ít có hai hay nhiều nhân trong một tế bào u, chất nhiễm sắc lấm chấm hạt, thường tăng sắc.

Hạt nhân to với tỷ lệ biệt hoá tế bào u và cỡ, số lượng rất thay đổi. Tỷ lệ nhân/bào tương bao giờ cũng tăng lên trong mức độ khác nhau tùy trường hợp.

Như ở mọi loại ung thư xâm nhập, nền u thường bẩn, có mảnh vụn tế bào, tế bào viêm, hồng cầu thoái hoá....

Ung thư tuyến cổ tử cung xâm nhập: các tế bào ung thư kiềm tính, to nhỏ không đều, có chỗ nhiều tầng, xâm lấn chất đệm và xếp thành hình ống tuyến, khi tròn, khi kéo dài, khi ngoằn ngoèo. Chất đệm ung thư bẩn, xâm nhập viêm rõ.

## 9. MỘT VÀI NHẬN XÉT TỔNG HỢP

- Xét nghiệm tế bào học để xác định tổn thương ung thư ở cổ tử cung nói chung không khó. Song việc phân loại chính xác có khó khăn. Vì vậy, hệ Bethesda đã gộp cả loạn sản vừa, nặng và ung thư tại chỗ vào tổn thương nội biểu mô vảy độ cao để hạn chế sự chủ quan và định тип đỡ sai lầm.

Thông thường, người ta cần biết độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp) của phương pháp cũng như những nguyên nhân dẫn đến chẩn đoán sai lầm để xác định giá trị của xét nghiệm. Một số tác giả còn nêu cả giá trị dự báo (P.V) và độ chuẩn xác (A) của xét nghiệm. Chúng được tính theo công thức sau:

$$Se = \frac{(+)\text{thật}}{(+)\text{thật} + (-)\text{giả}} \times 100; Sp = \frac{(-)\text{thật}}{(-)\text{thật} + (+)\text{giả}} \times 100$$

$$P.V = \frac{(+)\text{thật}}{(+)\text{thật} + (+)\text{giả}} \times 100; A = \frac{(+)\text{thật} + (-)\text{thật}}{\text{tổng số}} \times 100$$

Bằng đối chiếu mô bệnh học có thể xác định các số liệu chẩn đoán tế bào học từ loạn sản trở lên nhưng rất khó biết tỷ lệ (-) giả qua test sàng lọc. Mức độ chẩn đoán của chúng tôi đạt loại khá trong y văn vì các độ Se, độ A, P.V đều đạt từ 92 - 98% và Sp từ 80 - 88%.

Người ta đã tính khoảng 70% những trường hợp (-) giả là do lấy bệnh phẩm. Có trường hợp sinh thiết đã lấy hết tổn thương nên cắt chỏp cục bộ sau đó kết quả âm tính dù với cắt mảnh hàng loạt. Nhà tế bào học có thể gặp (-) giả vì đọc chưa kỹ, bỏ sót hoặc chưa nhận thấy tính chất bất thường của tế bào tân sản trên phiến đồ. Họ có thể chẩn đoán (+) giả vì quá nhấn mạnh ý nghĩa của

biến đổi tế bào, thường do sai lầm của cố định các phiến đồ tòi đã tạo nên những hình ảnh giả tạo về thoái hoá tế bào hoặc cường điệu về bắt màu. Có một tỷ lệ dương tính thật sau khi lặp lại xét nghiệm. Kết quả (-) vì tổn thương loạn sản có thể thoái triển tự phát (30 - 70% tùy tác giả). Ở Việt Nam, (+) giả thường do kích thích viêm và sửa chữa biểu mô. Sau điều trị viêm, lặp lại kết quả xét nghiệm, kết quả sẽ (-) nhưng thường chỉ xảy ra trong một số trường hợp loạn sản nhẹ và vừa...

Bởi vậy, cần luôn nhấn mạnh: chẩn đoán tế bào học chỉ có thể chính xác nếu các khâu kỹ thuật làm phiến đồ chuẩn: nếu lâm sàng, nội soi nghi ngờ, chẩn đoán tế bào học (-), phải lặp lại xét nghiệm. Nếu đã điều trị viêm, lặp lại xét nghiệm tế bào học nhiều lần, kết quả loạn sản độ cao vẫn (+), dù sinh thiết (-) vẫn cắt chỏp cục bộ, cắt mảnh hàng loạt để xác chẩn.

# BỆNH CỦA ÂM ĐẠO - ÂM HỘ

## 1. DỊ DẠNG VÀ BIẾN DẠNG

### 1.1. Bất thường của các hành xoang âm đạo và của lá âm đạo

- Không có âm đạo ở phần dưới là hậu quả của sự không phát triển các hành xoang âm đạo của xoang niệu - dục. Nó hay đi đôi với sự không có hoặc teo tử cung, nhưng vòi trứng có thể bình thường. Tỷ lệ gặp khoảng 1/4000 người.

- Teo thấp của âm đạo, sinh ra do không có rãnh của lá âm đạo.

- Sự không thủng màng trinh chỉ được phát hiện khi hành kinh lần đầu tiên. Đôi khi nó thay thế bằng một vách ngăn xơ theo chiều ngang không bị thủng và ở phía cao. Khi phần còn lại của đường sinh dục tiến tới thuần thục, một chất thanh dịch tích tụ ở phía trên chỗ bị tắc và làm cho phần này giãn ra: đó là tích dịch cổ tử cung trong kinh. Máu kinh cũng làm cho âm đạo căng lên (tích máu cổ tử cung), trong buồng tử cung (tích máu tử cung) và trong vòi (tích máu vòi). Nếu sự bất thường không đáng kể này không được sửa chữa, nó có thể biến chứng viêm vùng sinh dục - chậu và tắc vòi đưa đến vô sinh.

### 1.2. Bất thường của sự hợp nhất ống Müller

- Sự tách đôi âm đạo hầu như bao giờ cũng đi theo một tử cung hai buồng do không có sự hợp nhất ống Müller. Trong nhóm này còn có sự ngăn vách tùng phần của âm đạo do một vách dọc đi từ âm hộ và một âm đạo thứ hai cũng thô xơ như vậy.

- Sự tách đôi âm hộ rất hiếm, hầu như bao giờ cũng phối hợp với sự ngăn vách của âm đạo với một tử cung đôi.

- Dưới sự kết hợp giữa các dị dạng âm hộ - âm đạo và các dị dạng niệu - dục khác, bao giờ cũng nên chú ý tới vì chúng có chung nguồn gốc bào thai: tách đôi hay không có thận và các đường tiết niệu trên, hậu môn - âm đạo...

## 2. LOẠN DƯỠNG

### 2.1. Teo do già nua

Liên quan đến tuổi ít hơn là với sự giảm hoạt động dinh dưỡng của các

estrogen, sau mạn kinh, cắt buồng trứng hoặc nguyên nhân nội tiết khác. Nó xảy ra dần dần. Biểu mô Malpighi bị teo, lớp đệm xơ hoá, các dây chun bị thoái hoá, lưới huyết quản bị thoái hoá và các tiểu thuỷ mõ bị mất dần. Song song với các hiện tượng trên, các nang lông - tuyến bã của âm hộ teo đi rồi mất dần. Do đó mà da bị móng cũng như niêm mạc âm hộ - âm đạo trở nên nhẵn bóng, ít hay nhiều bị nứt rạn, mất sắc tố. Toàn thể các bộ phận sinh dục ngoài đều bị giảm khối lượng. .

## 2.2. Khô xơ âm hộ

Tổn thương có tên là khô âm hộ và còn gọi là lichen sclerosus. Nó chỉ là quá trình trên tiến triển mạnh hơn. Đặc biệt biểu mô Malpighi teo dét nhiều làm cho các mào liên nhú mất hẳn. Mô liên kết ở dưới bị thoái hoá kính và có thâm nhập tế bào lympho - tương bào và mô bào.

Sự teo dét gây xơ nặng làm hẹp lỗ âm hộ và âm đạo. Các niêm mạc bị khô đi. Nó thường kèm theo những ổ loét và những rạn nứt cùng với một viêm mạn tính. Ngứa nhiều và đưa đến liken hoá âm hộ.

## 2.3. Loạn đường quá sản

Biểu mô Malpighi quá sản và bị quá sưng trên một lớp đệm xơ hoá với khung dây chun bị huỷ hoại và có thâm nhập viêm mạn tính mạnh. Các tế bào biểu mô này có khi trở nên không điển hình và có những nhân không đều: một số có nhân chia nguyên phân trong lớp đáy và trong lớp Malpighi. Sự loạn đường này còn được gọi là viêm âm hộ mạn tính phì đại. Trên đại thể, ta thấy những bàn dày, không đều, nứt rạn, trắng nhòe, đục giống như bạch sản. Tổn thương lớn dần dần, khu trú và lan ra tất cả vùng âm hộ. Nó dễ dàng phát triển trên một khô xơ âm hộ. Với một số tác giả, ung thư biểu mô Malpighi có thể sinh ra trên tổn thương này với một tỷ lệ tới 50%.

## 2.4. Phù voi âm hộ

Phù voi âm hộ thứ phát sau một tắc đường bạch huyết do nhiều nguyên nhân, chủ yếu là do giun chỉ Wuchereria bancrofti. Các mô lớn và mô nhỏ phì đại rất nhiều. Da dày và cứng giống như da voi.

Về vi thể, biểu bì quá sản lớp gai, và có nhiều nhú trên một lớp trung bì có ứ đọng bạch huyết. Với thời gian kéo dài, trung bì ngạnh hoá, biểu bì teo đi và có thể bị loét.

## 2.5. Các u túi âm hộ - âm đạo

- U túi tuyến Bartholin:

Do tắc ống tiết của tuyến Bartholin sau một quá trình viêm hay bị chấn

thương, các chất nhầy bị ứ đọng lại trong tuyến và gây giãn thành túi. U túi chứa chất nhầy và có phủ một biểu mô vuông - trụ, một lớp hay lá tạng, xung quanh là những tuyến bình thường hay bị teo, hoặc dị sản Malpighi.

U xuất hiện trên bệnh nhân như một khối tròn 3 đến 5cm lồi lên ở phần sau của một trong những mồi lớn.

- U túi có vùi biểu mô:

U túi được phủ bởi một biểu mô Malpighi, và có chứa nhiều mảnh tế bào. Biểu mô có thể bị loét và có thể bị thay thế bởi một hạt viêm nhỏ mạn tính

Tổn thương tròn hay hình trứng đo được 1 đến 3cm đường kính, chủ yếu nằm ở chỗ chẽ đôi và trong các vách bên của âm đạo. U phát triển sau khi có một số mảnh biểu mô Malpighi bị vùi trong lớp đệm, do chấn thương sản khoa.

- U túi do di tích:

Các túi sinh ra từ những mảnh vụn của ống Gentner là những di tích của ống Wolff hay ống trung thận. Vách u túi có viền một biểu mô trụ chế nhầy đôi chỗ bị dị sản Malpighi. Kích thước u có thể từ vài milimet đến vài centimet. U khu trú ở phần trước - bên của âm đạo.

- Bệnh quá sản tuyến âm đạo:

Đó là sự có mặt bất thường của những cấu trúc tuyến trong niêm mạc của phần trên và vòm âm đạo. Chúng giống như tuyến cổ tử cung nội. Người ta cho rằng loạn sản này sinh ra do các mô âm đạo của bào thai bị ảnh hưởng của các estrogen do người mẹ sử dụng trong khi có thai. Nhưng có lẽ đây là một quá trình có tính chất di tích. Trên các tổn thương này có thể thấy một ung thư biểu mô tế bào sáng.

- Viêm âm đạo có bong bóng:

Tổn thương có thể như bệnh u túi hơi ở ruột. Vách âm đạo và cổ tử cung rải rác có nhiều bong bóng nhỏ, trong, ở dưới niêm mạc lồi lên. Các bong bóng này đơn độc hay họp thành nhóm, chúng có thể khó nhìn thấy nhưng cũng có khi to tới 2cm đường kính. Các bong bóng nhỏ chứa đầy CO<sub>2</sub> và có phủ những tế bào dạng nội mạc. Lớp đệm kế cận có thể xảy ra một phản ứng viêm hạt có tế bào khổng lồ dị vật. Bệnh không có triệu chứng gì và không rõ nguyên nhân.

### 3. VIÊM

Viêm âm đạo và âm hộ thường xen lẩn viêm cổ tử cung và niệu đạo, ít đơn độc. Bình thường âm đạo chống nhiễm khuẩn nhờ có pH toan thay đổi từ 4.5 đến 5, độ toan được đảm bảo do sự biến glycogen của biểu mô Malpighi thành acid lactic nhờ tác động liên tục của trực khuẩn Doderlein, và sự sản xuất của glycogen lại phụ thuộc vào sự có mặt của estrogen, do vậy, nếu thiếu estrogen sẽ dẫn đến nhiễm khuẩn, trừ khi nhiễm nấm lại được tạo thuận do thừa glycogen.

### **3.1. Herpes đường sinh dục**

Tổn thương xuất hiện dưới màng nhô nội biểu mô, họp thành chùm nỗi lên trên nền phù và xung huyết. Các màng này bị thoái hoá nhanh chóng và để lại một ổ loét nóng, khô dần và có phủ một vẩy trước khi hàn gắn không để lại dấu vết. Các tổn thương lan rộng nhiều hay ít có thể xảy ra ở các môi lớn và nhỏ, cũng như trên mặt trong của đùi, âm vật, xương mu. Nó gây ngứa và có cảm giác rát bỏng. Tổn thương dễ dàng tái phát, sinh ra do virus herpes. Trên phiến đồ âm đạo, các tế bào thường có nhiều nhân và có thể chứa những thể vùi điển hình ở trong nhân.

### **3.2. Viêm âm hộ - âm đạo do trichomonas**

Đây là một loại viêm gây phù xung huyết và loét vừa gây tổn thương âm hộ - âm đạo và niêm mạc cổ tử cung. Hay gặp chảy máu nội niêm mạc từng đốm. Khí hư nhiều, xám - trắng nhòe và có bọt.

Ký sinh trùng có khả năng gây nên những tái tạo biểu mô Malpighi của cổ tử cung, dễ nhầm với dị sản trầm trọng hoặc ung thư tại chỗ, như vậy các phiến đồ âm đạo rải rác có thể có những tế bào bất thường có hốc và thoái hoá gây nhầm lẫn. Trên phiến đồ tươi có thể phát hiện được ký sinh trùng. Bệnh gây ngứa bỏng rát là do khích thích vùng hạ nang mạnh mẽ, bệnh có thể cấp tính, mạn tính, tái phát và dai dẳng, các đường tiết niệu có thể bị lan tới, đặc biệt niệu đạo tới 70%. Các khí hư không phải do lâu mà do trichomonas hầu như bao giờ cũng do đường sinh dục.

### **3.3. Bệnh nấm Monilia âm hộ - âm đạo**

Bệnh cảnh lâm sàng - giải phẫu bệnh giúp cho ta chẩn đoán: niêm mạc phù, xung huyết và rỉ dịch, có phủ những màng giả xám nhạt, nếu bóc đi sẽ để lại một ổ loét hồng, quanh là một viền đỏ, ngoài ra còn thấy một số nốt phồng mủ. Các màng giả chứa candida albicans. Cổ tử cung bị tổn thương, khí hư sánh hay lỏng, kích thích phần còn lại của niêm mạc và da .

Bệnh Molinia thường là mạn tính hơn là cấp, xảy ra ở bất cứ tuổi nào, nó thường gặp ở người bị đái tháo đường (viêm âm hộ đái tháo đường), ở người có chửa, và ở những người dùng kháng sinh và dùng thuốc chống rụng trứng, bệnh khá phổ biến.

## **4. CÁC U**

### **4.1. U lành**

- U lồi:

Ngoài thể cổ điển là u nhú và u lồi có ngọn gây nên sùi âm hộ - âm đạo,

hạ nang quanh hậu môn do bệnh hoa liễu hay bệnh mào gà, cần phải nhấn mạnh về thể cổ tử cung - âm đạo của u lồi, chỉ có sùi nhẹ. Loại này về hình thái giống như ở cổ tử cung và có thể làm cho ta dễ nhầm với một loạn sản.

- U túi tuyến tích dịch:

Đây là loại u tuyến lành của các tuyến mô hôi hạ nang. Cấu trúc của chúng gồm những túi ống có viền một biểu mô trụ không có tơ trong đó các tế bào có nguyên sinh chất sáng và nhân ưu sắc. Đôi khi trở thành u túi có nhú. Về đại thể u là một hạt tròn đường kính khoảng 1cm, có khi lõm xuống và loét ở bề mặt, u phát triển trên một môi lớn hay ở rãnh liên - môi. U hiếm và không gặp ở nơi khác.

- Polip âm đạo và tế bào kỳ lạ:

U dạng polyp gồm những thành phần tế bào quái gỡ và nhiều nhân, chìm trong những dải tế bào nhỏ và kiềm tính. Về phía bề mặt, các thành phần trên tiếp cận với biểu mô malpighi trông bình thường hoặc bị teo hay loét. U cắm vào phần dưới âm đạo hay ở cổ tử cung - âm đạo chủ yếu gặp ở phụ nữ trẻ sau khi có thai. U tiến triển lành tính, không nên nhầm với ung thư liên kết dạng chùm nho hết sức ác tính, tuy về hình thái làm cho ta lo ngại. Ngoài ra cần phải phân biệt với u cơ vân.

- Các u khác gồm nhiều loại u rất khác nhau trong đó có các loại tương đối hay gặp là u túi tuyến bã, u xơ, u mỡ, u cơ trơn và u có tế bào hạt.

#### 4.2. U ác tính

Các u này hay gặp vì chiếm hàng thứ ba trong các u sinh dục nữ. Chủ yếu là loại ung thư biểu mô Malpighi.

- Ung thư biểu mô:

\* Ung thư biểu mô - nội biểu mô còn gọi là bệnh Bowen ở âm hộ và hồng sản Queyat trong âm đạo, có cấu tạo mô học là loại ung thư tại chỗ bao giờ cũng đặc biệt.

\* Ung thư biểu mô xâm nhập là loại Malpighi biệt hoá keratin hay biệt hoá vừa, hoặc loại không biệt hóa. Về đại thể, ung thư có hình thái phức tạp, từ loại có nốt nát, loét nhỏ hoặc là hột trai kín đáo, cho đến loại sùi hay xuyên sâu. U thường hay ở môi bé, trên âm vật hoặc chẽ môi. Hay có tái phát lan rộng sớm cũng như di căn vào hạch bạch huyết của vùng, nhiều nhất ở bẹn. Lan ra toàn thân muộn và hiếm. Sống thêm 5 năm không quá 35%. Nên nhớ rằng 50% các trường hợp ung thư Malpighi đi sau một loạn dưỡng quá sản trên một niêm mạc mất hết tính dinh dưỡng bình thường. Đó là ung thư biểu mô của phụ nữ cao tuổi.

- Ung thư liên kết:

Ung thư liên kết bào thai ở phần âm hộ - âm đạo trẻ em có hình thái chùm nho. Và trong hầu hết các trường hợp, đó là một ung thư cơ vân bào thai dễ tái phát và lan toàn thân tương đối nhanh.

- Các ung thư khác:

\* Ung thư hắc tố cũng hay gặp. Các đặc điểm vi thể không có gì đặc biệt chỉ trừ tiến triển có phần nhanh. Về đại thể đó là một u sùi lớn, hoại tử. U hắc tố sinh ra trên một mô dã có sẵn hay trên những mô có sắc tố chỉ khu trú chọn lọc trên mô lớn, âm vật, phần âm đạo dưới, rồi mới lan ra vùng hạ nang.

\* Bệnh Paget âm hộ: hiếm hơn là ở vú, đó là một ung thư biểu mô của các tuyến mồ hôi dã lan ra trong biểu mô kế cận. Về đại thể, u lồi nổi gồ, và giống như một viêm trung bì mạn tính ranh giới rõ, màu xám - đỏ nhè.

\* Ung thư biểu mô tế bào đáy của âm hộ: hiếm gặp, nó không khác gì loại ung thư này ở các vùng khác.

# CÁC BỆNH NGUYÊN BÀO NUÔI TRONG CHỮA ĐỂ

## 1. ĐẠI CƯƠNG

### 1.1. Định nghĩa

Các bệnh nguyên bào nuôi là những u hoặc những điều kiện dẫn tới u. Các u này khá độc đáo vì là những dị ghép sinh ra từ chữa để, chúng xâm nhập vào các mô của người mẹ.

### 1.2. Dịch tễ học

Các bệnh nguyên bào nuôi trong chữa để cho chúng ta những vấn đề rất đặc biệt, nếu không phải là độc nhất trong sinh học và trong thực hành lâm sàng. Bản thân nguyên bào nuôi là mô đầu tiên được biệt hoá trong bào thai còn non và trở thành ngoại - bào thai khi phát triển thành rau thai. Nó hình thành vách ngăn phía bào thai nằm giữa mô và máu của người mẹ. Các bệnh này do liên quan rất chặt chẽ với chữa để, nên gây nhiều ảnh hưởng đến phụ nữ trong tuổi sinh đẻ, đây là giai đoạn mà vai trò xã hội của họ đạt đến đỉnh cao nhất. Các bệnh nguyên bào nuôi trong chữa để xảy ra nhiều nhất ở vùng Đông Nam Á. Tại một số nước Philippin, Singapo, Indônêxia, Hồng Kông, các chữa trứng có tỷ lệ 0,25% đến 0,85% người có chữa. Tại Việt Nam, tỷ lệ đó cũng tương tự. Trái lại với các nước phương Tây, tỷ lệ thấp từ 0,5‰ (Châu Âu) đến 1‰ (Bắc Mỹ), 15% các trường hợp chữa trứng có biến chứng thành chữa trứng xâm nhập và từ 2 đến 3% trở thành ung thư nguyên bào nuôi .

Hàng năm trên thế giới, cứ khoảng 126 triệu người sinh đẻ thì có tới 126.000 chữa trứng (1‰). Trong đó 10% cần được tiến hành hoá trị liệu cho ung thư nguyên bào nuôi và chữa trứng xâm nhập. Nếu ta tính cả những chữa và sẩy thai thì số lượng bệnh có thể tới 400.000 hàng năm.

### 1.3. Nhắc lại bào thai học

Để hiểu rõ hơn nguồn gốc của u, chúng ta cần nhắc lại bào thai học về sự biệt hoá của tế bào nuôi, gồm các giai đoạn sau :

- Giai đoạn màng đệm không có lông (từ ngày thứ 6 tới ngày thứ 13)
- Giai đoạn màng đệm bì (từ ngày thứ 13 tới ngày thứ 15)
- Giai đoạn màng đệm có lông (từ ngày thứ 15 đến ngày thứ 21)

#### Giai đoạn 1:

Tế bào nuôi hợp thành một khối đặc gọi là bảng tế bào nuôi gồm hai lớp tế bào rõ rệt: lớp sâu có những đơn bào nuôi (tế bào Langhans) là những tế bào sáng, nhân to, lớp nông là những hợp bào nuôi có nhiều nhân. Khi phát triển lên, trong khối tế bào nuôi có những vùng mỏng và giãn ra hợp thành những hố thông nhau, sau trở thành những hố huyết do máu của các mao quản của tử cung đổ vào.

#### Giai đoạn bè:

Nhiều bè hợp bào nuôi xuyên qua những hố huyết nối liền lớp trong và lớp ngoài của khối tế bào nuôi, những hình lông nguyên thủy bước đầu xuất hiện.

#### Giai đoạn màng đệm có lông:

Nguyên bào trung diệp của lá đệm ngoài bào thai chui vào các hình lông nguyên thủy và trong đó hình thành những huyết quản nối liền với huyết quản của bào thai. Từ đây, các tế bào nuôi phát triển dựa trên những trực trung diệp.

Đối chiếu bào thai học với sự phát triển của u tế bào nuôi, ta thấy rõ ung thư biểu mô - màng đệm tương ứng với giai đoạn bảng tế bào không có hình lông là hình thái ít biệt hoá nhất của u, còn chưa trứng xâm nhập tương ứng với giai đoạn màng đệm có lông là hình thái biệt hoá cao nhất của u.

### 1.4. Đặc điểm hiển vi học

Lá nuôi được xếp loại theo vị trí giải phẫu và hình thái học của các thành phần quần thể tế bào. Vào đầu thế kỷ, người ta đã chấp nhận có hai loại nguyên bào nuôi: đơn bào nuôi và hợp bào nuôi, nhưng gần đây trên cơ sở nghiên cứu kính hiển vi quang học, mô hoá học, kính hiển vi điện tử và miễn dịch tế bào học, người ta đã phát hiện thêm sự hiện diện của một hình thái nguyên bào nuôi trung gian với các đặc điểm về hình thái và hoá sinh riêng biệt. Loại tế bào thứ ba này có cấu trúc trung gian giữa đơn bào nuôi và hợp bào nuôi và được gọi là: nguyên bào nuôi trung gian

Đơn bào nuôi là một loại tế bào nguồn nhỏ, với tỷ lệ cao nhân / nguyên sinh chất, có một nhân, nguyên sinh chất sáng và đôi khi có hạt, với viền tế bào rất rõ. Đơn bào nuôi luôn có khả năng hoạt động sinh sản do vai trò tế bào mầm nhưng không có hoạt động chức phận đó là tổng hợp nội tiết tố. Hợp bào nuôi có nhiều nhân, với nguyên sinh chất dồi dào hoặc ưa toan. Trong hai tuần đầu sau khi có thai, nhiều hốc hoặc một số hợp thành hố, phát triển trong nguyên sinh chất của các hợp bào nuôi. Các tế bào này phủ trên các hình lông rau và thường có diềm bàn chải. Không thấy hoạt động nhân chia. Nguyên bào nuôi trung gian to hơn và có tính chất đa giác hơn là đơn bào nuôi, với một nhân có màu đậm hơn. Các nguyên bào nuôi trung gian được biệt hoá từ các

đơn bào nuôi có nguyên sinh chất hắc hoá. Khi chúng thâm nhập vào lớp tế bào rụng và lớp cơ tử cung, chúng ít có hắc hơn và nguyên sinh chất trở nên lưỡng tính. Nguyên bào nuôi trung gian điển hình là loại đơn nhân, nhưng một số hợp nhất lại để hình thành 2 hay 3 nhân và có thể đa nhân và trở thành các hợp bào khổng lồ. Màng của tế bào thông thường không còn rõ nét nữa. So với các hợp bào nuôi, nguyên bào nuôi trung gian có nhân to hơn, phần lớn là đơn nhân và nguyên sinh chất ít ưa toan hơn.

### 1.5. Đặc điểm miễn dịch mô hoá học

Người ta đã sử dụng hàng loạt những kháng thể để khu trú một cách đặc hiệu các quần thể khác nhau của nguyên bào nuôi trên các lát cắt mô.

Đơn bào nuôi không phản ứng với các kháng thể chống  $\alpha$  và  $\beta$ -HCG, HPL, kháng nguyên màng biểu mô, và phc phataze kiềm của rau thai (PLAP). Nhưng cũng giống hai loại nguyên bào nuôi khác, nó cũng có keratin phản ứng miễn dịch. Trái lại hợp bào nuôi là loại tế bào biệt hoá tận cùng có trách nhiệm tổng hợp một loạt những nội tiết tố và steroid phong phú. Trong những loại này, HCG (human chorionic gonadotrophin) và HPL (human pacental lactogen) được nghiên cứu rộng rãi về miễn dịch mô hoá học. Sự phân bố của hai loại nội tiết tố này thay đổi rất rõ ràng qua thời kỳ có thai.  $\beta$  - HCG được phát hiện trong tất cả các hợp bào nuôi ít nhất từ 9 đến 10 ngày có thai, cho đến khoảng 8 đến 10 tuần, sau đó nó giảm đi ở 4 tuần cuối và chỉ còn có mặt từng ổ thôi. So với HCG, HPL được phân bố từng ổ ở các hợp bào nuôi vào 9 đến 10 ngày nhưng tăng dần lên sau đó. Muộn hơn ở 3 tháng thứ hai cho đến khi đẻ, HPL có mặt ở tất cả các hợp bào nuôi. Sự khác biệt trong việc tổng hợp  $\beta$  HCG và HPL do các hợp bào nuôi phản ứng độ chín muồi của nguyên bào nuôi.

Ngoài  $\beta$  - HCG và HPL ra, hợp bào nuôi còn phản ứng từng ổ với kháng nguyên màng biểu mô vào 3 tháng cuối cùng của sự thai nghén. Sự phân bố của PLAP thành từng ổ trong 3 tháng đầu, trở nên khuếch tán trong kỳ hai và 3 tháng cuối.  $\alpha$  - HCG có mặt khuếch tán vào 3 tháng đầu, giảm dần đến vừa phải trong kỳ hai và kỳ ba, lượng  $\alpha$ -HCG cao hơn  $\beta$ -HCG vào 3 tháng cuối.

Tuy các nguyên bào nuôi trung gian trong lá nuôi có lông chứa HPL, sự phân bố của loại này khuếch tán hơn ở các vị trí ngoài lông rau. Cũng như trong lá nuôi có lông, quá trình hoà nhập các nguyên bào nuôi trung gian đưa đến sự hình thành hợp bào nuôi và kèm theo đó có sự tổng hợp HPL và sự giảm dần HCG trong tất cả các tế bào có hoạt tính nội tiết tố. Một số các hợp bào nuôi đều chứa cả HCG và HPL. Trong các vị trí ngoài lông rau, nguyên bào nuôi trung gian đều dương tính với kháng nguyên cytokeratin và màng biểu mô nhưng chỉ phân bố từng ổ với PLAP và HCG.

Sự khu trú về miễn dịch mô học của các protein nguyên bào nuôi khác nhau như HCG và HPL và cytokeratin có thể giúp chúng ta chẩn đoán phân

bietet các tổn thương nguyên bào nuôi và phát hiện nguyên bào nuôi trong các mẫu bệnh phẩm do nạo nội mạc tử cung. Ví dụ, trong các mẫu nạo buồng tử cung mà không có các lông đệm rau hay mô bào thai từ một bệnh nhân nghi ngờ là có chứa ngoài dạ con thì khi nhận dạng được nguyên bào nuôi sẽ khẳng định sự hiện diện của bào thai ở ngoài tử cung. Trong các trường hợp này sự nhận dạng nguyên bào nuôi trung gian bằng miến dịch mô học được thuận lợi do phát hiện sự khu trú HPL và cytokeratin ; nguyên bào nuôi trung gian có phản ứng dương tính với cả HPL và cytokeratin, còn tế bào rụng thì không có phản ứng.

### 1.6. Đặc điểm siêu cấu trúc

Đơn bào nuôi có một nhân tròn hay bầu dục, với viền trơn và hạch nhân nổi bật. Nguyên sinh chất trong suốt, chứa nhiều ribosom tự do và có những tụ hợp tiểu phần glycogen, thêm nữa có các mitochondrie, những đoạn rải rác lưới nội nguyên sinh có hạt và phức hợp Golgi. Các bào quan khác thưa thớt. Có ít lysosom nhỏ đặc đối với điện tử nhưng không có các sợi nguyên sinh chất. Các tế bào được gắn với nhau bằng các desmosom cách xa nhau.

Trái lại, khác biệt với sự đơn giản của đơn bào nuôi, hợp bào nuôi có nguyên sinh chất và màng tế bào có cấu trúc phức tạp. Nhân của nó có bờ viền không đều và chất màu tụ lại một cách thô. Nguyên sinh chất đặc với điện tử vì có nhiều các tiểu quan. Lưới nội nguyên sinh có hạt rất phong phú, thường là giãn rộng, hình thành những hốc nhỏ trong nguyên sinh chất. Thêm nữa có nhiều ribosom tự do, nhiều giọt lipid nổi bật, nhiều nang, và nhiều lysosom. Nhiều bó sợi dày rải rác khắp nguyên sinh chất và bề mặt được phủ bởi những lông nhỏ dài. Hợp bào nuôi thường được nối bởi các desmosom.

Nguyên bào nuôi trung gian có những nét chung cho cả đơn bào nuôi cũng như hợp bào nuôi, chứng minh cho bản chất chuyển tiếp của chúng. Nguyên bào nuôi trung gian thường có một nhân nhưng đôi lúc có nhiều nhân. Nguyên sinh chất phức tạp hơn và đặc hơn của đơn bào nuôi, nhưng lại không phát triển bằng hợp bào nuôi. Nó chứa nhiều bào quan, bao gồm số lượng vừa phải mitochondrie, lưới nội nguyên sinh có hạt phân tán, và các ribosom tự do. Một số tế bào có những nang lưới nội nguyên sinh trơn, phức hợp Golgi, và tụ hợp glycogen. Một số nét đặc biệt là có những bó lớn sợi trung gian quanh nhân, không tìm thấy ở đơn bào nuôi và hợp bào nuôi. Bề mặt tự do của các nguyên bào nuôi trung gian được phủ bởi nhiều vi mao, mảnh hơn loại của hợp bào nuôi. Khi các nguyên bào nuôi trung gian áp sát vào nhau, chúng được nối bằng các desmosom hình thành rõ rệt. Theo cách phân độ ác tính thì thường thấy hình thái của u càng ít biệt hoá thì u càng ác tính, phát triển nhanh và phá huỷ mạnh. Chính vì vậy, mà ung thư biểu mô - màng đệm có độ ác tính cao, còn chưa trúng xâm nhập phá hủy tại chỗ là chủ yếu, ít di căn xa.

Từ những nhận định trên, ta có thể xây dựng một số tiêu chuẩn ác tính về hình thái của các u tế bào nuôi dựa trên:

- Sự mất cân đối giữa số lượng hợp bào - đơn bào nuôi, đơn bào nuôi non càng nhiều thì độ ác tính càng cao.

- Sự tiêu hủy tự nhiên của các trục liên kết của các nang, có thể do các enzym của tế bào nuôi ác tính được hoạt hóa mạnh, là điểm báo hiệu cho sự ác tính.

- Sự xuất hiện nhiều khối tế bào nuôi độc lập, cấu trúc hỗn loạn.

- Sự mất phản ứng của cơ thể mẹ biểu hiện là không có sản bào, ít tế bào lympho và tương bào.

- Sự xâm nhập các huyết quản tử cung do các tế bào nuôi ác tính

Ung thư biểu mô - màng đệm là loại hay di căn nhiều phủ tạng và di căn xa

Hay gặp di căn theo tần số thứ tự là: phổi, âm đạo, não, gan, thận, ngoài ra mọi phủ tạng đều có thể bị, nhưng hiếm gặp hơn.

Di căn lên phổi có những hình ảnh bóng rất điển hình trong chụp X quang phổi. Chúng ta nên chú ý khi có di căn phổi, điều đáng lo ngại nhất là tới 50% di căn phổi có thể bị di căn lên não, một biến chứng nguy hiểm gây tử vong cao.

### 1.7. Đặc tính sinh học

Các tế bào của bệnh nguyên bào nuôi chế tiết nhiều loại hormon giống như những tế bào của rau thai bình thường: gonadotrophin chorionic (HCG: human chorionic gonadotrophin), hormon sinh sữa của rau thai (HPL: human placenta lactogen), progesteron, estrogen, hormon hướng giáp, hormon hướng vỏ thượng thận.

Chỉ có đo lượng HCG và hai đơn vị dưới của nó là alpha và beta trong huyết thanh của bệnh nhân là có giá trị thực tế, đặc biệt với kỹ thuật phóng xạ - miễn dịch.

Tỷ giá HCG trong huyết thanh cao hơn trong bệnh nguyên bào nuôi so với có chửa đẻ bình thường. Sự tăng tỷ giá này còn tùy thuộc vào tính chất tổn thương từ chửa trứng đến chửa trứng xâm nhập và ung thư nguyên bào nuôi. Nó sẽ trở lại bình thường sau sự thoái triển hay cắt bỏ mô nuôi dù là bình thường hay bệnh lý. Nó lại cao lên nếu mô nuôi tái phát triển hay có di căn. Việc theo dõi HCG rất quan trọng để chẩn đoán và kiểm tra bệnh nguyên bào nuôi.

## 2. PHÂN LOẠI CÁC BỆNH NGUYÊN BÀO NUÔI TRONG CHỮA ĐẺ

Về thuật ngữ của các bệnh nguyên bào trong chữa đẻ đã có nhiều sự nhầm lẫn. Vì vậy, Tổ chức Y tế thế giới đã tìm cách phân loại để định rõ từng thể bệnh chính xác hơn. Các chuyên gia đã đề nghị cách phân loại mô bệnh học như sau:

## **2.1. Chửa trứng**

- Chửa trứng toàn phần
- Chửa trứng bán phần

## **2.2. Chửa trứng xâm nhập**

### **2.3. Ung thư nguyên bào nuôi (chriocarcinoma)**

#### **2.4. U nguyên bào nuôi tại vùng cắm của rau thai**

Cần phân biệt bệnh nguyên bào nuôi trong chửa đẻ với một số trạng thái bệnh lý khác như:

- Phản ứng của vách tử cung (viêm nội mạc tử cung hợp bào)
- Thoái hoá ứ nước của lông rau.

## **3. HÌNH THÁI HỌC CỦA BỆNH NGUYÊN BÀO NUÔI**

### **3.1. Chửa trứng không xâm nhập**

\* Định nghĩa:

Chửa trứng không xâm nhập là u lành của biểu mô nuôi có những đặc điểm:

- Quá sản của tế bào nuôi.
- Thoái hoá nước trực liên kết của nang trứng.
- Trục liên kết không còn huyết quản.

\* Đại thể:

Tử cung to hơn tử cung thai bình thường cùng tháng. Bệnh nhân ra huyết vào khoảng tháng thứ 3, tháng thứ 4, tính từ ngày tắt kinh. Kích thước tử cung thay đổi từ 12cm x 16cm x 10cm đến 21cm x 16cm x 10cm.

Mặt thanh mạc tử cung nhẵn bóng, xung huyết, vùng đáy phồng to, ấn thấy bùng nhùng như chứa đầy nước. Buồng trứng có thể bình thường hoặc hơi to, mặt cắt rải rác có vài nang hoàng tuyến màu vàng nhạt, nhỏ.

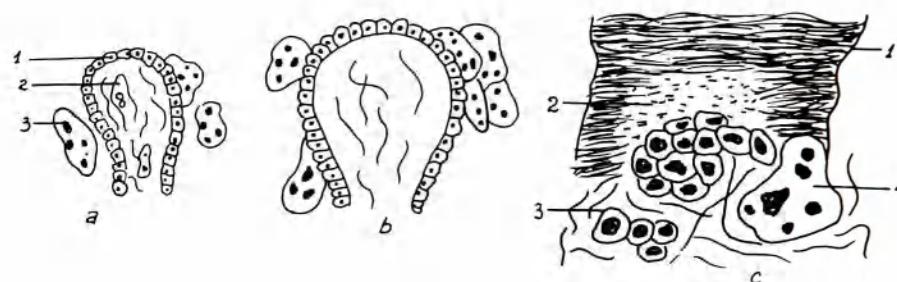
Mở tử cung, khối u có màng bọc màu đỏ thẫm, dễ mủn nát và dễ tách rời khỏi niêm mạc tử cung. Rạch màng bọc, các nang nước tràn đầy buồng tử cung, trông giống như trứng ếch, thoát ra ngoài từng đám lớn. Nước trong nang trong suốt hoặc đục nhòe nhòe như sữa loãng, hoặc màu đỏ thẫm do chảy máu. Các nang trứng to nhỏ không đều nhau từ 0,5cm đến 1cm đường kính, dính vào nhau như chùm nho bởi những cuống nhỏ như sợi chỉ, có chỗ hợp thành búi khó gỡ. Trung tâm của khối u có thể gấp những ổ hoại tử mủn nát vàng nhạt hoặc chảy máu.

Khối u có một vùng cẩm, thường ở đáy tử cung, bóc tách tương đối dính: ở chỗ bóc tách, niêm mạc sần sùi, nhám nhở, nhưng không có sự ăn lấn của khối u vào đến lớp cơ.

Cần cắt tất cả các loại nang trứng khác nhau và vùng cẩm của khối u để xem vi thể.

\* Vị thể: hình ảnh chữa trứng lành tính có nhiều điểm giống rau thai bình thường trong tháng thứ nhất và tháng thứ hai.

Tế bào nuôi quá sản vừa phải, hầu hết bao giờ cũng nằm quanh trực liên kết, có sự biệt hoá rõ ràng, cân đối, từ đơn bào nuôi thành hợp bào nuôi. Các tế bào tương đối đều nhau, glycogen, glycoprotein, acid nucleic, phân bố đều trong nguyên sinh chất.



Hình 38: U nguyên bào nuôi

a) Lông rau bình thường:

1. Đơn bào nuôi; 2. Huyết quản; 3. Hợp bào nuôi

b) Chửa trứng

c) Ung thư biểu mô màng đậm:

1. Cơ tử cung; 2. Ổ hoại tử chảy máu; 3. Đơn bào nuôi; 4. Hợp bào nuôi.

Trục liên kết của các hình lông rõ ràng, không có huyết quản, màng dày, tế bào trung diệp hoặc tế bào xơ nhiều gây nên sự xơ hoá của trục liên kết.

Nhiều vùng, tế bào nuôi chỉ còn vài hàng teo đét quanh một trục phù nề có nhiều hốc. Hay gấp nhiều hợp bào nhân đồng hoặc hợp bào nhỏ, hình vẹt, nhân nhiều và đều nhau. Nhiều đám hoại tử rải rác trong đó tất cả các thành phần của u chỉ còn hình dáng lờ mờ. Về phía tử cung mẹ, các tế bào rụng họp thành những đám liên tục, dày đặc, có những ổ hoại tử, chảy máu rải rác.

### 3.2. Chửa trứng xâm nhập

\* Định nghĩa:

Chửa trứng xâm nhập là loại u ác tính của biểu mô nuôi, có những đặc điểm:

- Quá sản mạnh mẽ của nhiều tế bào nuôi ác tính
- Sự tồn tại của nhiều nang trứng
- Sự xâm nhập phá hủy khu trú ở tử cung là chủ yếu.

\* **Đại thể:**

Tử cung thường không to lấm. Bệnh nhân ra huyết vào khoảng tháng thứ 4. Kích thước tử cung thay đổi từ 8cm x 6cm x 2cm đến 14cm x 10cm x 6cm.

Mặt tử cung trắng hồng, trong nhiều trường hợp tử cung không đổi dạng, nhưng khi khối u xâm nhập sâu và phát triển to, có thể thấy tử cung gồ lên về phía cổ u, nắn mềm hơn chỗ bình thường. Tử cung có khi bị phá vỡ, nhiều nang trứng cùng với mô bị hoại tử chui vào phúc mạc gây chảy máu.

Mặt cắt tử cung cho thấy khối u xâm nhập sâu vào trong lớp cơ, đục khoét vách tử cung làm thành những hốc nham nhở, chứa đựng nhiều mô mủn nát, chảy máu, trong đó còn tìm thấy những nang trứng nguyên vẹn. Loại chửa trứng có di căn là loại phá hoại, xuyên sâu nhất gây chảy máu và reo rắc tế bào ung thư vào ổ bụng.

\* **Vi thể:**

Cấu tạo của chửa trứng có xâm nhập là rất phức tạp. Những nang lành tính xen kẽ với những nang ác tính.

Đặc điểm cơ bản của các nang ác tính là có sự quá sản tế bào nuôi rất hỗn loạn, đồng thời các trực liên kết khác nhau về độ biệt hoá cũng như trạng thái thoái hoá.

Nhiều đơn bào nuôi rất to, quái gở, họp thành những khối lớn quanh trực liên kết có nhiều hình thái chuyển tiếp đến hợp bào nuôi. Hay gặp những hợp bào hình dài nhỏ, ít nhân, xen kẽ với những hợp bào có nhiều nhân quái gở sắp xếp lộn xộn.

Tế bào rụng bị hoại tử từng ổ rộng lớn hoặc bị chảy máu. Lớp cơ tử cung bị thoái hoá hoại tử và bị xâm nhập bởi nhiều đơn bào nuôi quái gở, nguyên sinh chất lớn và nhân có nhiều múi, nhiều chất màu rất sẫm.

Đặc biệt trong loại ung thư không di căn, hiện tượng hoại tử đông của cơ tử cung và của các huyết quản hay gặp, còn trái lại trong loại ung thư có di căn hay tìm thấy hình ảnh chảy máu, hoại tử lỏng, nhiều đám tế bào ung thư đơn độc, hay cả những nang trứng trong các huyết quản. Phản ứng lympho bào hay gặp quanh các tế bào ung thư đã bị thoái hoá, hoặc trong mô kẽ của tử cung, quanh một số huyết quản.

### **3.3. Ung thư biểu mô - màng đệm(ung thư nguyên bào nuôi)**

\* **Định nghĩa:**

Ung thư biểu mô màng đệm là u ác tính của biểu mô nuôi, có những đặc điểm:

- Quá sản và loạn sản hoàn toàn của tế bào nuôi.
- Không còn hình nang trứng
- U thường hay di căn nhiều phủ tạng và di căn xa.

\* **Đại thể:**

Tử cung to từ 8cm x 5cm x 3cm đến 10cm x 8cm x 6cm.

Mặt ngoài tử cung nhẵn bóng, xung huyết, không đổi dạng, nhưng một số trường hợp trên thanh mạc có thấy những khối tròn gồ ghề màu tím thẫm, có điểm những đốm vàng nhạt hoặc tử cung bị vỡ bung, thường về phía đáy chứa đầy máu đỏ tím cùng với mô hoại tử mủn nát.

Buồng trứng to hơn bình thường, có khi gấp những u nang đường kính tới 10 cm chứa nước trong hoặc nước máu, cạnh những tuyến vàng to.

Mặt cắt tử cung hay gặp những nhân ung thư ở bề mặt hoặc sâu trong lớp cơ tử cung. Nhân tròn thường thành ổ không liên tục, màu đỏ thẫm, trông như miếng rau thai, có những đốm vàng hoại tử. Không còn thấy các nang trứng.

\* **Vi thể:**

Hoại tử lỏng, chảy máu dữ dội, tan hồng cầu là những hình ảnh cơ bản nhất của ung thư biểu mô - màng đậm. Không còn tìm thấy hình lông.

Đơn bào nuôi ung thư hợp thành đám có đủ mọi biến đổi ác tính. Tế bàoтолстые, rất quái gở, hạch nhân to, chất màu thô tụ thành những cục lớn làm cho nhân sáng. Nhân bờ gồ ghề hoặc có nhiều múi nằm trong một nguyên sinh chất cũng to, trong đó acid nucleic, glycogen, glycoprotein phân bố không đều. Một số đơn bào nuôi cũng có thể chuyển thành hợp bào, nhưng những hợp bào này cũng quái gở, ít nhân, bố trí loạn xạ. Mô ung thư không còn cấu trúc rõ rệt, khi thành đám lớn, nhỏ, cách xa nhau, khi thì rời rạc có những tế bào hoạt tính cao hoặc có những tế bào thoái hoá hoại tử.

Những vùng cơ tử cung bị tế bào ung thư xâm lấn, chảy máu dữ dội, mô bị tiêu tan. Tế bào rụng thường không gấp. Phản ứng lympho bào rất yếu ớt. Bạch cầu đa nhân nhiều trong các ổ hoại tử hoàn toàn, không có nhiều tơ huyết.

## **4. TIẾN TRIỂN BỆNH NGUYÊN BÀO NUÔI TRONG CHỮA ĐỀ**

### **4.1. Chữa trứng**

- Chết do chảy máu tử cung
- Thủng tử cung (hiếm)
- Nghẽn mạch do nguyên bào nuôi
- Tiến triển thành chữa trứng xâm nhập hoặc ung thư nguyên bào nuôi (10%).

### **4.2. Chữa trứng xâm nhập**

- Chảy máu.
- Thủng tử cung (hay gấp).

- Di căn gần (âm đạo), di căn xa (phổi) và các phủ tạng khác (ít).
- Biến thành ung thư nguyên bào nuôi (hiếm).
- Thoái triển tự nhiên (hiếm).

#### **4.3. Ung thư nguyên bào nuôi**

- Chảy máu (nhiều)
- Thủng tử cung
- Di căn nhiều vùng : phổi (thành hình thả bóng) hay gấp; di căn tới não và toàn thân.

### **5. CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH NGUYÊN BÀO NUÔI TRONG CHỮA ĐỀ**

Nồng độ HCG trong các dịch của cơ thể là một yếu tố có ý nghĩa tiên lượng cơ bản. Vì HCG phản ánh tổng thể những nguyên bào nuôi sống trong cơ thể. Nói chung những giá trị cao của HCG thường liên quan đến số lượng khối u lớn và nhiều. Một số tác giả cho rằng ngưỡng 100.000 UI được coi là ranh giới giữa bệnh nhân có nguy cơ cao và thấp. Tỷ giá HCG cho phép tiến hành một điều trị tích cực sau chữa trứng nếu tỷ giá HCG cao liên tục trong quá 4 tuần lặp sau khi đã nạo hết nguyên bào nuôi (tỷ giá trong huyết thanh cao hơn 20.000U.I/lit).

Có sự giảm một cách từ từ tỷ giá HCG trong bất cứ giai đoạn nào sau khi loại bỏ nguyên bào nuôi (tối thiểu phải làm xét nghiệm 3 lần trong 1 tháng). Người ta thấy ung thư nguyên bào nuôi hay di căn tới phổi; đường kính ổ di căn thường lớn hơn 2 cm và hay gấp từ trên 3 nhân di căn trở lên.

Kiểm tra bệnh sau khi điều trị.

Xác định tỷ giá HCG trong huyết thanh và trong nước tiểu; phải tuân thủ các nguyên tắc sau:

- Cứ 2 tuần lặp lại làm xét nghiệm này một lần và đều đặn trong vòng 6 tháng sau khi đã điều trị.
  - Làm lại các xét nghiệm này hàng tháng cho tới 2 năm sau khi điều trị.
  - Cứ 3 tháng làm lại xét nghiệm một lần và đều đặn trong vòng 4 năm sau điều trị.
  - Cứ 6 tháng lại làm một lần xét nghiệm này trong vòng sáu năm.

Việc chữa đẻ chỉ được phép xuất hiện sau 2 năm đối với một chữa trứng. Nhưng nếu trị giá HCG trở lại bình thường trong vòng 6 tháng thì cho phép thụ thai.

Người ta chưa thấy sự bất thường ở trẻ em ra đời sau khi dùng hoá trị liệu nhưng vấn đề này còn đang tiếp tục nghiên cứu.

# BỆNH CỦA BỘ TIẾT NIỆU

## BỆNH THẬN

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Thận là một cơ quan phức tạp, về mặt cấu trúc cũng như chức năng. Thận có liên quan mật thiết với các cơ quan tuần hoàn (tim mạch) và có tác động qua lại lẫn nhau.

Chức năng của thận không những là một tuyến ngoại tiết chế ra nước tiểu, chức năng nội tiết có nhiều, đảm bảo cân bằng kiềm - toan của nước trong cơ thể, giữ cho đậm độ điện giải máu được ổn định, huyết áp không thay đổi.

Người ta chia bệnh thận thành các bệnh cầu thận, bệnh ống thận, bệnh kẽ thận và các u thận.

### 2. CÁC BỆNH CẦU THẬN

Bệnh cầu thận là bệnh thận có tổn thương khởi đầu ở cầu thận. Các tổn thương ống và kẽ thận có thể xảy ra nhưng chỉ là thứ phát. Một số bệnh cầu thận biểu hiện là một viêm cầu thận, một số bệnh cầu thận tổn thương viêm không rõ nên người ta vẫn dùng từ bệnh cầu thận để chỉ những biến đổi bệnh lý của cầu thận. Bệnh cầu thận có thể xảy ra ở toàn bộ cầu thận (global) hay tổn thương chỉ xảy ra ở một phần của cầu thận và được gọi là tổn thương cục bộ hay đoạn (segmental). Tuỳ theo số lượng cầu thận bị tổn thương, người ta lại chia ra tổn thương lan toả (diffuse) nghĩa là gần như tất cả các cầu thận đều bị tổn thương hoặc tổn thương ổ (focal) nghĩa là chỉ có một số cầu thận bị tổn thương. Tuy nhiên tổn thương ổ thường kết hợp với tổn thương cục bộ. Người ta chia ra 2 nhóm bệnh cầu thận dựa theo biểu hiện lâm sàng: bệnh cầu thận có hội chứng viêm cầu thận cấp và bệnh cầu thận có hội chứng thận hư. Bệnh có thể tiên phát hoặc nằm trong bệnh cảnh của một bệnh hệ thống.

Ở trẻ em, viêm cầu thận thường khởi. Ở người lớn khó khởi hơn, và có thể là một bệnh thứ phát, cũng có thể là một bệnh toàn phát.

Trước đây, người ta phân loại bệnh cầu thận thành 3 loại dựa trên tiến triển của bệnh trên lâm sàng:

- Viêm cầu thận cấp: vài ngày
- Viêm cầu thận bán cấp: vài tháng
- Viêm cầu thận mạn: vài năm

Ba loại viêm nói trên chỉ cho một khái niệm về mặt thời gian tiến triển của bệnh. Ngày nay, do tiến bộ về mặt kỹ thuật sinh thiết thận, kỹ thuật nhuộm màng đáy cầu thận bằng phương pháp tẩm bạc - methenamin trên hiển vi quang học, kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang, hóa mô miễn dịch và hiển vi điện tử, người ta dựa trên cơ sở hình thái học để chẩn đoán và phân loại bệnh cầu thận.

Để hiểu rõ các hình thái bệnh cầu thận, cần hiểu rõ các tổn thương cơ bản của cầu thận, qua đó hiểu được các hình thái chính của bệnh cầu thận.

## **2.1. Những tổn thương cơ bản của cầu thận**

Ở cầu thận cũng như những nơi khác, viêm kết hợp những phản ứng huyết quản huyết và tế bào, khi thì hồi phục hoàn toàn, khi thì dẫn đến một tổn thương không hồi phục và dẫn đến xơ hoá cầu thận.

Các tổn thương cơ bản của cầu thận là:

### **2.1.1. Xung huyết**

Xung huyết gây giãn và tắc các mao mạch cầu thận do hồng cầu, các bó mạch to lên xoá gần như hoàn toàn các khoang niệu. Sự giãn mạch này có thể có những hậu quả khác nhau. Nó tạo điều kiện dễ dàng cho sự hình thành các huyết khối, thường kèm theo hoại tử mờ mao mạch hay thoát hồng cầu vào các khoang niệu.

### **2.1.2. Hình thành chất lắng đọng**

Chất lắng đọng có thể nằm ở thành mao mạch hay gian mạch.

Theo bản chất của chất lắng đọng, người ta phân biệt chất lắng đọng miễn dịch và không miễn dịch.

- Lắng đọng không miễn dịch như chất kính

- Lắng đọng miễn dịch như các Ig, C3 và kháng thể chống màng đáy. Hình ảnh của nó trên huỳnh quang miễn dịch cũng khác nhau, khi thì dưới dạng hạt (các globulin miễn dịch và các thành phần của bô thể), khi thì dưới dạng vạch (kháng thể chống màng đáy).

Theo vị trí của chất lỏng đọng, người ta chia ra các lồng đọng gian mạch hay lồng đọng màng đáy. Những lồng đọng của màng đáy lại được phân biệt thành:

- Lồng đọng ngoài màng đáy (dưới biểu mô)
- Lồng đọng giữa màng đáy
- Lồng đọng trong màng đáy (dưới nội mô)

Những lồng đọng ở màng đáy này làm cho màng đáy dày lên.

#### 2.1.3. Tăng sinh tế bào

Tăng sinh tế bào được chia ra hai loại:

- Tăng sinh ngoại mao mạch (tăng sinh biểu mô). Tăng sinh tế bào biểu mô thường tạo thành các liềm tế bào sinh ra từ biểu mô lá thành, nó bị kích thích do xuất tiết tơ huyết. Những tế bào biểu mô phản ứng khi có những thay đổi khác nhau: sưng to, tăng sinh các bào quan trong bào tương, cô đặc bào tương và xuất hiện các vi nhung mao thò vào khoang niệu. Liềm tế bào sẽ biến thành liềm xơ. Liềm tế bào thường lấp kín các khoang niệu.

- Tăng sinh nội mao mạch: tăng sinh tế bào nội mô và gian mạch, trong đó chủ yếu là tế bào gian mạch, khi thì cả hai thành phần. Bình thường các khoang gian mạch chỉ có từ 1 đến 2 tế bào. Khi có trên 3 tế bào trong một khoang gian mạch thì được coi là có tăng sinh tế bào gian mạch. Những tế bào nội mao mạch (nội mô hay gian mạch) thường phản ứng bằng xung phồng, chủ yếu là do phì đại của nhân và tăng các bào quan. Bào tương của các tế bào gian mạch có thể rời vị trí bình thường của nó, trượt ra ngoại vi các quai mao mạch dưới các tế bào nội mô, gây hình ảnh đường viền đôi của thành mao mạch. Hiện tượng này được gọi là hiện tượng xen kẽ gian mạch. Tăng sinh gian mạch còn kèm theo hiện tượng tăng sinh chất mầm gian mạch. Tăng sinh chất gian mạch có thể dưới dạng nốt hay lan toả.

#### 2.1.4. Các tổn thương khác

Các tổn thương khác của cầu thận thường là hậu quả của những tổn thương trên như hoại tử (hiếm gặp), xơ hoá hay kính hoá.

Những tổn thương đại thể của thận thường được biểu hiện dưới hai dạng kinh điển: viêm cầu thận cấp và mạn tính.

- Viêm cầu thận cấp: thận to, vỏ thận dễ bóc, mặt thận màu đỏ, có các chấm màu đỏ.

- Viêm cầu thận mạn: thận nhỏ, vỏ thận khó bóc tách, mặt thận xù xì do có các hạt xơ nhỏ nổi lên, thận nhạt màu, mặt cắt thận khó phân biệt giữa vùng túy và vùng vỏ.

## **2.2. Những hình thái chính của bệnh cầu thận**

### **2.2.1. Bệnh cầu thận có hội chứng thận hư**

#### **2.2.1.1. Bệnh thay đổi tối thiểu**

##### **a) *Đại cương***

Bệnh thay đổi tối thiểu (bệnh hư thận nhiễm mõ) là bệnh tương đối lành tính và là nguyên nhân phổ biến nhất của hội chứng thận hư ở trẻ em. Bệnh có đặc điểm là mất các chấn của tế bào biểu mô tạng (tế bào có chấn) trên hình ảnh hiển vi điện tử. Các cầu thận bình thường trên hiển vi quang học. Tỉ lệ mắc bệnh cao nhất giữa 2 và 6 tuổi. Bệnh đôi khi đến sau nhiễm khuẩn đường hô hấp hoặc tạo miễn dịch phòng bệnh. Đặc điểm nổi bật nhất của bệnh là đáp ứng mạnh với liệu pháp corticosteroid.

##### **b) *Bệnh nguyên và bệnh sinh***

Mặc dù không có các lăng đọng miễn dịch ở cầu thận cho phép loại trừ cơ chế miễn dịch kinh điển, nhiều đặc điểm miễn dịch học chứng tỏ bệnh 'cơ sở miễn dịch học':

- Sự kết hợp của bệnh với nhiễm khuẩn đường hô hấp và tạo miễn dịch dự phòng (tiêm vaccin phòng bệnh)
- Sự đáp ứng tốt của bệnh với liệu pháp corticosteroid và ức chế miễn dịch.
- Sự kết hợp của bệnh với các bệnh dị ứng khác như chàm, viêm mũi dị ứng...
- Tỉ lệ tăng của một số typ đơn bội ở những bệnh nhân mắc bệnh thay đổi tối thiểu kết hợp với dị ứng (gợi ý một tiền tố di truyền có thể có)
  - Tỉ lệ bệnh thay đổi tối thiểu tăng ở bệnh nhân mắc bệnh Hodgkin, một bệnh có rối loạn miễn dịch trung gian tế bào T đã được biết rõ.
  - Một số báo cáo về chất gây protein niệu trong huyết tương và các chất dịch nổi bề mặt của lympho bào ở bệnh nhân thận hư nhiễm mõ và xơ cầu thận ống.

Những phát hiện trên đưa tới giả thuyết là bệnh thận hư nhiễm mõ do một số rối loạn miễn dịch, thường gây ra một hậu quả là sản sinh một số chất như lưu thông dạng cytokin làm tổn thương tế bào biểu mô tạng. Những thay đổi về siêu cấu trúc chứng minh rõ tổn thương tế bào biểu mô tạng là tiên phát và nhiều nghiên cứu chứng minh rằng những tổn thương này là do mất polyanion và hàng rào tích điện là nguyên nhân của protein niệu. Sự bong của tế bào biểu mô, một hiệu quả giảm dinh của tế bào với màng đáy cũng có thể gây hậu quả mất protein.

### c) *Hình thái học*

Cầu thận có hình ảnh bình thường dưới kính hiển vi quang học hoặc chỉ có những thay đổi tối thiểu như tăng sinh rất nhẹ tế bào gian mạch.

Trên kính hiển vi điện tử, màng đáy cầu thận bình thường về hình thái học và không có các vật liệu đặc điện tử lăng đọng. Tổn thương chính ở tế bào biểu mô tạng, mao đồng đều và lan tỏa chân của tế bào có chân. Những chân này được thay thế bởi một riềm bào tương thường có hốc hoá, xung phồng và quá sản các nhú. Thay đổi này trước đây được đặt tên một cách không chính xác là "hợp nhất" chân của các tế bào có chân, hiện nay được coi là hiện tượng "đơn giản hoá cấu trúc" tế bào biểu mô. Hiện tượng mất chân của tế bào có chân này cũng gặp ở những tình trạng protein niệu (viêm cầu thận gian mạch, dài tháo đường). Chỉ có điều là xoá chân của các tế bào có chân này gặp ở các cầu thận bình thường trong bệnh thay đổi tối thiểu.

### d) *Điễn biến lâm sàng*

Bệnh thay đổi tối thiểu thường gây protein niệu nặng nhưng chức năng thận còn tốt và thường không có cao huyết áp và huyết niệu. Protein niệu thuộc loại chọn lọc cao. Phần lớn (trên 90%) trẻ em mắc hội chứng thận hư đáp ứng nhanh với liệu pháp corticoid. Tuy nhiên hội chứng thận hư có thể tái phát và một số bệnh nhi trở thành "phụ thuộc corticoid". Tuy nhiên tiên lượng lâu dài của bệnh nhi là rất tốt và kể cả bệnh phụ thuộc corticoid cũng được giải quyết khi trẻ đến tuổi dậy thì. Ở người lớn, tuy bệnh đáp ứng chậm hơn với liệu pháp corticoid, bệnh cần được phân biệt với các bệnh có hội chứng thận hư khác.

#### 2.2.1.2. Viêm cầu thận màng

##### a) *Đại cương*

Bệnh viêm cầu thận màng còn gọi là viêm cầu thận ngoài màng là nguyên nhân chính của hội chứng thận hư ở người lớn. Bệnh có đặc điểm là có các lăng đọng đặc điện tử chứa các globulin miễn dịch ở dưới biểu mô dọc theo mặt ngoài màng đáy cầu thận. Ở giai đoạn đầu của bệnh, cầu thận có thể bình thường dưới kính hiển vi quang học. Vào giai đoạn muộn có dày lan tỏa của màng đáy cầu thận. Bệnh có biểu hiện lâm sàng là protein niệu cao và hội chứng thận hư. Trong bệnh viêm cầu thận màng có tăng tính thấm thành mạch với các protein có trọng lượng phân tử cao và thấp và trong một số trường hợp có giảm dần khả năng lọc dẫn đến suy thận.

Viêm cầu thận màng có thể kết hợp với bệnh hoặc các tác nhân gây bệnh khác (viêm cầu thận màng thứ phát) như:

- Ung thư biểu mô, đặc biệt là ung thư biểu mô của phổi, đại tràng và u hắc tố.

- Bệnh luput ban đỏ hệ thống
- Tiếp xúc với các muối vô cơ như vàng, thuỷ ngân
- Sử dụng một số loại thuốc như penicillamin, catopril
- Nhiễm khuẩn (viêm gan B mạn tính, giang mai, schistosomias, sốt rét)
- Bệnh chuyển hoá (đái đường, viêm tuyến giáp)

Trong khoảng 85% bệnh nhân, bệnh thực sự "vô căn".

b) *Bệnh nguyên và bệnh sinh*

Vì có những lảng đọng đồng nhất của các globulin miễn dịch và bô thể trong những lảng đọng dưới biểu mô, chắc chắn viêm cầu thận màng là một bệnh trung gian kháng nguyên - kháng thể mạn tính. Trong bệnh viêm cầu thận màng thứ phát, một số kháng nguyên đặc hiệu đôi khi được xác định. Chẳng hạn, viêm cầu thận màng xảy ra ở khoảng 10% bệnh nhân mắc bệnh luput ban đỏ hệ thống là do lảng đọng của những phức hợp tự kháng nguyên - kháng thể. Các kháng nguyên ngoại sinh (viêm gan B, Treponema) hoặc nội sinh được xác định trong các lảng đọng ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên ở phần lớn bệnh nhân gồm cả những bệnh nhân viêm cầu thận màng vô căn, không biết rõ loại kháng nguyên.

Về khả năng bệnh có liên quan đến di truyền, người ta đã chứng minh được rằng có tăng tỉ lệ HLA - DR3 ở bệnh nhân viêm cầu thận màng Châu Âu và tăng tỷ lệ HLA - DR2 ở bệnh nhân viêm cầu thận màng Nhật Bản, điều đó gợi ý có thể có sai sót trong cơ chế điều hoà miễn dịch.

Các phức hợp miễn dịch lưu thông được tìm thấy ở 15 đến 25% trường hợp. Vì vậy bệnh có thể do một phản ứng miễn dịch tại chỗ xâm phạm cầu thận hoặc một kháng nguyên được cấy vào màng đáy gây nên những lảng đọng dưới biểu mô. Những tổn thương của viêm cầu thận màng rất giống tổn thương trong viêm thận Heymann thực nghiệm gây nên do một kháng thể chống kháng nguyên mô nội sinh (GP 330) có ở tế bào biểu mô tạng. Yếu tố gây viêm thận Heymann ở chuột cũng gắn với locus HLA. Vì vậy hiện nay người ta nêu giả thiết là viêm cầu thận màng vô căn cũng như bệnh viêm thận Heymann là một bệnh tự miễn dịch liên quan với những gen gây bệnh và gây nên do những tự kháng thể chống một kháng nguyên thận còn chưa được biết rõ.

Để hiểu rõ bản chất của các lảng đọng miễn dịch, cần trả lời câu hỏi màng đáy cầu thận bị tổn thương như thế nào. Do nghèo bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân hoặc tiểu cầu ở cầu thận và sự có mặt đồng nhất của các bô thể, công trình hiện tại đã chỉ rõ tác động trực tiếp của C5b-9, một phức hợp tấn công màng của bô thể.

c) *Hình thái học*

- Hiển vi quang học: trên kính hiển vi quang học, các cầu thận có thể bình

thường ở giai đoạn sớm của bệnh hoặc có dày lan toả đồng đều của màng đáy cầu thận.

- Hiển vi huỳnh quang: nhuộm miến dịch huỳnh quang cho phép phát hiện những lăng đọng của các globulin miến dịch dưới dạng chuỗi hạt. Các globulin miến dịch lăng đọng phổ biến nhất là IgG rồi đến IgM và có thể có cả IgA. Trong các phân nhóm IgG, lăng đọng phổ biến nhất là phân nhóm IgG4. Cũng có thể thấy lăng đọng của C3 và các thành phần khác của bô thể dưới dạng hạt. Một số trường hợp có thể có các lăng đọng gian mạch.

- Hiển vi điện tử: trên hiển vi điện tử dày màng đáy cầu thận rõ rệt là do các lăng đọng đặc điện tử không đều giữa màng đáy và tế bào biểu mô. Những tế bào biểu mô này có thể mất chân. Sự diễn biến của quá trình hình thành các lăng đọng đặc điện tử có thể diễn ra qua các giai đoạn như sau:

+ Giai đoạn I:

Có các lăng đọng đặc điện tử ở giữa biểu mô và màng đáy ở một màng đáy có bề dày bình thường. Số lượng các lăng đọng thường ít và tụ tập ở những đoạn khác nhau của quai mao mạch.

+ Giai đoạn II:

Lăng đọng dưới biểu mô nhiều hơn và có lăng đọng của một chất giống màng đáy nằm giữa các lăng đọng trông giống như những gai (spikes) trồi lên từ màng đáy. Các gai này thường nhìn rõ dưới kính hiển vi quang học trên các tiêu bản nhuộm bạc.

+ Giai đoạn III:

Theo thời gian các gai này dày hơn, phần đỉnh các gai được nối với nhau bởi một vật liệu giống màng đáy phủ kín các lăng đọng. Vì vậy các khối lăng đọng trở thành nằm trong màng đáy chứ không phải nằm trên màng đáy.

+ Giai đoạn IV:

Các chất lăng đọng bị tiêu di, màng đáy được sửa chữa trở nên dày hơn bình thường và có bề dày không đều.

Nếu có các đợt tiến triển khác thì quá trình lại lặp lại theo các giai đoạn trên và hậu quả là màng đáy ngày càng trở nên dày hơn. Bệnh càng nặng, màng đáy càng dày và làm hẹp lòng mao mạch. Có thể xảy ra xơ cứng gian mạch và theo thời gian dẫn đến kính hoá hoàn toàn cầu thận. Các tế bào biểu mô của ống lượn gần chứa các giọt trong, phản ứng sự tăng tái hấp thu protein và có thể có xâm nhập viêm kẽ của bạch cầu đơn nhân.

d) *Diễn biến lâm sàng*

Ở những người trước đó khoẻ mạnh, bệnh thường bắt đầu kín đáo với hội chứng thận hư hoặc ở khoảng 15% bệnh nhân, bệnh bắt đầu bằng protein niệu không có hội chứng thận hư. Huyết niệu và protein niệu có thể xuất hiện ở 15%

đến 35% trường hợp. Diễn biến lâm sàng của bệnh tương đối lành tính. Mặc dù protein niệu kéo dài ở trên 60% bệnh nhân, chỉ khoảng 10% bệnh nhân chết hoặc đi đến suy thận trong vòng 10 năm và không quá 40% sẽ phát sinh suy thận. Diễn biến bệnh tương đối lành tính hơn xảy ra ở phụ nữ, ở những người có mức protein niệu dưới mức hư thận và những người có thay đổi nhẹ trên hiển vi điện tử. Vì có sự thay đổi lớn trong diễn biến của bệnh, rất khó đánh giá hiệu quả của liệu pháp corticoid và úc chế miễn dịch trong việc kiểm soát protein niệu và diễn biến của bệnh đến suy thận mạn.

#### 2.2.1.3. Xơ cầu thận ổ - cục bộ

##### a) *Dai cương*

Tổn thương này có đặc điểm là xơ hoá của một số chữ không phải toàn bộ cầu thận (vì vậy gọi là xơ cầu thận ổ) và trong các cầu thận bị tổn thương chỉ có một phần mó mao mạch bị tổn thương, vì vậy gọi là cục bộ). Xơ cầu thận ổ - cục bộ thường kèm theo biểu hiện lâm sàng là hội chứng thận hư. Xơ cầu thận cục bộ - ổ có thể chia thành các nhóm.

- Xơ cầu thận ổ - cục bộ vô căn.

- Xơ cầu thận ổ - cục bộ ghép trên tổn thương cầu thận tiên phát khác (bệnh thận IgA).

- Xơ cầu thận ổ do mất một khối lượng lớn thận (xơ cầu thận ổ do cắt bỏ thận) xảy ra trong giai đoạn muộn của các bệnh thận khác như bệnh thận trào ngược, bệnh thận do sử dụng thuốc giảm đau và không phát triển một bên thận.

- Xơ cầu thận ổ - cục bộ thứ phát phối hợp với bệnh hoặc tác nhân gây bệnh khác đã biết. Xơ cầu thận ổ cục bộ đã được biết còn gặp ở người sử dụng heroin và ở trường hợp bệnh nhiễm virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Xơ cầu thận ổ - cục bộ vô căn chiếm khoảng 10% trường hợp hội chứng thận hư vô căn gặp ở trẻ em và 15% trường hợp hội chứng thận hư vô căn ở người lớn. Khoảng 80% bệnh nhân có tổn thương này có hội chứng thận hư nhưng khác với các bệnh nhân có bệnh thay đổi tối thiểu, bệnh có những đặc điểm sau:

- Bệnh có tỷ lệ huyết niệu cao, giảm tỷ lệ lọc cầu thận và cao huyết áp
- Protein niệu thường là không chọn lọc
- Đáp ứng kém với liệu pháp corticosteroid
- Nhiều trường hợp trở thành viêm cầu thận mạn và ít nhất 50% trường hợp phát triển thành bệnh thận giai đoạn cuối trong vòng 10 năm.
- Huỳnh quang miễn dịch phát hiện có lắng đọng IgM và C3 ở những phần xơ hoá.

b) *Hình thái học*

- *Hiển vi quang học:*

Tổn thương cục bộ chỉ xảy ra ở một số ít các cầu thận. Để chẩn đoán chính xác, cần có đủ số lượng cầu thận trên các mảnh sinh thiết. Tổn thương giai đoạn đầu xâm phạm những cầu thận gần vùng tuỷ, sau đó lan toàn diện hơn. Ở những vùng xơ hoá có xẹp màng đáy, tăng chất mầm gian mạch và lăng đọng chất kính (kính hoá) thường kèm có các giọt mỡ dạng nhỏ. Ở những cầu thận không có tổn thương cục bộ có thể bình thường trên kính hiển vi quang học, có thể tăng chất mầm gian mạch và tăng sinh tế bào gian mạch.

- *Hiển vi điện tử:*

Ở những vùng không xơ hoá có thể biểu hiện mất chấn của tế bào có chân đặc trưng cho bệnh thay đổi tối thiểu, nhưng thêm vào đó có bong tùng ổ của tế bào biểu mô làm bóc trần màng đáy cầu thận nằm dưới.

- *Hiển vi huỳnh quang:*

Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang thường có lăng đọng IgM và C3 ở những đám chất kính ở những vùng xơ cứng.

Thêm vào xơ cứng ổ, thường có dày, kính hoá của tiểu động mạch đến và đôi khi có các cầu thận xơ cứng hoàn toàn (xơ cứng toàn bộ). Với sự tiến triển của bệnh, số lượng cầu thận bị tổn thương tăng lên. Xơ cứng cũng lan rộng trong mỗi cầu thận và cũng có tăng chất mầm gian mạch. Dần dần sẽ dẫn tới xơ cứng toàn bộ cầu thận và có teo ống và xơ hoá kẽ.

c) *Bệnh sinh*

Nhiều công trình đã đề cập đến bệnh sinh của xơ cầu thận ổ - cục bộ. Liệu xơ cầu thận ổ - cục bộ là một bệnh riêng biệt hay một cách đơn giản là một giai đoạn của sự tiến triển từ một nhóm bệnh nhân có bệnh thay đổi tối thiểu là vấn đề đang được tranh cãi. Nhiều nhà nghiên cứu ủng hộ cách cắt nghĩa thứ hai. Sự thoái hoá điển hình và tổn thương tùng ổ của tế bào biểu mô tạng lan toả là điển hình của bệnh thay đổi tối thiểu. Tổn thương của tế bào biểu mô này cũng là dấu hiệu của xơ cầu thận ổ - cục bộ. Kính hoá và xơ cứng thể hiện sự thu nhập quá nhiều protein từ huyết tương ở những ổ tăng thẩm thấu quá mức và phản ứng của tế bào gian mạch với các protein đó và với các lăng đọng tơ huyết. Sự tái phát của protein niệu ở những bệnh nhân xơ cầu thận ổ nhận ghép thận dị loại, đôi khi trong vòng 24 giờ đầu của ghép, gợi ý một yếu tố hệ thống như một. Cytokin hoặc độc tố tuần hoàn là nguyên nhân của tổn thương biểu mô và một yếu tố huyết tương gây protein niệu vừa được báo cáo ở những bệnh nhân này.

Như đã trình bày xơ cầu thận ổ - cục bộ "cắt bỏ thận" xảy ra như một biến chứng của những bệnh thận không phải cầu thận khác gây nên giảm lượng mô thận hoạt động, đặc biệt là bệnh thận trào ngược và không tạo thận một bên.

Các tổn thương này dẫn đến xơ cầu thận tiến triển nặng dần và suy thận. Bệnh sinh của xơ cầu thận ổ trong trường hợp này liên quan với phì đại cầu thận và tăng huyết áp mao mạch của những đơn vị cầu thận còn chức năng sót lại của những thận này.

d) *Diễn biến lâm sàng :*

Bệnh ít có khuynh hướng giảm tự phát trong trường hợp xơ cứng cầu thận ổ - cục bộ vô căn và ít đáp ứng với liệu pháp corticosteroid. Nói chung, bệnh ở trẻ em có tiên lượng tốt hơn ở người lớn. Tỷ lệ tiến triển nặng tới suy thận rất thay đổi. Khoảng 20% bệnh nhân có diễn biến nhanh một cách bất thường (xơ cứng ổ ác tính) với protein niệu nặng khó điều trị và kết thúc bằng suy thận trong vòng 2 năm. Bệnh tái phát ở 25 đến 50% bệnh nhân nhận ghép thận.

Bệnh thận kết hợp với bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) thường xảy ra ở 5 - 10% bệnh nhân nhiễm HIV và hội chứng thận hư có thể có trước khi phát triển hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải. Tổn thương cầu thận giống xơ cầu thận ổ - cục bộ vô căn nhưng thêm vào đó là giãn rộng dạng nang thành ổ rõ rệt của các đoạn của ống thận chứa đầy protein. Một đặc điểm khác là có một lượng các thể vùi dạng ống lưới trong các tế bào biểu mô. Những thể vùi đó cũng có trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống vừa được chứng minh gây nên do các interferon lưu thông. Nó không có trong xơ cầu thận ổ cục bộ vô căn và có thể có giá trị chẩn đoán trên mảng sinh thiết. Bệnh sinh của xơ cầu thận ổ cục bộ liên quan với HIV không rõ nhưng DNA của virus đã được xác định trên những sinh thiết thận của những bệnh nhân này.

2.2.1.4. Bệnh cầu thận tăng sinh gian mạch có hội chứng thận hư. Biểu hiện là tăng tế bào gian mạch lan toả

2.2.2. *Bệnh cầu thận có hội chứng viêm cầu thận cấp*

2.2.2.1. *Viêm cầu thận cấp*

a) *Đại cương*

Viêm cầu thận cấp hay viêm cầu thận tăng sinh nội mao mạch là nhóm bệnh cầu thận có đặc điểm mô học của tổn thương viêm cầu thận biểu hiện bằng tăng sinh nội mao mạch và về lâm sàng là một phức hợp các biểu hiện kinh điển được coi là hội chứng viêm cầu thận cấp. Bệnh nhân viêm cầu thận cấp thường có huyết niệu, trụ hồng cầu trong nước tiểu, urê huyết cao, giảm lượng nước tiểu và cao huyết áp nhẹ đến vừa. Bệnh nhân cũng thường có protein niệu và phù nhưng những triệu chứng này không nặng như hội chứng thận hư, hội chứng có thể xảy ra ở các bệnh hệ thống như lupus ban đỏ hệ thống và viêm động mạch nối cục. Có thể phân biệt viêm cầu thận cấp thành hai nhóm : viêm cầu thận cấp sau nhiễm liên cầu và viêm cầu thận cấp không do liên cầu.

b) *Viêm cầu thận cấp (tăng sinh nội mao mạch) sau nhiễm liên cầu*

Bệnh thường xuất hiện từ 1 - 4 tuần sau nhiễm liên cầu ở họng hay ở da. Bệnh xảy ra phổ biến nhất ở trẻ từ 6 đến 10 tuổi nhưng người lớn cũng bị bệnh.

### Bệnh cản và bệnh sinh:

Chỉ một số chủng liên cầu khuẩn tan huyết  $\beta$  nhóm A gây viêm thận, trên 90% trường hợp được xác định là các typ 12,4 và 1, nó có thể được xác định bằng cách định loại protein M của màng tế bào. Nhiễm khuẩn da phổ biến là kết hợp với tình trạng ở chất chọi và điều kiện vệ sinh kém.

Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn liên cầu là một bệnh trung gian miễn dịch. Thời gian tiềm tàng giữa nhiễm khuẩn và khởi phát bệnh thận là phù hợp với thời gian dài hồi phục của bệnh nhân. Chuẩn độ tăng với một hay nhiều sản phẩm của liên cầu có ở phần lớn các bệnh nhân. Mức bổ thể huyết thanh thấp phù hợp với sự biến động hệ thống bổ thể. Sự lắng đọng miễn dịch dạng hạt trong cầu thận chứng minh cơ chế trung gian phức hợp miễn dịch và vì vậy có các lắng đọng đặc điện tử. Các thành phần kháng nguyên của liên cầu là nguyên nhân của các phản ứng miễn dịch đã được xác định rõ từ lâu. Một kháng nguyên bào tương được gọi là endostreptosin và nhiều kháng nguyên cation, gồm cả một proteinase liên quan với độc tố gây ban đỏ của liên cầu khuẩn có trong các cầu thận bị tổn thương, nhưng liệu đó là những "kháng nguyên được gắn vào" hoặc là một phần của những phức hợp miễn dịch lưu thông, hoặc cả hai thì chưa được biết rõ. Màng đáy cầu thận và các globulin miễn dịch do các men của liên cầu đã được coi là những kháng nguyên ở một thời điểm nào đó.

#### \* Hình thái học:

- Hiển vi quang học: hình ảnh chẩn đoán kinh điển là những cầu thận nở to, tăng sinh tế bào, thiếu máu tương đối. Tăng sinh tế bào gây nên do:

- Tăng sinh tế bào nội mô và gian mạch và trong nhiều trường hợp có tăng sinh biểu mô;

- Xâm nhập bạch cầu, cả đa nhân trung tính và bạch cầu đơn nhân. Tăng sinh và xâm nhập bạch cầu là lan tỏa, nó gây biến đổi của tất cả các tiểu thuỷ của tất cả các cầu thận. Cũng có hiện tượng sưng phồng của tế bào nội mô. Sự kết hợp giữa tăng sinh tế bào, sưng phồng tế bào nội và xâm nhập bạch cầu làm tắc lồng các mao mạch. Các lắng đọng nhỏ của tơ huyết trong lòng các mao mạch và gian mạch có thể được chứng minh bằng nhuộm đặc biệt. Cũng có thể do phù kẽ và viêm, các ống thường chứa các trụ hồng cầu và có thể có biểu hiện thoái hoá.

- Huỳnh quang miễn dịch: có thể có lắng đọng dạng hạt của IgG, IgM và C3 ở gian mạch và theo dọc màng đáy, thường có dạng ổ và thưa thớt.

- Hiển vi điện tử: Hình ảnh hiển vi điện tử điển hình là những lắng đọng đặc điện tử, thường có dạng "bướu lạc đà" (humps) có thể là các phức hợp kháng nguyên - kháng thể ở mặt ngoài của màng đáy (dưới biểu mô). Đôi khi gặp các lắng đọng dưới nội mô và trong màng đáy và thường có sưng phồng của tế bào nội mô và gian mạch.

hồi phục trong vài tuần hay vài tháng. Hội chứng có đặc điểm mô học là tăng sinh các tế bào biểu mô trong khoang Bowman dưới dạng các hình liềm.

b) *Phân loại và bệnh sinh*

Các bệnh trong đó viêm cầu thận tiến triển nhanh có thể được xếp thành 3 loại:

- Viêm cầu thận tiến triển nhanh sau nhiễm khuẩn (liên cầu)
- Viêm cầu thận kết hợp với bệnh hệ thống
- Viêm cầu thận vô căn (cũng gọi là viêm cầu thận tiến triển nhanh hay cô lập)

Vì có nhiều bệnh kết hợp nên không có một cơ chế bệnh sinh duy nhất có thể cất nghĩa cho mọi trường hợp. Tuy nhiên chắc chắn là trong nhiều trường hợp, tổn thương gây nên do cơ chế trung gian miễn dịch. Trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống và sau nhiễm khuẩn liên cầu, viêm cầu thận tiến triển nhanh do vai trò trung gian của phức hợp miễn dịch.

Viêm cầu thận tiến triển nhanh với hội chứng Goodpasture là một ví dụ kinh điển của viêm cầu thận do kháng thể chống màng đáy cầu thận. Trong bệnh này, kháng thể chống màng đáy cầu thận toàn hoàn có thể được phát hiện trong hơn 95% trường hợp bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ. Các kháng thể này phản ứng chéo với màng đáy phế nang phổi gây bệnh cảnh lâm sàng của chảy máu phổi kết hợp với suy thận. Lắng đọng đường viền của IgG và trong nhiều trường hợp kết với C3 có thể được phát hiện bằng huỳnh quang miễn dịch cả ở màng đáy cầu thận và màng đáy phế nang.

Kháng nguyên Goodpasture được xác định nằm trong đoạn không collagen của chuỗi  $\alpha_3$  của collagen тип IV. Người ta chưa biết rõ cái gì kích thích sự hình thành kháng thể này ở nhiều bệnh nhân. Tiếp xúc với virus hoặc dung môi hydrocarbon (có trong sơn và phẩm nhuộm) cũng như có sử dụng một số loại thuốc và mắc bệnh ung thư đã được xác minh ở một số bệnh nhân. Hút thuốc lá cũng có vai trò quan trọng trong bệnh sinh vì phần lớn bệnh nhân phát sinh chảy máu phổi là những bệnh nhân hút thuốc lá. Có tỷ lệ cao các típ đơn (haplotype) DRW 15/DQW6 trong hội chứng Goodpasture, một phát hiện phù hợp với bẩm tổ miễn dịch.

Viêm cầu thận tiến triển nhanh vô căn chiếm khoảng một nửa số trường hợp. Trong một phần tư các trường hợp này, các lắng đọng dạng đường viền của cầu thận được tìm thấy (như trong hội chứng Goodpasture) nhưng không có tổn thương phổi. Trong một phần tư các trường hợp khác có các lắng đọng dạng hạt, liên quan với các phức hợp miễn dịch. Tuy nhiên trong một nửa các trường hợp khác chỉ có các lắng đọng ở mức tối thiểu, hoặc không có lắng đọng miễn dịch. Kháng thể chống bào tương bạch cầu đa nhân trung tính có vai trò trong một số thể viêm mạch cũng thường có mặt trong viêm cầu thận liềm tế bào. Cả hai loại

kháng thể kháng myeloperoxidase và kháng proteinase 3 đều có mặt. Có bằng chứng thực nghiệm chứng minh rằng các kháng thể này có thể sinh bệnh. Như vậy viêm cầu thận liễm tế bào vô căn có thể gây nên do các cơ chế bệnh sinh khác nhau: phức hợp miễn dịch, kháng thể kháng màng đáy, kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đa nhân trung tính, tất cả đều gây các tổn thương nặng ở cầu thận.

c) *Hình thái học*

- *Đại thể:*

Thận to, nhạt màu, thường có các chấm xuất huyết trên mặt vỏ.

- *Vi thể:*

- *Hiển vi quang học:* tuỳ thuộc vào nguyên nhân gây bệnh, tổn thương có thể là hoại tử ổ, tăng sinh tế bào gian mạch và nội mô lan toả hoặc ổ. Tuy nhiên hình ảnh mô học trội nhất là hình ảnh những liễm tế bào điển hình. Hình ảnh liễm tế bào là do tăng sinh tế bào biểu mô thành và do xâm nhập của bạch cầu đơn nhân lớn và đại thực bào vào khoang Bowman. Cũng có thể có bạch cầu đa nhân trung tính và lympho bào. Liễm tế bào thường làm tắc khoang Bowman và chèn ép mao mạch cầu thận. Các giải tơ huyết thường nằm giữa các hàng tế bào trong liễm tế bào và một số tác giả cho rằng chính sự thoát tơ huyết vào khoang Bowman kích thích sự hình thành liễm tế bào. Theo thời gian, phần lớn các liễm tế bào di đến xơ hoá.

- *Hiển vi điện tử:* hiển vi điện tử cũng có thể phát hiện những lăng đọng dưới biểu mô ở một số trường hợp nhưng trong tất cả các trường hợp có vỡ các màng đáy cầu thận.

- *Hiển vi huỳnh quang:* những trường hợp viêm cầu thận (liễm tế bào) tiến triển nhanh có bệnh sinh sau nhiễm khuẩn có các lăng đọng dạng hạt.

Trong hội chứng Goodpasture lăng đọng miễn dịch có dạng đường viền có các trường hợp viêm cầu thận tiến triển nhanh, lăng đọng miễn dịch có dạng hạt, dạng đường viền hoặc lăng đọng nhỏ.

d) *Diễn biến lâm sàng*

Trong hội chứng Goodpasture, diễn biến bệnh có thể trội lên bởi ho ra máu hoặc tái phát hoặc thậm chí chảy máu phổi gây tử vong. Biểu hiện thận với mọi thể bệnh gồm huyết niệu có các trụ hồng cầu trong nước tiểu, protein vừa phải đôi khi đạt đến mức thận hư và tăng huyết áp, phù mặc dù những thê nhẹ của viêm cầu thận có thể giảm, tổn thương thận có thể nặng dần lên sau một số tuần lễ, kết thúc bằng thiểu niệu nặng. Các phương pháp phát hiện kháng thể kháng màng đáy lưu thông giúp ích cho chẩn đoán. Hồi phục mạnh có thể do thay huyết tương sớm kết hợp với điều trị bằng steroid và thuốc gây độc tế bào trong hội chứng Goodpasture. Liệu pháp này làm giảm cả xuất huyết

phổi và suy thận. Thay huyết tương loại bỏ cả kháng thể chống màng đáy gây những tổn thương ban đầu và cả các chất trung gian hoá học lưu thông thứ phát. Kết quả kém hiệu quả hơn trong các thể khác của viêm cầu thận tiến triển nhanh, đặc biệt khi liệu pháp thực hiện sau khi vô niệu phát sinh. Mặc dù được điều trị, bệnh nhân thường có nhu cầu thẩm phân mạn tính hoặc ghép thận.

#### 2.2.2.3. Viêm cầu thận màng tăng sinh

##### a) *Đại cương*

Như tên gọi, nhóm bệnh này có đặc điểm về mô học là thay đổi của màng đáy và tăng sinh tế bào của cầu thận. Vì tăng sinh chủ yếu là tế bào gian mạch nên một từ đồng nghĩa thường dùng là viêm cầu thận gian mao mạch. Viêm cầu thận màng tăng sinh chiếm khoảng 5 đến 10% các trường hợp hội chứng thận hư vô căn ở trẻ em và người lớn. Một số bệnh nhân chỉ có huyết niệu và protein niệu nằm trong giới hạn không phải của hội chứng thận hư và các trường hợp khác có hình ảnh kết hợp của hội chứng thận hư và viêm thận. Cũng như nhiều bệnh viêm cầu thận khác, viêm cầu thận màng tăng sinh có thể kết hợp với các bệnh hệ thống khác và các tác nhân bệnh cẩn dã biết (viêm cầu thận màng tăng sinh thứ phát) hoặc có thể tiên phát, không có nguyên nhân được biết (vô căn) ở thận. Viêm cầu thận màng tăng sinh được chia thành hai loại lớn dựa trên cơ sở của sự khác nhau về siêu cấu trúc, huỳnh quang miễn dịch và có thể cả về bệnh sinh viêm cầu thận màng tăng sinh typ I và typ II.

##### b) *Hình thái học*

Trên hiển vi quang học hai typ giống nhau. Các cầu thận to ra và tăng sinh tế bào. Tăng sinh tế bào là do tăng sinh tế bào ở gian mạch mặc dù có thể gặp cả xâm nhập bạch cầu và các liềm tế bào biểu mô trong nhiều trường hợp. Các cầu thận có hình tiểu thuỷ hiện rõ do tăng sinh tế bào gian mạch và chất mầm gian mạch. Màng đáy cầu thận thường dày lên rõ rệt, thường thành ổ và thường rõ rệt nhất ở các quai mao mạch ngoại vi. Thành mao mạch cầu thận thường có hình ảnh đường viền đôi hoặc đường ray tầu hoả, đặc biệt rõ trên các tiêu bản nhuộm PAS. Đó là hiện tượng tách đôi của màng đáy do các dải bào tương của tế bào gian mạch vùi vào màng đáy của các mao mạch ngoại vi, được gọi là xen kẽ gian mạch.

Loại I và loại II có hình ảnh siêu cấu trúc khác nhau.

Viêm cầu thận màng tăng sinh typ I (chiếm 2/3 trường hợp) có đặc điểm là có các lảng đọng đặc diện tử dưới nội mô. Tuy nhiên đôi khi cũng có các lảng đọng gian mạch. Xét nghiệm hiển vi huỳnh quang cho thấy lảng đọng của C3 dưới dạng hạt và các IgG, các thành phần sớm của bổ thể (C1q và C4) cũng thường có mặt chứng minh bệnh sinh do phức hợp miễn dịch.

Ở các tổn thương typ II, lักษณะ của màng đáy chuyển thành cấu trúc rất đặc diện tử, dạng dài không đều là do lắng đọng của một vật liệu đặc, thành phần không được biết rõ ở màng đáy cầu thận. Do đó tổn thương còn có tên gọi là bệnh lắng đọng đặc. Ở typ II, C3 thể hiện là những lắng đọng dạng hạt không đều ở các mặt màng đáy nhưng không có trong các lắng đọng đặc. C3 có trong gian mạch dưới dạng những lắng đọng dạng vòng (vòng gian mạch). Thường không có IgG cũng như các thành phần sớm của bô thể.

Thể hiếm gặp (typ III) được phân biệt vì có cả lắng đọng dưới nội mô và lắng đọng dưới biểu mô kết hợp với giãn đoạn và tách đôi màng đáy.

#### c) *Diễn biến lâm sàng*

Hình thái chính của biểu hiện lâm sàng là hội chứng thận hư xảy ra ở trẻ em lớn tuổi và người trẻ, mặc dù viêm cầu thận màng tăng sinh có thể bắt đầu như viêm cầu thận cấp hoặc kín đáo hơn như một protein niệu nhẹ. Thuyên giảm bệnh có thể xảy ra tự phát ở cả hai typ và bệnh đến sau một diễn biến không có giai đoạn thuyên giảm nhưng bệnh nặng dần chậm. Một số bệnh nhân có xuất hiện nhiều liềm tế bào và có hình ảnh lâm sàng của viêm cầu thận tiến triển nhanh. Khoảng 50% phát sinh viêm thận mạn tính trong vòng 10 năm. Điều trị bằng steroid, thuốc ức chế miễn dịch và thuốc kháng tiêu cầu đã không được chứng minh là có hiệu quả. Có tỷ lệ tái phát cao ở thận ghép đặc biệt ở typ II. Bệnh lắng đọng đặc có thể tái phát ở 90% bệnh nhân mặc dù suy thận ở người ghép dị loại ít phổ biến hơn.

Viêm cầu thận màng thứ phát thường thuộc typ I. Bệnh xảy ra kết hợp với bệnh lupus ban đỏ hệ thống, kháng nguyên viêm gan B trong máu, nhiễm khuẩn viêm gan có tăng globulin lạnh (cryoglobulin) máu, thông nhĩ thất nhiễm khuẩn, schistosomia, thiếu alpha 1 - antitrypsin, bệnh gan mạn tính, một số khói u ác tính. Ở bệnh nhân có loạn dưỡng mỡ bán phần phát sinh bệnh viêm cầu thận màng tăng sinh typ III có thể kết hợp với yếu tố viêm thận C3 (C<sub>3</sub>NeF).

#### 2.2.2.4. Bệnh thận IgA

##### a) *Đại cương*

Thể này của bệnh viêm cầu thận có đặc điểm là có lắng đọng IgA chiếm ưu thế ở các vùng gian mạch, phát hiện được bằng huỳnh quang miễn dịch. Bệnh có thể được nghi ngờ trên xét nghiệm hiển vi quang học nhưng chẩn đoán chỉ được xác định bằng hóa mô miễn dịch. Bệnh thận IgA là nguyên nhân phổ biến nhất của huyết niệu đại thể hay vi thể tái phát và có lẽ là loại phổ biến nhất của viêm cầu thận trên toàn thế giới. Có thể có protein niệu nhẹ và đôi khi có hội chứng thận hư, hiếm hơn bệnh nhân có thể có viêm cầu thận liềm tế bào tiến triển nhanh.

Trong khi bệnh thận IgA là bệnh thận riêng biệt, những lảng đọng IgA tương tự cũng có gặp trong bệnh hệ thống ở trẻ em như bệnh purpura Henoch-Schlelein có đặc điểm trùng hợp với bệnh thận IgA. Hơn nữa bệnh thận IgA thứ phát xảy ra ở bệnh nhân có bệnh gan và ruột.

b) *Hình thái học*

Về mô học tổn thương thay đổi nhiều. Cầu thận có thể bình thường hay có giãn rộng gian mạch và tăng sinh cục bộ, xảy ra ở một số cầu thận (viêm cầu thận tăng sinh ổ). Khởi bệnh của tổn thương tăng sinh ổ có thể dẫn đến xơ cứng ổ. Hình ảnh huỳnh quang miễn dịch điển hình là lảng đọng gian mạch của IgA, thường có C3 và propecdin và một lượng nhỏ IgG và IgM. Thường không có các thành phần sớm của bô thể. Hiển vi điện tử có các lảng đọng đặc điện tử ở gian mạch của phần lớn trường hợp. Trên một số sinh thiết có dày kính hoá nổi bật của các tiểu động mạch, một hình ảnh kết hợp với nguy cơ cao của cao huyết áp và dẫn đến suy thận mạn.

c) *Bệnh sinh*

IgA là globulin chính có trong các chất tiết chính ở niêm mạc, chỉ có ở mức thấp trong huyết tương bình thường, ở đây phần lớn có dạng monome vì dạng polyme được giáng hoá ở gan. Ở bệnh nhân mắc bệnh thận IgA, IgA1 của huyết tương (chứ không phải IgA2) tăng. Đồng thời phức hợp miễn dịch IgA1 tuần hoàn có ở một số bệnh nhân. Ảnh hưởng của di truyền được chứng minh do sự phát sinh bệnh này ở một số gia đình hoặc những anh em cùng HLA và tần số tăng của một vài phenotyp HLA và bô thể một số nhóm dân cư. Lảng đọng gian mạch trội của IgA gợi ý sự bắt giữ phức hợp miễn dịch IgA ở gian mạch và sự không có mặt của C1q và C4 ở cầu thận chứng minh sự hoạt hoá bô thể theo đường tắt. Tổng hợp những nhận xét này chứng minh rằng một bất thường của điều hoà miễn dịch di truyền hay mắc phải dẫn đến tăng tổng hợp IgA của niêm mạc để phản ứng với sự tiếp xúc của đường hô hấp và dạ dày ruột với những tác nhân môi trường (virus, vi khuẩn, protein thức ăn). IgA và phức hợp IgA1 bị giữ lại ở gian mạch, ở đây chúng sẽ hoạt hoá bô thể theo đường tắt và gây nên tổn thương cầu thận. Hỗ trợ cho nhận xét này là bệnh thận IgA xảy ra với tần số tăng ở bệnh nhân mắc bệnh ỉa chảy mõ và bệnh viêm da dạng Herpès, trong đó tổn thương niêm mạc ruột đã được xác định rõ và trong bệnh gan trong đó thanh lọc phức hợp IgA của gan mêt bị thiếu sót (bệnh thận IgA thứ phát). IgA1 bị lảng đọng là đa dòng và có thể là một loạt các kháng nguyên bị liên can đến trong quá trình diễn biến bệnh. Một khác chính những biến đổi chất lượng trong phân tử IgA1 cũng làm cho nó gắn dễ dàng hơn với các kháng nguyên gian mạch và các kháng thể IgA phản ứng với các tự kháng nguyên của tế bào gian mạch là cơ chế lảng đọng IgA của cầu thận.

### **Diễn biến lâm sàng:**

Bệnh gặp ở trẻ em và người trẻ và có thể xảy ra sau một hoặc hai ngày nhiễm khuẩn niêm mạc đường hô hấp, dạ dày, ruột hoặc đường tiết niệu. Trường hợp điển hình, huyết niệu kéo dài một số ngày rồi giảm dần và trở lại bình thường sau một tháng. Bệnh thận IgA về lâm sàng là một bệnh không đồng nhất. Mặc dù phần lớn bệnh nhân có diễn biến ban đầu lành tính, bệnh có thể diễn biến nặng dần chậm: người ta ước tính suy thận mạn tiến triển trong khoảng 50% trường hợp trong vòng 20 năm. Khởi phát ở tuổi già, protein niệu nặng, cao huyết áp và sự có mặt của xơ cứng mạch máu, hoặc liềm tế bào trên sinh thiết là dấu mối của nguy cơ cao tiến triển nặng dần. Tái phát của lăng đọng IgA trên thận ghép xảy ra ở 50% trường hợp, nhưng với hậu quả lâm sàng có vẻ hạn chế trong phần lớn trường hợp.

#### **2.2.3. Các thể bệnh khác**

##### **2.2.3.1. Viêm cầu thận tăng sinh và hoại tử ổ (viêm cầu thận ổ)**

Viêm cầu thận ổ là một đơn vị mô học trong đó tăng sinh cầu thận chỉ giới hạn ở một phần (đoạn) của cầu thận và chỉ tồn thương ở một tỷ lệ nhất định các cầu thận. Tổn thương tăng sinh chiếm ưu thế và cần phân biệt với xơ cầu thận ổ. Thường gặp hoại tử ổ và lăng đọng tơ huyết trong các tổn thương này.

Viêm cầu thận ổ xảy ra trong ba hoàn cảnh:

- Nó có thể là một biểu hiện sớm và nhẹ của một bệnh hệ thống, đôi khi làm tổn thương toàn bộ cầu thận; trong số các bệnh đó là bệnh thận lupus ban đỏ hệ thống, viêm động mạch nỗi cục, ban đỏ Henoch-Schlein, hội chứng Goodpasture, viêm nội tâm mạc do vi khuẩn bán cấp.
- Nó có thể là một phần của một bệnh cầu thận đã biết như bệnh thận IgA.
- Nó có thể xảy ra không liên quan với một bệnh hệ thống hoặc một bệnh thận khác và tạo nên một thể viêm cầu thận ổ vô căn nguyên phát. Cần loại trừ tất cả các bệnh hệ thống khác và bệnh thận IgA bằng những nghiên cứu lâm sàng và xét nghiệm. Biểu hiện lâm sàng có thể nhẹ, biểu hiện bằng huyết niệu đại thể hoặc vi thể tái phát, hoặc protein niệu không hư thận, nhưng có những trường hợp biểu hiện bằng hội chứng thận hư.

##### **2.2.3.2. Viêm cầu thận mạn tính**

###### **a) *Đại cương:***

Viêm cầu thận mạn tính trước hết cần được coi là giai đoạn cuối cùng của bệnh cầu thận của một số thể đặc hiệu của viêm cầu thận. Viêm cầu thận sau

nhiễm khuẩn liên cầu là một tiền sử ít khi là tiền đề của viêm cầu thận, trừ trường hợp ở người lớn. Bệnh nhân có viêm cầu thận tiến triển nhanh, nếu sống qua giai đoạn cấp thường dẫn đến viêm cầu thận mạn. Viêm cầu thận màng, viêm cầu thận màng - tăng sinh và bệnh thận IgA tiến triển nhanh tới viêm cầu thận mạn. Tuy nhiên cũng có một tỷ lệ bệnh nhân với viêm cầu thận mạn tính phát triển một cách kín đáo không có tiền sử của một thể viêm cầu thận đã được biết rõ. Những trường hợp này phải là kết quả cuối cùng của những thể viêm cầu thận tương đối không có triệu chứng hoặc đã biết, hoặc chưa biết, dẫn tới urê huyết cao. Rõ ràng là một tỷ lệ của những trường hợp không cắt nghĩa được như vậy phụ thuộc vào việc sinh thiết thận của những bệnh nhân này vào giai đoạn đầu của bệnh có đạt yêu cầu không. Ở nước ta số lượng bệnh nhân được sinh thiết còn ít nên việc xác định loại mô bệnh học có trước của một viêm thận mạn rất khó thực hiện.

b) *Hình thái học*

Thận co nhỏ một cách cân đối và vỏ thận có dạng hạt lan tỏa. Trên diện cắt, vỏ thận mỏng và có tăng lượng mỡ cạnh bể thận. Mô học cầu thận phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Ở những trường hợp sớm, cầu thận còn có bằng chứng của bệnh tiên phát (nghĩa là viêm cầu thận màng và viêm cầu thận màng tăng sinh). Tuy nhiên thường có kính hoá cầu thận chuyển chúng thành những khối PAS dương tính, ưa toan, không có tế bào. Chất kính là sự kết hợp giữa protein huyết tương bị giữ lại, chất mầm gian mạch tăng, vật liệu giống màng đáy tăng và chất tạo keo. Vì cao huyết áp thường kèm theo viêm cầu thận mạn có thể thấy rõ xơ cứng động mạch và tiểu động mạch. Đồng thời có teo rõ rệt ở các ống, xơ kẽ không đều và xâm nhập lympho.

Thận của những bệnh nhân ở giai đoạn cuối của bệnh được thamic tách kéo dài thể hiện nhiều "thay đổi thamic tách" không có liên quan với bệnh nguyên phát. Những thay đổi này bao gồm dày nội mạc động mạch gây nên do tụ tập các tế bào giống cơ trơn và một mô đệm thừa giàu proteoglycan; vôi hoá rất rõ ở các mao mạch cầu thận và màng đáy ống; lắng đọng lan toả các oxalat calci ở các ống và mô kẽ, bệnh nang mạc phải và tăng số lượng các u tuyến thận và ung thư biểu mô tuyến chuyển tiếp.

Bệnh nhân chết vì viêm cầu thận mạn cũng có những thay đổi bệnh lý ngoài thận liên quan đến tình trạng tăng urê huyết và cũng gặp trong các thể khác của suy thận mạn. Thường quan trọng về lâm sàng là viêm ngoại tâm mạc tăng urê huyết, viêm dạ dày ruột do tăng urê huyết, cường thương thận thứ phát với vôi hoá thận và loạn dưỡng xương do thận, phì đại tâm thất trái gây nên do cao huyết áp và thay đổi phổi do tổn thương phế nang lan toả thường được cho là do urê huyết (phế viêm urê huyết).

c) *Diễn biến lâm sàng*

Ở phần lớn bệnh nhân, viêm cầu thận mạn phát triển một cách âm ỉ và

tiến triển chậm tới tử vong do urê huyết cao qua nhiều năm, có thể qua nhiều thập kỷ. Bệnh nhân cũng có những biểu hiện không đặc hiệu như ăn mất ngon, thiếu máu, nôn hoặc yếu mệt. Ở một số trường hợp bệnh thận được nghi ngờ do sự phát hiện ra protein niệu, cao huyết áp hoặc urê huyết cao. Ở những trường hợp khác, bệnh nhân được phát hiện ra do phù. Phần lớn bệnh nhân có cao huyết áp và đôi khi biểu hiện lâm sàng chính là não và tim mạch. Ở tất cả các trường hợp, bệnh tiến triển rất nặng mặc dù tỷ lệ thay đổi nhiều. Ở những bệnh nhân thận hư, cầu thận bị tắc, mất protein qua nước tiểu giảm. Nếu bệnh nhân có viêm cầu thận mạn không được duy trì thẩm tích liên tục hoặc không được ghép thận, chắc chắn dẫn đến tử vong.

### 3. BỆNH ỐNG THẬN VÀ KÈ THẬN

Phần lớn các tổn thương ống thận cũng gây tổn thương mô kẽ. Các bệnh này gồm tổn thương ống thận do thiếu máu hoặc nhiễm độc dẫn đến hoại tử ống thận cấp tính, suy thận cấp và tổn thương viêm ống thận-kè thận.

#### Hoại tử ống thận cấp tính

Hoại tử ống thận cấp tính là một đơn vị bệnh lâm sàng - giải phẫu bệnh có đặc điểm về hình thái bởi sự phá huỷ các tế bào biểu mô ống thận và về lâm sàng bởi suy thận cấp. Đó là nguyên nhân phổ biến nhất của suy thận cấp. Suy thận cấp tức là giảm cấp tính chức năng thận và lượng nước tiểu giảm trong 24 giờ tới 400ml. Suy thận cấp có thể gây nên do những hoàn cảnh sau:

- Tắc mạch thực thể do tổn thương lan toả của các huyết quản trong thận như viêm động mạch nút, cao huyết áp ác tính và hội chứng urê huyết, tiêu huyết.
- Bệnh cầu thận nặng như viêm cầu thận tiến nhanh.
- Viêm ống thận kè cấp phổ biến nhất xảy ra ở người quá mẫn với thuốc.
- Nhiễm khuẩn nặng (viêm thận bể thận) đặc biệt khi kèm theo hoại tử nhú.
- Đóng máu nội mạch rải rác ở thận.
- Tắc đường tiết niệu do u, phì đại tiền liệt tuyến hoặc cặn máu (suy thận cấp sau thận).

Hoại tử ống thận cấp là một tổn thương hồi phục được phát sinh trong nhiều hoàn cảnh lâm sàng. Phần lớn những tổn thương này được xếp loại từ chấn thương nặng tới viêm tụy cấp có một thời kỳ dòng máu lưu thông không đầy đủ tới các cơ quan ngoại vi, thường kèm theo có hạ huyết áp và choáng. Hoại tử ống thận cấp kết hợp với choáng được gọi là hoại tử ống thận thiếu máu. Truyền máu nhầm và các cơn tan huyết khác gây hemoglobin niệu và

những tổn thương cơ xương nhiều gây myoglobin máu cũng gây hình ảnh giống hoại tử ống thận cấp, cái được gọi là hoại tử ống thận cấp do sắc tố. Những hình thái thứ hai được gọi là hoại tử ống thận cấp nhiễm độc thận, gây nên do nhiều loại thuốc như gentamycin, các loại kháng sinh khác và các thuốc cản quang dùng trong chụp X quang và chất độc gồm các kim loại nặng (như thuỷ ngân) và các dung môi hữu cơ (như tetrachlorua carbon). Do nhiều yếu tố gây bệnh, hoại tử ống thận cấp khá phổ biến. Tuy nhiên do khả năng hồi phục của bệnh, nó có tầm quan trọng đặc biệt trên lâm sàng vì điều trị tốt đưa đến kết quả khỏi bệnh hoàn toàn.

#### Bệnh sinh:

Yếu tố nguy kịch trong các hoại tử ống thận cấp do thiếu máu và nhiễm độc thận là tổn thương ống. Tế bào biểu mô ống đặc biệt nhạy cảm với thiếu máu và cũng dễ bị tổn thương do độc tố. Nhiều yếu tố là tiền đề cho ống thận bị tổn thương do nhiễm độc gồm bề mặt tích điện rộng cho tái hấp thu của ống thận, hệ thống vận chuyển tích cực với các ion và acid hữu cơ và khả năng cô đặc có hiệu quả. Thiếu máu gây nhiều thay đổi về cấu trúc và chức năng trong các tế bào biểu mô, mất tính sống của tế bào có vẻ là một sự kiện sớm quan trọng về chức năng. Vì vùng tuy nhận một lượng nhỏ lưu lượng máu của thận, nó đặc biệt nhạy cảm với thiếu máu. Vì vậy các ống vùng vỏ và vùng bao gồm cả cảnh lèn của quai Henlé quan trọng về chức năng đều bị tổn thương. Một khi tổn thương ống xảy ra, hướng tiến triển tới suy thận cấp có thể theo một trong những con đường giả thuyết sau:

- Tổn thương ống thận đã được giả định là kích thích co mạch của các tiểu động mạch tiền cầu thận do tác động ngược cầu thận ống thận. Co mạch được cho là do hoạt động của hệ thống renin-angiotensin, nhưng các tác nhân co mạch khác như renin, adenosin, thromboxan, endothelin cũng có thể có tác động co mạch. Ngược lại prostaglandin và oxyd nitric có thể có hiệu quả giãn mạch.

- Tổn thương các ống thận cũng có thể gây thiếu niệu, vì các mảnh vụn ống thận có thể làm tắc dòng nước tiểu và thường gây tăng áp lực trong ống, vì vậy làm giảm tỷ lệ lọc cầu thận.

- Hơn nữa, dịch từ các ống bị tổn thương có thể chảy vào mô kẽ gây tăng áp lực kẽ và xẹp các ống.

- Cuối cùng, có một số bằng chứng về tác động trực tiếp của độc tố trên hiệu quả siêu lọc của vách mao mạch cầu thận.

Cơ chế nào trong số các cơ chế này là quan trọng nhất trong khởi phát của thiếu niệu thì không được biết rõ và hình như sự kết hợp giữa các hiệu quả này là cần thiết.

### *Hình thái học:*

Hoại tử ống thận cấp thiếu máu có đặc điểm là hoại tử ống thận từng ổ nhiều điểm dọc theo ống thận. Ở vùng tổn thương rộng thường kèm theo vỡ các màng đáy (tan ống) và tắc lồng ống do các trụ niệu. Hoại tử ống thận thường khó thấy nên có thể bị bỏ qua. Đoạn thẳng của ống lượn gần và cành lên trong tuỷ thận đặc biệt dễ tổn thương nhưng hoại tử ống có thể xảy ra ở đoạn xa và thường kết hợp với trụ niệu. Trụ trong cũng như trụ hạt sắc tố rất phổ biến, đặc biệt ở các ống lượn xa và ống gòp. Các trụ này gồm chủ yếu là các protein. Protein Tamm-Horsfall (một loại glycoprotein đặc hiệu bình thường do các tế bào của cành lên và ống xa chế tiết ra phôi hợp với hemoglobin, myoglobin và các protein huyết tương khác). Những hình ảnh khác là phù kẽ và xâm nhập bạch cầu. Cũng thường có những bằng chứng về thoái hoá tế bào: tế bào biểu mô thấp xuống, nhân ưa kiềm và thường có hình ảnh nhân chia (tái sinh). Trong quá trình diễn biến bệnh sự tự tái sinh này sẽ tạo lại các ống và nếu sống sót sẽ không có bằng chứng sót lại của tổn thương ống thận.

Hoại tử ống thận cấp do nhiễm độc thường biểu hiện bằng tổn thương ống thận cấp, rõ nhất ở ống lượn gần. Về mô học, hoại tử ống thận cấp có thể không đặc hiệu hoàn toàn nhưng hơi khác nhau với ngộ độc một số chất. Ví dụ với clorur thuỷ ngân, những tế bào bị tổn thương nặng nhưng chưa chết có thể chứa các thể vùi ưa toan lớn. Muộn hơn, những tế bào này có thể bị hoại tử hoàn toàn, bị bong vào trong lồng và bị vôi hoá. Trái lại nhiễm độc tetrachlorur carbon có đặc điểm là tích luỹ mõ trung tính trong các tế bào bị tổn thương. Chính sự tích luỹ mõ này sẽ dẫn đến hoại tử các tế bào ống. Ethylen glycol gây phồng, thoái hoá hốc và thoái hoá nước của tế bào ống lượn gần. Các tinh thể oxalat calci thường xuất hiện trong các trường hợp ngộ độc này.

### *Diễn biến lâm sàng:*

Điễn biến lâm sàng của ngộ độc ống thận cấp có thể chia thành các giai đoạn: khởi đầu, duy trì và sửa chữa.

Giai đoạn khởi đầu giới hạn trong vòng 36 giờ đầu và trong các thể thiếu máu của hoại tử ống thận cấp thường bị lấn át bởi những biểu hiện nội khoa, ngoại hoa hay sản khoa. Dấu hiệu duy nhất là giảm nhẹ lượng nước tiểu kèm theo tăng urê huyết. Vào thời điểm này, thiếu niệu có thể được cắt nghĩa là do giảm tạm thời lưu lượng máu tới thận.

Giai đoạn duy trì có đặc điểm là giảm rõ rệt lượng nước tiểu từ 40ml đến 400ml mỗi ngày (thiếu niệu) với quá tải nước và muối, tăng urê huyết, tăng kali huyết, nhiễm acid do chuyển hóa và các biểu hiện khác của tăng urê huyết trội lên trong thời kỳ này. Với sự chú ý thích đáng tới việc bù nước và điện giải gồm cả thẩm tích, bệnh nhân có thể vượt qua cơn thiếu niệu.

Giai đoạn hồi phục được báo hiệu bởi sự tăng dần lượng nước tiểu, có thể

đạt tới 3 l/ngày. Các ống còn bị tổn thương, vì vậy một lượng lớn nước, natri và kali bị mất theo nước tiểu, giảm kali huyết hơn là tăng kali huyết trở thành một vấn đề quan trọng trên lâm sàng. Kết quả là khả năng dễ bị nhiễm khuẩn tăng, đặc biệt trong giai đoạn này. Chức năng ống thận dần dần được hồi phục với sự cải thiện khả năng cọ đặc. Đồng thời mức urê huyết và creatinin bắt đầu trở lại bình thường. Những thay đổi chức năng ống có thể tồn tại trong nhiều tháng nhưng phần lớn bệnh nhân đạt được giai đoạn hồi phục thường là hồi phục hoàn toàn.

Tiên lượng của hoại tử ống thận cấp phụ thuộc vào diễn biến lâm sàng ở giai đoạn phát triển bệnh. Hồi phục hy vọng với hoại tử ống thận cấp khi độc tố không gây nên những tổn thương nặng tới các cơ quan khác như gan và tim. Trái lại trong choáng gây nên do nhiễm khuẩn huyết hay bong lan rộng, tỷ lệ tử vong có thể tăng lên tới trên 50%.

Tới 50% bệnh nhân có hoại tử ống thận cấp có thể không có thiếu niệu và có thể tăng khối lượng nước tiểu. Cái gọi là viêm ống thận cấp không thiếu niệu thường xảy ra đặc biệt với độc tố thận và thường có xu hướng có diễn biến lâm sàng lành tính hơn.

#### 4. U CỦA THẬN

Cả u lành và u ác tính có thể gặp ở thận. Nói chung u lành thường là một phát hiện ngẫu nhiên khi mổ tử thi và ít có ý nghĩa trên lâm sàng. Theo thứ tự phổ biến nhất của u ác là ung thư tế bào thận, sau đó là u Wilms gặp ở trẻ em.

##### 4.1. U lành tính

U tuyển vỏ, u tuyển thường nhỏ, biệt lập có nguồn gốc từ tế bào ống, gặp phổ biến khi mổ tử thi.

Giải phẫu bệnh:

Đại thể: u thường có bán kính nhỏ hơn 2cm, u chỉ gặp ở vùng vỏ và về đại thể là một nhân u có vỏ bọc, biệt lập, màu xám, vàng nhạt.

Vi thể: u gồm những cấu trúc nhú, chia nhánh, kết hợp với nhiều cấu trúc hình lá dương xỉ lồi vào trong các khoang u nang.

Các tế bào cũng có thể phát triển thành các ống nhỏ, các tuyến, các dải và những khối tế bào hoàn toàn không biệt hoá.

Loại tế bào của các hình thái phát triển này khá đều, không có hình bất thường. Các tế bào hình khối vuông hay hình đa diện, có nhân ở trung tâm nhỏ, đều và có bào tương chứa đầy các hốc mõ.

Về tiêu chuẩn mô học, các u này không khác ung thư biểu mô tuyển tế bào thận. Trong việc chẩn đoán phân biệt, kích thước u có ý nghĩa chẩn đoán,

những u có đường kính lớn hơn 3cm thường gây di căn trong khi các u nhỏ hơn 3cm không di căn. Điều này chỉ có ý nghĩa như một chỉ điểm vì ung thư biểu mô tuyến có thể phát sinh từ một u tuyếnn.

Mặt khác tuy phần lớn u biểu mô tuyến của thận thường được phát hiện ngẫu nhiên khi mổ tử thi, các u có kích thước trung gian (từ 2-3cm) có thể được phát hiện trên lâm sàng qua xét nghiệm X quang hay khi phẫu thuật. Trong trường hợp này, phải xem xét và điều trị các khối u có kích thước giáp ranh như một ung thư sớm.

U xơ thận hoặc hamactom (u tế bào kẽ túy thận):

Khi khám nghiệm tử thi có thể phát hiện thấy các ổ nhỏ mô cứng, màu trắng xám ở vùng tháp thận. Xét nghiệm vi thể thấy u gồm các sợi tạo keo và các tế bào giống nguyên bào xơ. Về siêu cấu trúc, các tế bào có đặc điểm của các tế bào kẽ thận. Các u không có bản chất ác tính.

U mạch cơ mõ:

U lành tính này gồm các mạch máu, cơ trơn và mõ. Các u mạch cơ mõ gấp ở 25-50% bệnh nhân có xơ cứng củ, một bệnh có đặc điểm là có tổn thương ở vỏ não gây động kinh và chậm phát triển tinh thần cũng như nhiều bất thường ở da.

U tế bào hạt (oncocytome):

Đó là loại u biểu mô bao gồm những tế bào lớn, ưa toan có nhân tròn nhỏ, có vẻ lành tính. Về siêu cấu trúc, tế bào có nhiều ty lạp thể. Về đại thể u có màu nâu vàng và tương đối thuần nhất. U thường có vỏ bọc. Tuy thế u có thể đạt tới một kích thước lớn (tới 12cm đường kính). U được chia thành 3 độ mô học. Phần lớn u thuộc độ I thường lành tính và không bao giờ di căn. Các u độ cao hơn có thể di căn ở một số nhỏ các trường hợp.

#### 4.2. U ác tính (ung thư tế bào thận)

Ung thư tế bào thận chiếm khoảng 1 đến 3% ung thư tất cả các phủ tạng và chiếm khoảng 85 đến 90% tất cả các ung thư thận ở người lớn. Chúng thường xảy ra ở những người già, thường ở thập kỷ thứ 6 và thứ 7 của đời sống. Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ. Tỷ lệ nam/nữ là 3/1. Vì u có màu vàng trên đại thể và tế bào u giống tế bào sáng vỏ thượng thận nên trước đây người ta gọi là u thượng thận. Ngày nay người ta biết rằng các u này phát sinh từ biểu mô ống thận và vì vậy u được gọi là ung thư biểu mô tuyến.

Nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tần số ung thư biểu mô tuyến của thận cao hơn ở những người hút thuốc lá hoặc thuốc xì gà. Các yếu tố di truyền cũng có ý nghĩa. Gần như 2/3 số bệnh nhân mắc hội chứng Von Hippel-Lindau có đặc điểm là có u nguyên bào huyết quản ở hệ thống thần kinh trung ương và vòm mạc sê phát sinh ung thư biểu mô tế bào thận hai bên, thường nhiều ổ. Những

nghiên cứu mới đây đã chứng minh rằng các gen của hội chứng Von Hippel-Lindau nằm trên nhiễm sắc thể số 3, trên tay ngắn của nhiễm sắc thể số 3 (3p25-26) có vai trò trong sinh ung thư thận. Các bất thường nhiễm sắc thể khác gặp trong ung thư nhú.

#### *Giải phẫu bệnh:*

##### **Đại thể:**

Hình ảnh đại thể của u khá đặc hiệu. U có thể phát sinh ở bất cứ phần nào của thận nhưng thường phổ biến ở hai cực, đặc biệt là cực trên. Thường là một u duy nhất. Khối u có hình cầu đường kính từ 3-5cm có màu vàng xám trắng làm biến dạng thận. Thường có những vùng hoại tử thiếu máu, màu trắng xám, đục, những ổ biến đổi màu sắc do chảy máu và những vùng mềm nhũn. Vùng ranh giới thường rõ và thường nằm trong vỏ thận. Tuy nhiên những nhân vách tinh nhỏ thường gặp ở vùng xung quanh và là bằng chứng rõ ràng về tính xâm lấn của tổn thương. Khi u lan rộng nó có thể lồi vào các đài và bể thận và thường tạo thành những hình nấm, đôi khi lan tràn xuống niệu quản. Một trong những đặc điểm nổi bật của u này là khuynh hướng xâm nhập vào tĩnh mạch thận và tạo thành một cột đặc tế bào trong lòng mạch. Sự lan tràn tiếp theo có thể tạo nên một dây liên tục tế bào u vào tĩnh mạch chủ dưới và thậm chí vào tim phổi.

##### **Vi thể:**

Hình thái phát triển u thay đổi từ dạng nhú tới dạng đặc, bè, ống nhỏ. Trên một u có thể gặp tất cả các hình thái phát triển trên. Loại tế bào u phổ biến nhất là tế bào sáng (khoảng 70%) có hình tròn hay hình đa diện và bào tương tế bào sáng, rộng, khi nhuộm đặc biệt thấy bào tương tế bào có chứa glycogen và lipid. Loại nhú chiếm khoảng 15% và gồm các tế bào sáng hay tế bào hạt (ung thư biểu mô thận tế bào hạt). Loại ung thư tế bào hạt có bào tương ưa toan vừa phải, phát triển theo dạng sarcom và có tiên lượng xấu hơn. Phần lớn các khối u biệt hoá cao (độ 1 và 2) nhưng một số u ở độ 4 có nhân không điển hình rõ tạo thành các nhân kỳ quái và nhân khổng lồ. Mô đệm thường nghèo nhưng nhiều mạch máu.

#### *Diễn biến lâm sàng:*

Ba dấu hiệu chẩn đoán kinh điển là đau vùng xương sườn - cột sống, sờ thấy u và đái máu chỉ xuất hiện ở khoảng 10% trường hợp. Triệu chứng đáng tin cậy nhất trong ba triệu chứng trên là đái máu thường xuất hiện trong khoảng 90% trường hợp. Tuy nhiên huyết niệu thường không liên tục và có thể chỉ là huyết niệu vi thể và vì vậy u tồn tại không có triệu chứng cho đến khi đạt tới một kích thước lớn. Vào thời điểm này u thường có triệu chứng toàn thân như sốt, khó chịu, mệt mỏi, sút cân. Kiểu phát triển không triệu chứng này xảy ra ở nhiều bệnh nhân, vì vậy u có thể đạt tới đường kính trên 10 cm khi phát

hiện ra. Cùng với sốt và những triệu chứng vừa nêu trên, ung thư biểu mô thận còn gây nhiều hội chứng cận u do sản xuất hormon bất thường như tăng hồng cầu, tăng calci máu, rối loạn chức năng gan, nữ tính hay nam tính hoá, hội chứng Cushing, tăng bạch cầu ái toan, phản ứng dạng bạch cầu và nhiễm chất dạng hột. Một trong những đặc điểm phổ biến của u này là khuynh hướng tạo nên những di căn lớn trước khi chưa có bất kỳ hội chứng hay triệu chứng tại chỗ nào. Khoảng 25% bệnh nhân ung thư biểu mô thận có bằng chứng của di căn trên X quang vào lúc đến khám. Vị trí di căn phổ biến nhất là phổi (trên 50%) và xương (33%), sau đó theo thứ tự là hạch bạch huyết vùng, gan, thượng thận và não. Trong 10 - 15% trường hợp ung thư nguyên phát di căn chéo sang thận bên kia.

Để có tiên lượng tốt, điều quan trọng nhất là ung thư biểu mô thận phải được chẩn đoán ở giai đoạn sớm nhất có thể được. Việc này thường được thực hiện khi phát hiện thấy huyết niệu ở bệnh nhân trung niên hay bệnh nhân già. Siêu âm thận, chụp cắt lớp thận, chụp cắt lớp vi tính và chụp bể thận có tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch giúp cho chẩn đoán phân biệt một u nang đơn thuần với một ung thư. Tế bào học nước tiểu cũng có thể giúp ích cho chẩn đoán u. Thời gian sống thêm 5 năm trung bình của bệnh nhân u tế bào thận vào khoảng 45% và tới 70% số bệnh nhân này không có di căn xa.

Nếu có xâm nhập tĩnh mạch thận hoặc lan tràn vào mõ quanh thận, sống thêm 5 năm giảm xuống khoảng 15-20%. Cắt thận là biện pháp điều trị chọn lọc.

#### 4.3. U nguyên bào thận (u Wilms)

U nguyên bào thận hay u Wilms thuộc loại u phôi của thận. U thường gặp ở trẻ em.

Đại thể:

U nguyên bào thận thường là một khối hình cầu một ổ, giới hạn rõ với nhu mô xung quanh. Tuy nhiên khoảng 10% trường hợp u có nhiều ổ. Khi u có nhiều ổ thường có tăng nguy cơ hình thành tiếp các u ở phần thận còn lại. U có nhiều ổ thường dễ chẩn đoán.

Diện cắt của u nguyên bào thận thường có màu xám nhạt đồng nhất. Tuy nhiên thường có chảy máu, hoại tử từng ổ và hình thành các u nang. Mật độ u thường mềm giống mô não. Trường hợp u có nhiều mô đệm thường có mật độ chắc giống cơ. Hiện tượng vôi hóa ít phổ biến. Khi các vách xơ trội lên thường phân chia u thành những cục.

U nguyên bào thận có thể phát sinh ở bất cứ vị trí nào của thận và tổn thương thường chèn ép nhu mô thận ở vùng rìa khối u. Trường hợp hiếm gặp u lồi lên mặt thận có thể gây nhầm lẫn với u nguyên bào thận ngoài thận. Có thể gặp hình thái phát triển dạng đa polip phát triển vào hệ thống dài bể thận và

thận ứ nước có viêm thận-bể thận thường gặp. U nguyên bào thận có thể xâm nhập vào mạch máu và tinh mạch. Tinh mạch thận và các nhánh của nó thường có các huyết khối, nó thường dính và có thể lan tràn tới tinh mạch chủ dưới và nhĩ trái.

Vì thế:

Hiếm có loại u nào có hình thái tế bào, mô và các giai đoạn biệt hoá của nó đa dạng như u nguyên bào thận. Phần lớn các tài liệu nhấn mạnh cái gọi là hình ảnh ba pha (ba loại) của u nguyên bào thận gồm nguyên bào, đệm và biểu mô. Tuy nhiên không nhất thiết phải có tất cả các loại hình thái trên các mẫu sinh thiết. Các tổn thương một loại tế bào cũng không phải hiếm. Mỗi loại trong ba loại tế bào chính trên gặp trong u nguyên bào thận thường có nhiều dạng và độ biệt hoá.

Hình thái nguyên bào mầm phôi

Các nguyên bào của u nguyên bào thận là những tế bào nhỏ đứng sát nhau, tỷ lệ nhân trên nguyên sinh chất lớn, không có bằng chứng về sự biệt hoá theo hướng biểu mô hay mô đệm trên hiển vi quang học, mặc dù nghiên cứu siêu cấu trúc phát hiện bằng chứng của sự biệt hoá biểu mô trong phần lớn các tế bào có hình thái u nguyên bào thận trên hiển vi quang học.

Các hình thái của nguyên bào mầm được chia làm 2 loại:

Nguyên bào mầm lan toả: các dải đơn dạng của các tế bào nhỏ thâm màu với vùng giáp biên xâm nhập lan toả. U thường có tính chất xâm nhập mạnh và thường có dấu hiệu lan tràn khỏi giai đoạn I. Tuy nhiên cũng gặp trường hợp ngoại lệ là các u nguyên bào thận có vùng rìa phát triển theo kiểu hành trưởng và không xâm nhập. Rất may là u có tính chất xâm lấn mạnh nhưng phần lớn các trường hợp đáp ứng tốt với các phác đồ điều trị hiện đại. Ở các u di căn, hình thái nguyên bào mầm lan toả thường dễ nhầm với u tế bào nhỏ của trẻ em. Các nghiên cứu siêu cấu trúc hoặc nhuộm đặc biệt khác có thể giúp ích cho chẩn đoán chính xác.

Hình thái nguyên bào mầm phôi dạng cơ quan

Hình thái này có đặc điểm là sự kết hợp thành cấu trúc dạng cơ quan của các tế bào mầm. Các cấu trúc này thường nằm trong một trung mô nhày. U thường không có tính xâm nhập quan sát thấy với hình thái lan toả không dính và có xu hướng giới hạn rõ ngay cả ở giai đoạn muộn. Nhiều hình thái dạng cơ quan có thể gặp.

U nguyên bào mầm phôi dạng ngoằn nghèo (dạng rắn): các tế bào u xếp thành các dải uốn lượn ngoằn ngoèo, các dải tế bào thường nối với nhau và được phân cách bởi mô đệm dạng nhày. Đây là một hình thái đặc biệt của u nguyên bào thận và rất quan trọng để phân biệt với các thể u khác.

**U mầm phôi dạng cục:** u mầm phôi dạng cục là những ổ tròn tế bào, những ổ tế bào này có dạng cầu trên hình lập thể.

**U nguyên bào mầm phôi dạng đáy:** u nguyên bào phôi dạng đáy có cách sắp xếp tế bào dạng dải ngoằn ngoèo hay dạng cục nhưng khác với các thể trên, các đám hoặc dải tế bào được giới hạn bởi một lớp tế bào hình trụ hay hình khối vuông.

Sự biệt hoá tế bào biểu mô của u nguyên bào thận gồm nhiều loại tế bào và độ biệt hoá khác nhau.

Hình thái tế bào biểu mô giống các giai đoạn tạo thận bình: dạng ống, dạng cầu thận, dạng nhú, cấu trúc dài bể thận. Các loại tế bào khác gồm biểu mô nhầy, biểu mô dạng biểu bì, các cấu trúc thần kinh, các tế bào thần kinh nội tiết.

Sự biệt hoá biểu mô ống của u nguyên bào thận là hình thái biểu mô phổ biến nhất. Nó có các dạng từ những dấu vết sơ sài của sự hình thành ống trong những ổ nguyên bào mầm có thể nhận biết được tới những ống biệt hoá cao giống với các đơn vị thận của thận trưởng thành. Các lồng ống thực sự có trên hầu hết các mảnh sinh thiết và sự hiện diện của các lồng ống cho phép phân biệt chắc chắn u nguyên bào thận với u nguyên bào thần kinh.

Sự biệt hoá cầu thận cũng gặp phổ biến trong u nguyên bào thận. Nó được sắp xếp từ những cấu trúc dạng nhú đơn thuần lồi vào các lồng ống của u, tương quan của nó với tạo cầu thận có thể hình dung được khi những cầu thận đã phát triển cao thực sự. Có thể gặp nhiều cấu trúc nhú lớn có bản chất phức tạp hơn và cũng có thể biểu hiện như một sự lạc chỗ trong quá trình tạo cầu thận.

Mô đệm:

Những loại tế bào chính của mô đệm gặp trong u nguyên bào thận có thể bao gồm: không biệt hoá, dạng nhầy, nguyên bào xơ, cơ trơn, cơ vân, tế bào mỡ, sụn, xương và dạng xương, thần kinh. Phổ biến nhất là những tế bào đệm dạng nhầy và các tế bào trung mô hình thoi có dạng không thuần thực. Cơ vân thường được coi là tế bào đệm dị loại và có thể ở mức biệt hoá cao. Sự có mặt của các cơ vân trong u nguyên bào thận cần được phân biệt với u dạng cơ vân. Trên thực tế khi có mặt cơ vân cho phép loại trừ chẩn đoán u dạng cơ vân. Một số tác giả phân biệt u nguyên bào thận có sự ưu thế của cơ vân bằng cách sử dụng danh từ u "nguyên bào thận, u cơ vân thai nhi". Tuy nhiên một số tác giả không tán thành việc dùng thuật ngữ này vì u nguyên bào thận có tính đa dạng cao về cấu trúc nên không thể thêm các tên gọi khác vào loại u này.

Hậu quả của liệu pháp trên cấu trúc của u nguyên bào thận:

Hoá liệu pháp hiện đại đã chứng minh có hiệu quả trong việc điều trị phần lớn các trường hợp u nguyên bào thận và nhiều trung tâm hiện nay dùng hoá trị liệu trước khi điều trị phẫu thuật cho những trường hợp được lựa chọn

như các tổn thương hai bên, di căn và u không cắt bỏ được. Hoá trị liệu thường gây hoại tử cả khối của những loại tế bào không thuần thực, sinh sản tích cực của nguyên bào thận, nhưng với những loại tế bào biệt hoá ở giai đoạn cuối thuần thực thường không có hiệu quả.

#### *Hình ảnh lâm sàng:*

U nguyên bào thận có thể xảy ra ở bất kỳ tuổi nào của đời sống từ bào thai đến tuổi già nhưng đỉnh cao là giữa 2 và 5 tuổi, với trên 90% trường hợp được chẩn đoán trong 6 năm đầu của đời sống. Tuổi trung bình vào lúc chẩn đoán là 36 tháng ở con trai và 42 tháng ở con gái. Mặc dù những thí dụ không bàn cãi về bệnh người lớn đã được công bố, nhiều khối u được chẩn đoán là u nguyên bào thận là u thần kinh biểu mô nguyên phát của thận, ung thư biểu mô tế bào thận dạng sarcom, sarcom thận và các u khác. Khoảng 5% trường hợp là u nguyên bào thận hai bên.

Bệnh có tính gia đình của u nguyên bào thận đã được mô tả với kiểu di truyền gen trội. Nhiều hội chứng dị hình kết hợp với tăng nguy cơ mắc u nguyên bào thận:

- Quan trọng nhất là hội chứng VAGR (u Wilms, không móng mắt, bất thường cơ quan sinh dục và phát triển tinh thần chậm).
- Hội chứng Beckwith Wiedmann đặc biệt phát triển quá mức không cân đối (phì đại nửa người).
- Hội chứng Drash: bất thường của đường sinh dục và tuyến sinh dục với hội chứng thận hư và xơ cứng gián mạch lan toả.

Khi có một u thận ở trẻ em kèm theo một trong những bệnh trên là một gợi ý khá chắc chắn của u nguyên bào thận. Hội chứng VAGR thường kết hợp với thiếu nhiễm sắc thể 11p13 trong khi hội chứng Beckwith Wiedmann thường biểu hiện một thiếu hụt nhiễm sắc thể xa hơn ở 11p; hoặc ở 11p14 hoặc 11p15.5. Một số trường hợp u nguyên bào thận gia đình không có bằng chứng về sự bất thường của nhiễm sắc thể trên những vùng này của nhiễm sắc thể 11. Vì vậy có thể nghĩ rằng bất thường ở nhiều vị trí nhiễm sắc thể có thể là tiền tố của u nguyên bào thận.

# BỆNH CỦA HỆ LYMPHO - TẠO HUYẾT

## BỆNH HẠCH LYMPHO

### 1. CƠ SỞ MÔ HỌC VÀ TẾ BÀO

#### 1.1. Hạch lympho

Hạch lympho là đơn vị chức năng của mô lympho, có vai trò chủ yếu trong nhiều cơ chế bảo vệ của cơ thể. Hạch lympho hình tròn hoặc bầu dục, kích thước từ vài milimet đến 1 centimet, nằm trên đường lưu thông của mạch lympho. Vỏ hạch là một mô liên kết, dày lên ở rốn hạch bao quanh các mạch lympho ra; trong hạch có các vách ngăn liên kết mảnh và một mạng lưới sợi võng làm khung nâng đỡ. Người ta phân biệt ba vùng:

Vùng vỏ hạch bao gồm các nang lympho, các nang có hình dạng thay đổi tùy theo giai đoạn hoạt động: nang nguyên thủy là những đám hình tròn tập hợp các lympho bào nhỏ, không có nhân chia; nang thứ phát xuất hiện sau kích thích của kháng nguyên, có trung tâm sáng hoặc tâm mầm chứa các lympho bào dòng B gọi là các tế bào tâm nang (nguyên tâm bào, tâm bào còn gọi là tế bào lớn và nhỏ, nhân không có khía hoặc có khía), các đại thực bào và tế bào võng có đuôi; lớp áo vỏ bao quanh nang là các lympho bào nhỏ dòng B.

Vùng tuy hạch có nhiều xoang lympho, động mạch và tĩnh mạch nhỏ, và các dây tuỷ chứa các lympho bào. Khi bị kích thích mạnh bởi kháng nguyên có thể xuất hiện các tâm sáng ở dây tuỷ. Cả hai vùng vỏ hạch và tuy hạch là vùng của tế bào B, đảm nhiệm vai trò trong phản ứng miễn dịch dịch thể.

Vùng cận vỏ hạch nằm giữa vùng vỏ và vùng tuy hạch bao gồm cả mô lympho liên nang. Đây là vùng của các lympho bào T di động, có vai trò trong phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Hình ảnh đặc trưng của vùng này là có nhiều tiểu tĩnh mạch hậu mao quản với tế bào nội mô cao và các lympho bào nằm trong vách; các lympho bào trong lòng và vách các tiểu tĩnh mạch biểu thị mức độ tái tuần hoàn của lympho bào. Vùng cận vỏ hạch còn có các tế bào võng chia nhánh.

Các mạch lympho đến chui qua vỏ bào xơ, mở vào xoang bờ và nối thông với một mạng lưới các xoang dày đặc trong hạch, rồi hòa nhập vào các mạch lympho ra ở rốn hạch. Tế bào nội mô của các xoang dưới vỏ bào xơ và của các mạch lympho đến, mạch lympho ra không có đặc tính thực bào; ngược lại, tế bào nội mô của các xoang trong hạch có tính thực bào mạnh. Các động mạch và

tĩnh mạch qua rốn hạch rồi toả vào vùng tuỷ, vùng cận vò hạch và phần sâu của vùng vò, các mạch khác xâm nhập vào vò bao xơ cung cấp máu cho phần nông vùng vò.

## 1.2. Lympho bào

Theo chức năng người ta chia làm 2 dòng lympho bào T và lympho bào B. Lympho bào không T không B chưa rõ chức năng.

### 1.2.1. Lympho bào T

Sinh ra từ tủy xương nhưng được nhân lên và thực hiện giai đoạn biệt hoá đầu tiên ở vùng vò tuyến ức nên còn gọi là lympho bào phụ thuộc tuyến ức. Một phần lớn lympho di chuyển vào vùng tủy tuyến ức và các vùng lympho T của mô lympho ngoại vi như vùng cận vò hạch, bao lympho quanh tiểu động mạch lách; tại các nơi đó chúng tiếp tục biệt hoá dưới tác động của các yếu tố tuyến ức hoà tan. Lympho bào T ngoại vi có đời sống dài (nhiều tháng hoặc nhiều năm) và thường xuyên di chuyển trong các mạch lympho và máu đến các mô lympho để thực hiện các phản ứng miễn dịch.

Khi tiếp xúc với kháng nguyên, lympho T tăng sản thành nhiều dạng hoạt động khác nhau.

- Lympho T độc tế bào (Tc): tiêu hủy các tế bào sau khi dính với màng của chúng có mang các kháng nguyên đã tác động ban đầu.

- Lympho T tác động (Te): chế tiết nhiều loại lymphokin, tác động theo nhiều cách:

Độc tế bào bằng các độc tố lympho bào (lymphocytotoxin) gây tiêu hủy các tế bào mang kháng nguyên đặc hiệu.

Kiểm soát phản ứng miễn dịch bằng các yếu tố Interferon II miễn dịch ngăn cản sự nhân lên của virus, yếu tố phân bào làm nhân lên các lympho B và T, yếu tố vận chuyển đưa các thông tin miễn dịch đến lympho T.

Tuyến mộ các bạch cầu đa nhân bằng các yếu tố hướng hoá động bạch cầu đa nhân trung tính (NCF) và hướng hoá động bạch cầu đa nhân toan tính (ECF).

Tuyến mộ và hoạt tác đại thực bào bằng các yếu tố ức chế đại thực bào (MIF) và hoạt tác đại thực bào (MAF).

Nhân lên của các tế bào nội mô huyết quản, các đại thực bào bằng yếu tố kích thích đơn dòng (CSF).

Gây phản ứng tiết dịch bằng yếu tố tăng tính thấm (PIF).

- Lympho bào T điều hoà gồm hai loại:

Lympho bào T trợ giúp (Th) tác động làm tăng sinh lympho T độc bào, hoạt hoá lympho bào B, tăng sinh sản và thuần thực thành các tương bào.

Lympho bào T kiềm chế độc bào (Ts): làm giảm sinh sản và giảm hoạt động của lympho bào Th và tình trạng miễn dịch "phụ thuộc T" của các lympho bào B.

- Lympho bào T nhớ (Tm): có đời sống dài và luôn được tái lưu thông trong máu, hạch lympho và các mô; chúng có vai trò đáp ứng miễn dịch thứ phát khi tiếp xúc trở lại với một kháng nguyên.

### 1.2.2. Lympho bào B

Được sinh sản từ tủy xương, di chuyển đến các nang lympho vùng vỏ hạch, các nang lympho của lách, mô lympho niêm mạc đường tiêu hoá và hô hấp. Lympho bào B có đời sống ngắn nên luôn luôn đổi mới, ít di chuyển, chúng có vai trò trong phản ứng miễn dịch dịch thể. Lympho bào B chế tiết các Immunoglobulin (Ig) bào gồm IgG, IgA, IgM, IgD và IgE, mỗi loại có trọng lượng phân tử riêng.

Khi bị kích thích bởi kháng nguyên các lympho B chuyển dạng thành nguyên bào miễn dịch rồi thành tế bào dạng lympho tương bào hoặc tương bào chế tiết các Ig. Mỗi clon tế bào chỉ chế tiết một loại Ig, mô lympho đường hô hấp và tiêu hoá chế tiết các IgA, IgE, ở các mô lympho khác tương bào chế tiết IgG và IgM.

Bằng các kỹ thuật hình thái thông thường không thể phân biệt được lympho T và B, người ta phải sử dụng các phương pháp miễn dịch và hoá mô miễn dịch, dùng các kháng thể đa dòng để phát hiện các globulin miễn dịch, các kháng thể đơn dòng để phát hiện các dám kháng nguyên đặc hiệu màng tế bào gọi là CD (*Cluster of differentiation*). Có rất nhiều loại CD. Lympho T thường có CD2, CD3, CD4 (T trợ giúp), CD5, CD7, CD8 (T độc bào) và CD45 - RO(UCHL - 1). Lympho B có biểu hiện của CD19, CD20(L26), CD22 và CD24; tế bào Reed - Sternberg có CD15, CD30 và CD74; tế bào gốc dương tính CD10, (CALLA), CD19 và CD38; bạch cầu một nhân có CD11, CD13 và CD14 và các tế bào khác v.v...

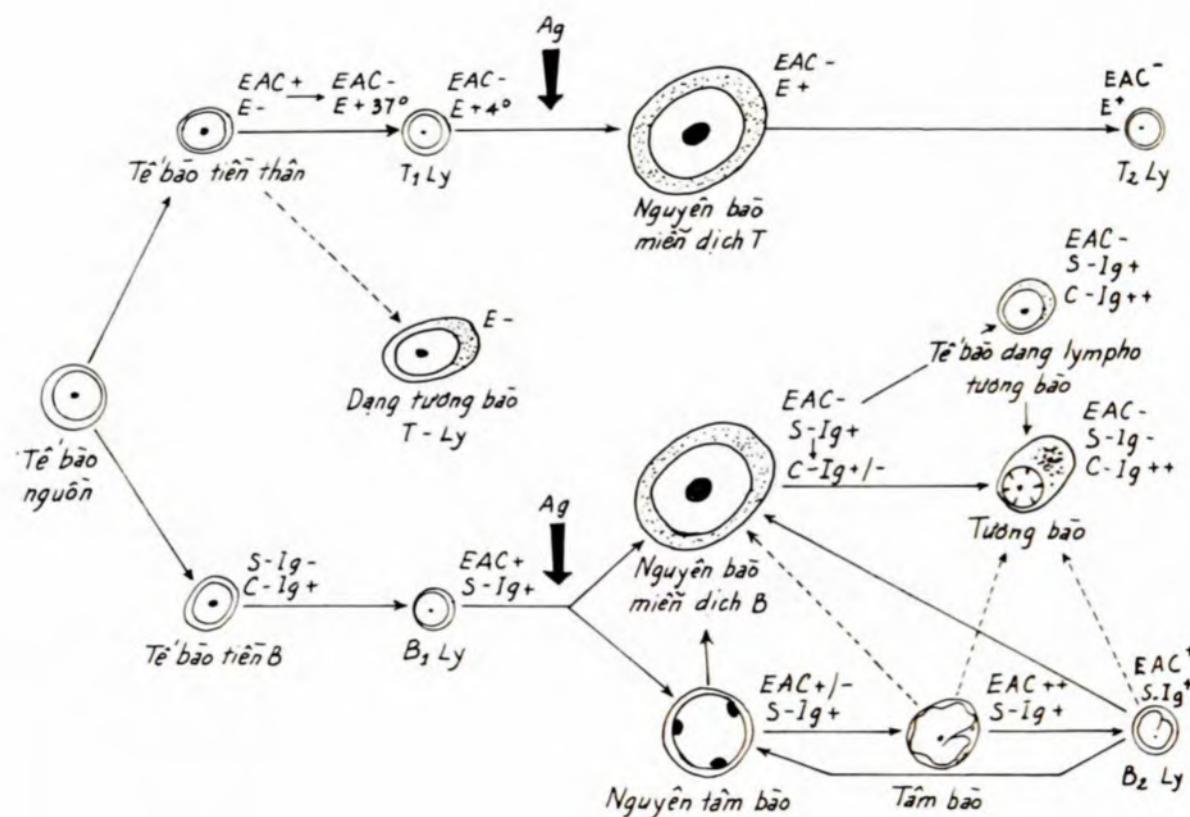
## 1.3. Các tế bào tâm nang

- Nguyên tâm bào (tế bào lớn): là những tế bào tương đối lớn, màng nhân không có khía, nhân nhạt màu và chứa 2 hoặc 3 hạt nhân, các hạt nhân thường bám vào màng nhân. Bào tương vừa phải và bắt màu kiềm khi nhuộm Giemsa.

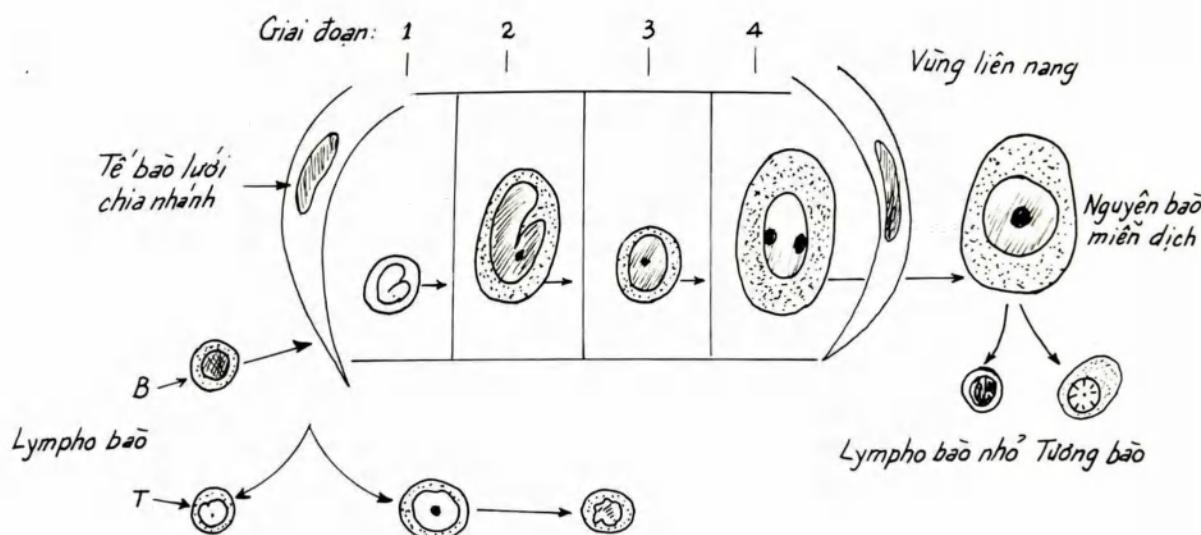
- Tâm bào (tế bào nhỏ nhân có khía): kích thước của tâm bào thay đổi, nhưng dễ nhận biết vì nhân có khía lõm (nhân khía) với các chất nhiễm sắc mịn, hạt nhân rất nhỏ ít bám vào màng nhân. Bào tương rất hẹp không ưa kiềm khi nhuộm bằng Giemsa.

#### 1.4. Nguyên bào miễn dịch

Các lympho bào B và T khi bị kích thích bởi kháng nguyên sẽ chuyển dạng thành các nguyên bào miễn dịch. Đó là các tế bào lớn (20micromet), nhân lớn hình tròn hoặc bầu dục, sáng màu và chứa một hạt nhân rất lớn ở giữa nhân. Bào tương rộng và kiểm tính khi nhuộm bằng Giemsa hoặc xanh pviolinin.



Hình 39a. Sơ đồ hệ thống tế bào T và B. Không biểu thị các nhóm nhỏ của lympho bào T.  
 EAC<sup>+</sup>: có thụ thể C<sub>3</sub> (tế bào tạo hoa hồng EAC); EAC<sup>-</sup>: không có thụ thể C<sub>3</sub>; E<sup>+</sup> có thụ thể với hồng cầu cừu (tế bào tạo hoa hồng tự nhiên với hồng cầu cừu); E<sup>-</sup>: không có thụ thể với hồng cầu cừu; Slg: globulin miễn dịch bề mặt (màng); Clg: globulin miễn dịch nội bào;  
 Ag: kháng nguyên



Hình 39b. Sơ đồ chuyển dạng của tế bào tâm mầm (theo Lukes)

## 2. HẠCH QUÁ SẢN

Là tổn thương không đặc hiệu rất thường gặp gây nên do các tác nhân kích thích khác nhau, thường liên quan đến một phản ứng viêm hoặc một đáp ứng miễn dịch hoặc cả hai. Hạch quá sản có thể thành nang (nốt) hoặc lan toả, bao gồm các loại lympho bào hoặc mô bào hoặc cả hai.

### 2.1. Quá sản nang

Thường liên quan đến phản ứng miễn dịch. Các nang lympho có kích thước lớn nhưng phần lớn vẫn thấy ở vùng vỏ hạch, nang quá sản thường hình tròn hoặc bầu dục hoặc có các góc cạnh. Vùng tâm mầm phản ứng thường rộng và có ranh giới rõ, bao gồm các nguyên bào miễn dịch, các tế bào tâm nang và đại thực bào có hoạt động thực bào. Nhân chia chỉ thấy ở vùng tâm mầm, không có ở ngoài nang và không có nhân chia không điển hình. Mạng lưới sợi võng ít thay đổi. Trong vùng mô hạch giữa các nang có các tương bào rải rác và các tĩnh mạch hậu mao quản với tế bào nội mô to. Vùng tuy hạch có tăng sinh tương bào. Không có xâm nhập tế bào ra vỏ hạch và mô mờ xung quanh.

Quá sản nang có thể gặp trong các phản ứng miễn dịch như bệnh huyết thanh, loại ghép, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ rải rác, viêm quanh khớp nối cục, giang mai thứ phát, sau tiêm vaccin và nhiều nguyên nhân khác chưa xác định.

Trong bệnh SIDA ở giai đoạn báo hiệu hạch lympho có tổn thương rõ

nhưng không đặc hiệu như: quá sản mạnh các nang lympho, vành lympho xung quanh các nang rất mảnh hoặc biến mất, vùng tâm mầm bị phá hủy phân tán rời rạc, các lympho bào nhỏ xâm nhập vào tâm mầm. Ở giai đoạn đầu quá sản nang rất rõ, có nhiều đại thực bào và các mảnh vụn tế bào, thường kèm theo quá sản vùng cận vỏ hạch.

Bằng kháng thể đơn dòng người ta thấy có sự đảo ngược của số lượng lympho bào T trợ giúp và lympho T kiềm chế trong quần thể tế bào của hạch, đặc biệt có tăng mạnh lympho độc bào T8 trong các tâm mầm. Trong giai đoạn cuối của bệnh vùng vỏ và cận vỏ hạch thoái triển dẫn đến teo đét hạch.

Quá sản nang trong một số trường hợp rất khó phân biệt với một u lympho nang (nốt). Sau đây là các tiêu chuẩn phân biệt theo Rappaport (1956) và được Nathwani phát triển thêm (1981):

<u>U lympho nang</u>	<u>Quá sản nang</u>
<u>Về cấu trúc</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phá vỡ hoàn toàn cấu trúc hạch bình thường.</li> <li>• Phân bố các "nang" đều ở cả vùng vỏ và vùng tuy hạch.</li> <li>• Hình dạng và kích thước các "nang" ít thay đổi.</li> <li>• Các "nang" không có ranh giới.</li> <li>• Xâm nhập tế bào u vào vỏ hạch và mô mỡ xung quanh, tạo thành nang hoặc không.</li> <li>• Nhiều sợi võng ở xung quanh các "nang".</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bảo tồn cấu trúc hạch bình thường.</li> <li>• Các nang nhiều ở vùng vỏ hạch.</li> <li>• Hình dạng và kích thước các nang thay đổi rõ: nang dài ra, có góc cạnh, hình quả tạ.</li> <li>• Vùng trung tâm phản ứng có ranh giới rõ.</li> <li>• Không có hoặc rất ít tế bào viêm ở vỏ hạch và mô mỡ xung quanh.</li> <li>• Mạng lưới sợi võng ít thay đổi.</li> </ul>
<u>Về tế bào</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Các "nang" gồm tế bào u đa hình thái, nhân không đều.</li> <li>• Không có các hoạt động thực bào.</li> <li>• Tương đối ít nhân chia, không có sự khác nhau về số lượng nhân chia ở trong và ngoài "nang"; thường là nhân chia không điển hình.</li> <li>• Typ tế bào ở trong và ngoài "nang" giống nhau.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vùng tâm mầm phản ứng gồm các nguyên bào miễn dịch và đại thực bào, không có hình ảnh nhân không đều.</li> <li>• Hoạt động thực bào ở vùng tâm nang.</li> <li>• Nhân chia vừa phải ở vùng tâm mầm, rất ít hoặc không có ở vùng ngoài; không có nhân chia không điển hình.</li> <li>• Có xâm nhập các tế bào viêm vào vùng mô hạch giữa các tâm mầm phản ứng.</li> </ul>

## **2.2. Tăng nguyên bào miễn dịch**

Bệnh hiếm gặp, thường có nhiều hạch to, kèm theo gan lách to và các triệu chứng toàn thân như sốt, sút cân, ban đỏ ở da, thiếu máu tan huyết, tăng globulin miễn dịch.

Tổn thương vi thể bao gồm:

- Xâm nhập nhiều nguyên bào miễn dịch, ít tương bào, đôi khi có cả bạch cầu đa nhân ưa toan và trung tính vào trong mô hạch.
- Quá sản mạnh hệ thống mạch, đặc biệt là các tĩnh mạch hậu mao quản.
- Lắng đọng chất vô hình ưa toan có phản ứng PAS dương tính ở trong mô kẽ, đôi khi ở trong thành mạch.

Bệnh thường liên quan đến một rối loạn miễn dịch, một phản ứng quá mẫn với một số thuốc, một số bệnh virus. Tiến triển thường nặng thêm khi có biến chứng nhiễm khuẩn, nấm hoặc virus; một số trường hợp chuyển biến thành u lympho ác tính nguyên bào miễn dịch.

## **2.3. Quá sản vùng cận vỏ**

Có thể quá sản lan tỏa hoặc thành nốt. Thường liên quan đến các bệnh da, viêm hạch do virus và một số ít phản ứng với thuốc đặc biệt là các thuốc chống động kinh.

Bệnh hạch lympho do các bệnh da (còn gọi là tăng vồng bào hạch, ăn mỡ và hắc tố do các bệnh da) thường gặp ở những bệnh nhân có tuổi mắc bệnh ngoài da như đỏ da toàn thân, chàm, vẩy nến và một số trường hợp u da sùi dạng nấm.

Tổn thương hạch thường khu trú ở vùng nách hoặc bẹn nhưng cũng có thể toàn thân. Nhiều hạch to, diện cắt màu vàng nhạt, đôi khi thấy rõ các vết hắc tố màu nâu đen tích tụ ở vùng ngoại vi hạch.

Hình ảnh vi thể cho thấy vùng cận vỏ hạch rộng. Các mô bào quá sản mạnh (đôi khi có cả tế bào khổng lồ và tế bào chia nhánh) tạo thành từng ổ đầy các nang lympho ra phía vỏ xơ hoặc vây quanh các nang. Trong bào tương các mô bào có các hốc nhỏ chứa mỡ và các hắc tố cho phản ứng với các thuốc nhuộm đặc hiệu.

Kèm theo có thể quá sản các nang lympho với sự xâm nhập của tương bào và rải rác ít bạch cầu ưa toan.

## **2.4. Quá sản xoang**

Quá sản các xoang hạch lympho thường gặp trong nhiều tình trạng bệnh khác nhau như:

- Quá sản xoang (tăng mô bào xoang) gặp trong các hạch nấm ở vị trí dẫn lưu của một vùng viêm hoặc một ung thư. Các xoang hạch giãn rộng chứa nhiều mô bào đa hình thái, đại thực bào trong bào tương của chúng chứa các chất thực bào khác nhau như hồng cầu, hemosiderin, mảnh vụn tế bào v.v... tùy thuộc vào từng tình trạng bệnh lý.

- Bệnh hạch to thành từng đám do tăng mô bào xoang (bệnh Rosai - Dorfman): thường xảy ra ở bệnh nhân trẻ, có xu hướng gặp nhiều ở người da đen Châu Phi, nhưng cũng gặp ở những nơi khác, Hoa Kỳ và Đông Âu. Một số trường hợp bệnh có tính gia đình. Hạch cổ hai bên sưng to thành đám, không đau, cũng có thể ở các nhóm hạch ngoại biên và trung tâm của các vùng khác kèm theo có hoặc không có hạch cổ. Bệnh nhân thường có sốt, tăng bạch cầu, tăng tốc độ lắng máu, tăng gammaglobulin máu.

Vi thể:

Vỏ hạch xơ hoá. Các xoang lympho giãn rất rộng đến mức làm xoá một phần hoặc toàn bộ cấu trúc hạch bình thường. Trong các xoang chứa đầy mô bào, lympho bào và tương bào. Các mô bào nhân to có hố trong nhân, bào tương rộng và sáng, chứa các giọt nhỏ mỡ trung tính. Trong bào tương của một số mô bào có các lympho bào nguyên vẹn (hiện tượng ăn lympho bào), đó là dấu hiệu có giá trị chẩn đoán bệnh. Một số mô bào khác ăn hồng cầu và tương bào.

Phần mô hạch ở vùng giữa các xoang chứa nhiều tương bào, một số thoái hoá trở thành thể Russell.

### 3. VIÊM HẠCH

Viêm hạch lympho rất thường gặp. Trong quá trình viêm của một cơ quan nào đó của cơ thể đều có sự tham gia của những hạch lympho vùng giải phẫu tương ứng. Như vậy viêm hạch có thể cấp tính, bán cấp hoặc慢 tính, có thể xuất tiết hoặc viêm hạt, có thể lan toả hoặc thành nốt.

Mọi tác nhân gây viêm như nhiễm khuẩn (vi khuẩn, virus, ký sinh trùng), nấm, các tác nhân lý, hóa, miễn dịch v.v... đều có thể gây viêm hạch.

#### 3.1. Viêm hạch thông thường

##### 3.1.1. Viêm hạch cấp tính

Thường là phản ứng của hạch với những ổ viêm thuộc vùng giải phẫu tương ứng với nhóm hạch đó, thí dụ nhóm hạch cổ viêm khi viêm họng, amidan, viêm tai giữa, hạch dưới hàm trong các bệnh răng miệng v.v... một hoặc nhiều hạch sưng to, đau, nóng, đôi khi đỏ cả vùng da phía ngoài.

Vi thể:

Các xoang hạch giãn rộng chứa dịch phù, các nang lympho quá sản vùng

tâm mầm. Đặc biệt là sự xâm nhập lan tỏa của bạch cầu đa nhân trung tính bình thường hoặc thoái hoá, mô bào và hồng cầu, đôi khi xâm nhập lan rộng ra vỏ bao xơ và mô xung quanh hạch. Các huyết quản sung huyết.

Tiến triển thường tốt, hạch trở lại bình thường sau điều trị hoặc chỉ tồn tại một số tâm mầm rộng, tăng mô bào xoang, xâm nhập tương bào rải rác và xơ hoá nhẹ vỏ bao xơ của hạch.

Tuy nhiên một số trường hợp có thể trở thành viêm hạch mủ, đó là những đám hạch viêm tấy (adenophlegmon) dính vào nhau, rò thông với nhau và lan ra mô quanh hạch, mật độ chắc hoặc mềm, chọc hút bằng kim nhỏ thường có mủ lẫn máu.

Viêm hạch mủ thường gặp ở các nhóm hạch ngoại vi vùng cổ, nách, bẹn. Nguyên nhân do các vi khuẩn sinh mủ như liên cầu, tụ cầu đặc biệt là lậu cầu khuẩn.

Khi mủ được dẫn lưu thoát ra ngoài và điều trị tốt, tổn thương viêm sẽ được dọn sạch, hàn gắn và hoá sẹo.

### 3.1.2. Viêm hạch mạn tính

Viêm hạch mạn tính có thể đến sau một viêm hạch cấp tính. Khi viêm nguyên phát thường khó tách biệt và thường hoà nhập về quan điểm cũng như hình thái học với quá sản hạch.

Hạch to vừa phải, tồn tại lâu, mật độ cứng và không đau. Hạch ở nếp bẹn thường to dần khi có viêm kín đáo và tái phát nhiều lần ở chi dưới, hạch dưới hàm viêm mạn tính do những viêm mạn tính ở vùng răng miệng v.v...

Ví thế: Hình ảnh thường gặp là quá sản lympho nang hoặc lan tỏa với các nguyên bào miễn dịch, tương bào, tế bào dạng lympho tương bào và mô bào, quá sản mô bào xoang rõ rệt hoặc vừa phải, tăng sinh tinh mạch hậu mao quản, xâm nhập tế bào viêm và xơ hoá vỏ bao liên kết của hạch.

## 3.2. Viêm hạch đặc hiệu

Người ta gọi là viêm hạch đặc hiệu nhiều loại viêm hạch dạng viêm hạt hoặc tạo thành nốt.

### 3.2.1. Lao hạch

Thường gặp ở những hạch vùng cổ, không đau. Nhiều hạch to và thường dính với nhau tạo thành khối hạch có nhiều cục, đôi khi có thể rò ra ngoài.

Ví thế: Thể điển hình bao gồm nhiều nang lao với các thành phần sau: vùng trung tâm hoại tử bã đậu, xung quanh là tế bào bán liên, tế bào khổng lồ Langhans và lympho bào. Nhiều nang lao không có hoại tử bã đậu, không có tế bào khổng lồ Langhans.

### *3.2.2. Sarcoidose hạch*

Sarcoidose (Bệnh Besnier - Boeck - Schaumann) có thể gây tổn thương ở nhiều cơ quan như da, phổi, mắt, tuyến nước bọt và hạch lympho.

Vi thể: tổn thương cơ bản là những ổ viêm hạt, nhỏ, không có hoại tử bã đậu, rất nhiều tế bào bán liên, ít tương bào và rải rác có thể có tế bào khổng lồ. Trong bào tương của tương bào và tế bào khổng lồ có thể thấy các thể vùi asteroid (các đám xoắn của sợi tạo keo) hoặc thể Schaumann hình tròn dưới dạng các lá mỏng đồng tâm và ngấm calci. Mạng lưới sợi vông bao quanh và xâm nhập vào các ổ viêm hạt, phát triển theo hướng xơ hoá.

Nguyên nhân sinh bệnh chưa xác định, tuy nhiên mycobacterium vẫn là thủ phạm nghi ngờ.

### *3.2.3. Viêm hạch do giang mai*

Thường gặp trong giang mai tiên phát và thứ phát, ít gặp ở giang mai thời kỳ 3. Xoắn trùng treponema pallidum sinh sản và lan rộng tức khắc trong 24 giờ sau một giai đoạn ở hệ thống lympho. Ở bệnh khoảng 3 tuần, sau đó xuất hiện vết loét giang mai và ít ngày sau đó có các hạch viêm (hạch thuộc vùng vết loét), thường là nhóm hạch bẹn. Hạch to vừa, mật độ chắc.

Vi thể: thường là một viêm hạch bán cấp bao gồm các tổn thương:

- Quá sản các nang lympho vùng vỏ hạch.
- Xâm nhập lan tỏa nhiều tương bào trong mô hạch.
- Tăng sản và viêm các tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch với các tế bào nội mô sưng to lồi vào trong lòng mạch (viêm tắc nội mạch); xâm nhập tế bào viêm trong vách mạch.
- Vỏ bào xơ quanh hạch có xâm nhập tương bào, lympho bào và xơ hoá tiến triển.

Đôi khi thấy một phản ứng viêm hạt có tế bào bán liên, tế bào khổng lồ, nhưng bao giờ cũng nhiều tương bào và có viêm huyết quản.

Phiến đồ áp hạch và tiêu bản mô bệnh học nhuộm bằng phương pháp đặc biệt hoặc huỳnh quang miễn dịch có thể thấy xoắn trùng giang mai, thường ở trong thành các huyết quản.

### *3.2.4. Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn*

Nguyên nhân gây bệnh là virus Epstein - Barr. Trong các thể điển hình thường có sốt, đau họng, lách to, hạch to; chẩn đoán thường dựa vào xét nghiệm máu và huyết thanh. Trong thể không điển hình, một sinh thiết hạch góp phần chẩn đoán xác định và loại trừ các u lympho ác tính.

Dấu hiệu đặc trưng của bệnh là sự xuất hiện trong máu, hạch lympho,

lách và gan những tế bào rất lớn, bào tương kiềm; nhân to, có thể có hai nhân; chất nhiễm sắc đóng vón thành cục.

Trong hạch lympho thường thấy tăng sinh nguyên bào miến dịch, tương bào thuần thực và không thuần thực. Quá sản nang với sự tăng sản thực bào và hoạt động thực bào. Tăng sinh huyết quản. Các xoang hạch còn thấy rõ và chứa nhiều tế bào lớn dạng lympho và nguyên bào miến dịch, đây là dấu hiệu quan trọng để phân biệt với một u lympho ác tính.

### 3.2.5. Viêm hạch với những ổ tế bào bán liên

Là loại viêm hạt gấp ở hạch lympho mà nguyên nhân chưa rõ (phản ứng thuốc, vaccin, virus v.v...)

Vi thể: hình ảnh nổi bật là trong các dây nang, đôi khi trong tâm mầm và vỏ bao xơ của hạch xuất hiện các đám tròn nhỏ mô bào dạng bán liên với bào tương sáng và ưa toan. Kèm theo có thể quá sản nang, tăng mô bào xoang vùng vỏ hạch và xâm nhập rải rác tương bào trong mô hạch và vỏ bao xơ.

## 4. BỆNH HODGKIN

Bệnh Hodgkin là một trong hai nhóm lớn của u lympho ác tính trong đó có tế bào Reed - Sternberg là tế bào đặc trưng của bệnh; kèm theo nhiều loại tế bào phản ứng như tương bào, mô bào, đại thực bào, bạch cầu da nhân ưa toan và lympho bào với mức độ nhiều hay ít của từng loại tuỳ thuộc vào typ mô học của bệnh.

Trước kia bệnh Hodgkin được coi là một thể đặc biệt của tăng sinh ác tính tế bào liên vông đi kèm với một phản ứng đặc biệt của mô phát sinh bệnh. Hiện nay người ta gợi ý rằng những tế bào Hodgkin không điển hình có lẽ là lympho bào T lúc đầu bị kích thích chống lại sự xâm phạm miến dịch rồi sau đó trở thành các tế bào ung thư do sự tác động dai dẳng của kháng nguyên và thoát ra khỏi quy luật đồng tồn. Những tế bào này mang kháng nguyên mới và gây nên một phản ứng bảo vệ miến dịch của vật chủ. Theo quan điểm này thì bệnh Hodgkin là một sarcom nguyên bào miến dịch T. Nhưng các tác giả khác lại chứng minh sự liên quan của lympho bào B và tế bào Hodgkin. Một số khác cho rằng những vông bào chia nhánh của vùng T có thể biến đổi thành các tế bào khuyết và những vông bào có đuôi của vùng B biến đổi thành các tế bào Reed - Sternberg.

Năm 1832 Thomas Hodgkin lần đầu tiên mô tả về lâm sàng 7 trường hợp bệnh của hạch và lách. Năm 1898 K.Sternberg rồi sau đó là Dorothy Reed mô tả các đặc điểm của tế bào sau này mang tên của họ (tế bào Reed - Sternberg) và đó là dấu hiệu đặc trưng để chẩn đoán bệnh Hodgkin. Năm 1944 phân loại của Jackson và Parker chia bệnh thành 3 typ: u bán hạt, u hạt và sarcom đã

dược áp dụng rộng rãi trong nhiều năm. Smetana và Cohen bổ sung thêm một typ xơ nốt vào phân loại trên (1956). Đến năm 1963 Lukes và cộng sự chia bệnh Hodgkin thành 6 typ. Tại Hội nghị Rye ở New-York (1966) phân loại Lukes được sửa đổi và gọi là phân loại Rye; phân loại này được áp dụng cho đến nay.

Jackson và Parker (1944)	Smetana và Cohen (1956)	Lukes (1963)	Rye (1966)
U bán hạt	U bán hạt	Lympho bào và mô bào, lan toả	Nhiều lympho bào
U hạt	Xơ nốt	Lympho bào và mô bào, nốt	Xơ nốt
Sarcom	U hạt	Xơ nốt	Hỗn hợp tế bào
	Sarcom	Hỗn hợp tế bào	Mất lympho bào
		Xơ hoá lan toả	
		Liên vông	

#### 4.1. Vi thể

##### 4.1.1. Tế bào Reed - Sternberg

Tế bào Reed - Sternberg điển hình có kích thước lớn (20-50micromet hoặc hơn). Bào tương rộng, thuần nhất hoặc dạng hạt, ưa toan nhẹ hoặc lưỡng tính. Nhân lớn, kích thước thay đổi, thường có những khe lõm chia nhân thành hai hoặc nhiều múi (hình ảnh giống như "rổ trứng" theo sự mô tả của một số tác giả), màng nhân dày, chất nhiễm sắc khô vón và tập trung nhiều ở sát màng nhân. Hạt nhân rất to, ưa toan, nằm giữa nhân và tách biệt với chất nhiễm sắc tạo nên một quầng sáng quanh hạt nhân. Đôi khi thấy tế bào hai nhân (hai múi nhân) đối xứng với nhau tạo nên hình ảnh "soi gương" hay "mắt cú". Hình ảnh nhiều nhân có thể chỉ là giả tạo mà thực chất là cấu trúc nhân nhiều múi của một tế bào đơn nhân, tuy nhiên một số tác giả cho rằng những tế bào Reed - Sternberg nhiều nhân thực sự có gặp trong một số trường hợp bệnh nhân Hodgkin. Cũng thường thấy những tế bào Reed - Sternberg thoái triển với bào tương bị co kéo bắt màu toan tính mạnh.

Những tế bào lớn, một nhân nhưng nhân không có múi, hạt nhân nổi rõ, gọi là tế bào Hodgkin hoặc tế bào dạng Sternberg. Loại tế bào này chỉ là dấu hiệu gợi ý, không thể chẩn đoán bệnh Hodgkin ngay đầu tiên nếu chỉ có riêng chúng xuất hiện; ít nhất phải có những tế bào nhân hai múi trong đó một múi có hạt nhân ưa toan. Tuy nhiên ở những bệnh nhân Hodgkin khi xem những sinh thiết tuỷ xương, gan hoặc các tạng khác nếu chỉ thấy riêng những tế bào một nhân không điển hình, đa hình thái này cũng đủ xác định sự lan tràn của bệnh mặc dù không thấy tế bào Reed - Sternberg.

##### 4.1.2. Đa hình thái

Pha trộn với những tế bào ác tính, trong mô Hodgkin còn có xâm nhập đa dạng các tế bào khác với tỷ lệ thay đổi như lympho bào nhỏ, nguyên bào

nguyên bào miễn dịch, mô bào dạng bán liên, đại thực bào, bạch cầu đa nhân ưa toan và tương bào tạo nên hình ảnh u hạt lympho Hodgkin. Thường có xơ hoá ít hoặc nhiều thành những giải nhỏ hoặc dám. Có thể có hoại tử dạng sợi hay dạng tơ huyết. Đôi khi xuất hiện những ổ tế bào bán liên.

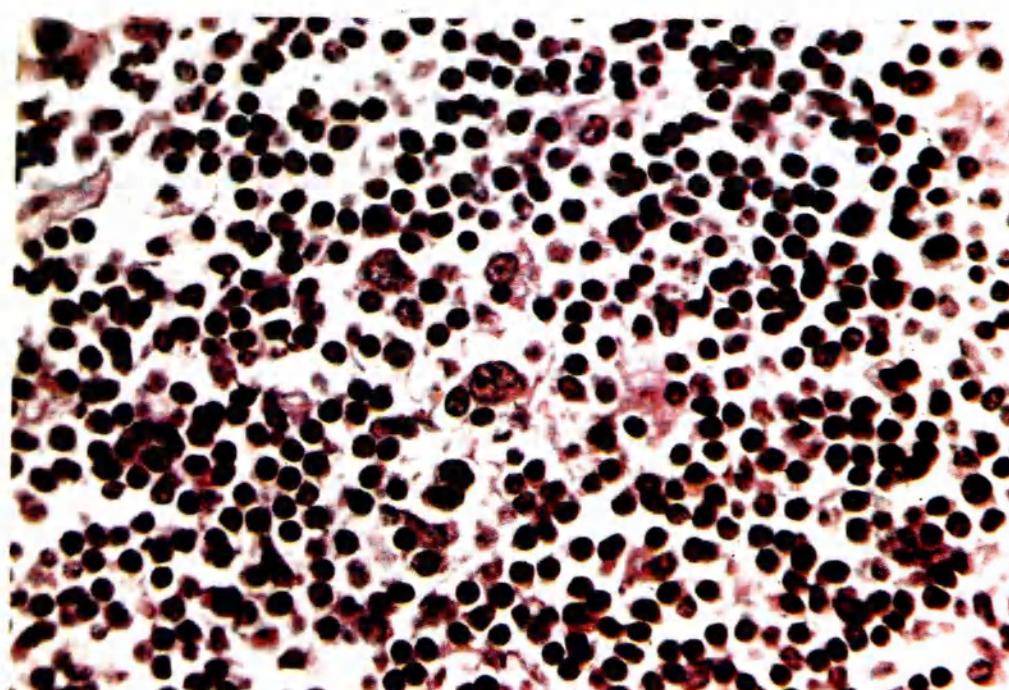
#### 4.1.3. Các typ mô bệnh học của bệnh Hodgkin

Theo phân loại Rye, bệnh Hodgkin được chia làm 4 typ mô bệnh học.

Typ I : Bệnh Hodgkin nhiều lympho bào.

Cấu trúc hạch bị xoá do sự tăng sinh mạnh của lympho bào kèm hoặc không kèm theo mô bào. Sự tăng sinh có thể lan toả hoặc thành nốt, nhưng các nốt thường có kích thước không đều so với nốt trong u lympho ác tính không Hodgkin thế nốt. Rất ít tế bào Reed-Sternberg điển hình, nhưng xuất hiện nhiều biến thể của tế bào Reed-Sternberg gọi là tế bào L và H. Đó là những tế bào nhỏ hơn tế bào Reed-Sternberg, nhân có nếp cuộn, nhiều thuỳ, chất nhiễm sắc có hốc nhỏ; hạt nhân nhỏ và không rõ. Rải rác có thể thấy tương bào, bạch cầu đa nhân ưa toan. Có thể xơ hoá nhưng không có hoại tử. Vỏ bao xơ của hạch lympho ít bị xâm lấn.

Hodgkin typ I tương ứng với giai đoạn lâm sàng I. Thời gian sống thêm dài.



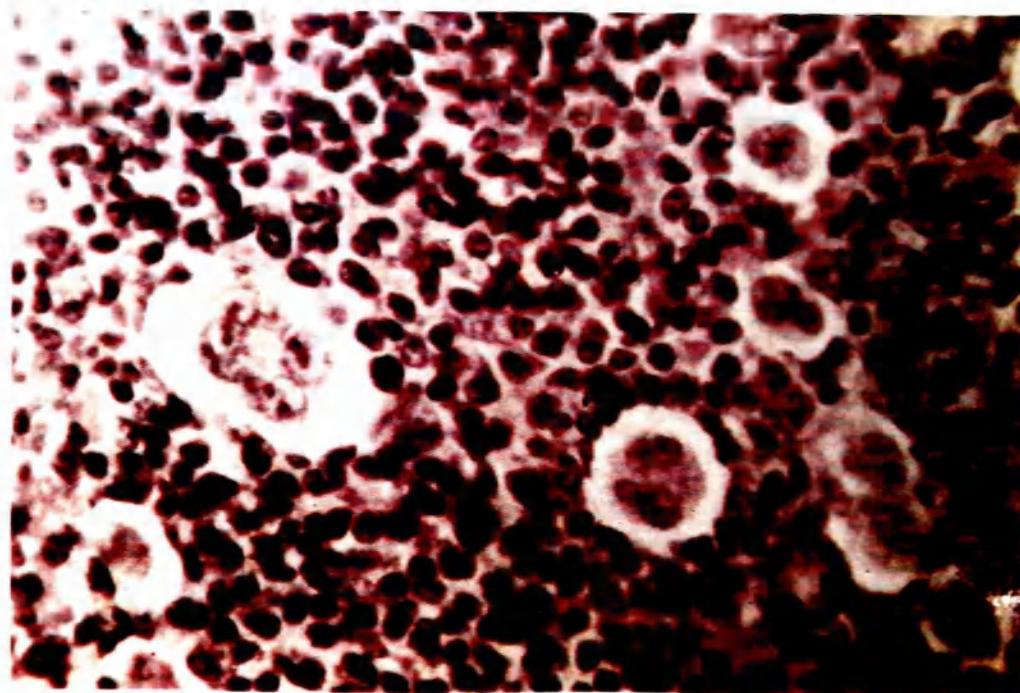
Hình 40. Bệnh Hodgkin nhiều lympho bào. (Nhuộm HE, x600)

## Typ II : Bệnh Hodgkin thể xơ nốt

Mô hạch bị xâm lấn bởi những nốt tròn hay đa dạng; bao quanh các nốt là những bè xơ (sợi sinh keo) có chiều dày thay đổi. Các nốt bao gồm tương bào, lympho bào, bạch cầu đa nhân ưa toan, các tế bào Hodgkin và đặc biệt là các tế bào khuyết (lacunar cell) còn gọi là tế bào nhiều bào tương (cytoplasmic cell); đó là một biến thể của tế bào Reed-Sternberg, có kích thước rất lớn (40-50 micromet), bào tương rộng và sáng nhưng thường bị co lại tạo nên một khoảng trống khuyết giữa tế bào và mô dạng lympho xung quanh; hình ảnh đó gây một cảm giác là tế bào nằm trong một hốc. Nhân có nhiều múi, màng nhân mỏng, trong nhân chứa nhiều hạt nhân nhỏ hơn so với hạt nhân của tế bào Reed-Sternberg điển hình. Một số tác giả coi các tế bào này là dấu hiệu đặc trưng để chẩn đoán bệnh Hodgkin typ II ngay cả khi không có xơ hoá. Tuy nhiên tế bào khuyết có thể thấy trong bệnh Hodgkin typ III và cũng có thể chỉ là hình ảnh giả tạo gây nên do cố định mảnh sinh thiết trong dung dịch formalin (không thấy khi cố định bằng các dung dịch khác như Zenker).

Quá trình xơ hoá tăng dần, lúc đầu khu trú quanh các nốt có nhiều tế bào, sau đó vào cuối giai đoạn tiến triển của bệnh xơ hoá có thể xoá hoà toàn cấu trúc hạch lympho. Có thể có các ổ hoại tử.

Typ này có thể gặp trong tất cả các giai đoạn lâm sàng của bệnh.

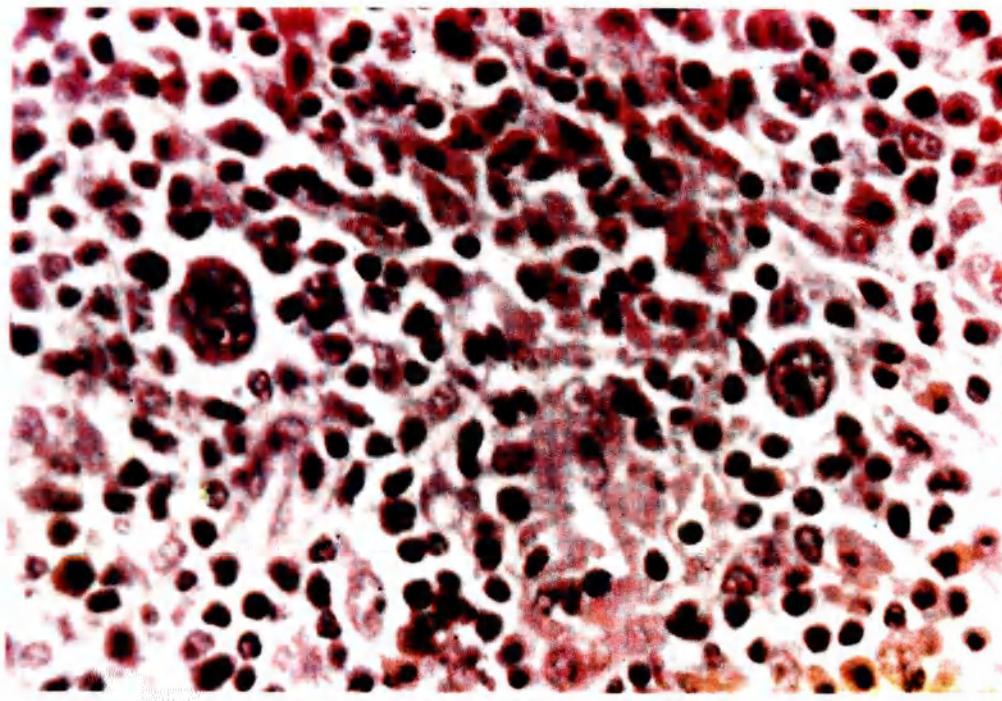


Hình 41. Bệnh Hodgkin thể xơ nốt. (Nhuộm HE, x600)

### Typ III : Bệnh Hodgkin hỗn hợp tế bào

Hạch lympho có sự xâm nhập đa hình thái, bao gồm lympho bào, mô bào, tương bào, bạch cầu đa nhân ưa toan và trung tính. Nhiều tế bào Reed-Sternberg điển hình và các tế bào Hodgkin đơn nhân. Thường thấy các ổ hoại tử và xơ hoá. Tất cả tạo nên hình ảnh hỗn hợp tế bào.

Đây là typ hay gặp nhất và trong mọi giai đoạn lâm sàng của bệnh Hodgkin. Thời gian sống thêm của bệnh nhân tương đối ngắn.



Hình 42. Bệnh Hodgkin hỗn hợp tế bào. (Nhuộm HE, x600)

### Typ IV : Bệnh Hodgkin ít lympho bào

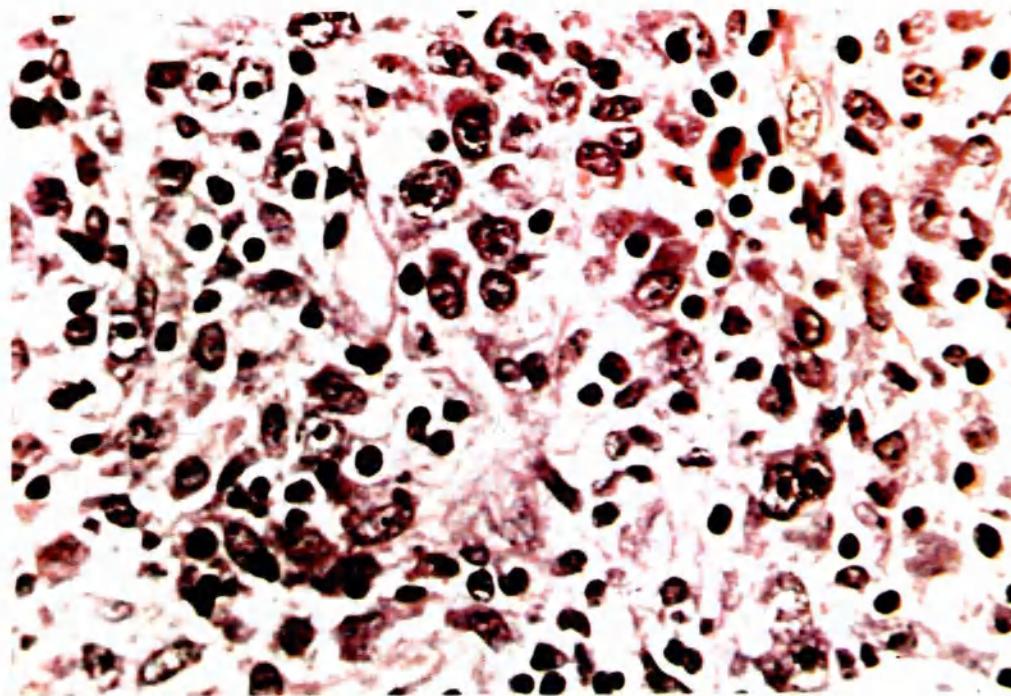
Typ này bao gồm 2 loại nhỏ :

- Loại xơ hoá lan toả, nghèo tế bào đặc biệt là lympho bào. Xơ hoá lan rộng thành khối vô hình, đặc, ít tế bào, ít sợi tạo keo. Tế bào Reed-Sternberg nhiều và thường bị co kéo, toan tính mạnh.

Loại này gặp ở giai đoạn cuối của bệnh Hodgkin không được điều trị hoặc sau điều trị tia.

Tương ứng với giai đoạn lâm sàng III và V, thời gian sống thêm ngắn.

- Loại liên vông : đặc trưng bởi rất nhiều tế bào Reed-Sternberg có hình dạng kỳ quái. Loại này tương ứng với Sarcom Hodgkin của Jackson và Parker. Tương ứng với giai đoạn lâm sàng III và IV, thời gian sống thêm ngắn.



Hình 43. Bệnh Hodgkin ít lympho bào loại liên vông (Nhuộm HE, x600)

#### 4.2. Đại thể

Bệnh Hodgkin gặp chủ yếu ở hạch lympho, nhưng cũng ở các tạng của hệ tạo máu - lympho và xâm nhập các tạng khác. Nhìn mắt thường, các tổn thương không đặc hiệu, thường là những khối không có giới hạn rõ ràng hoặc là các nốt rải rác. Diện cắt màu trắng xám hay vàng nhạt, thuần nhất hoặc có hoại tử hoặc có các chấm chảy máu.

##### 4.2.1. Hạch lympho

Tổn thương đầu tiên thường thấy ở hạch lympho, hiếm gặp bệnh Hodgkin ngoài hạch. Lúc đầu là một hay nhiều hạch to, kích thước thay đổi, không dính vào nhau; sau đó dính thành một khối nhiều múi và lan sang các nhóm hạch

lân cận hoặc xa. Bệnh có thể tiến triển từng đợt hoặc do tác động điều trị hạch có thể nhỏ đi rồi lại to lên. Các nhóm hạch ngoại biên như hạch cổ, nách, bẹn v.v... gặp trong 90% các trường hợp, các hạch sâu như hạch trung thất, sau phúc mạc gặp trong 50% các trường hợp.

#### 4.2.2. Lách

Lách Hodgkin gặp trong 25% các trường hợp. Lách to vừa, thường không vượt quá 400gam. Mặt ngoài nhẵn, đồng đều hoặc có các nốt đẩy lồi vỏ lách lên. Diện cắt có các nốt màu trắng xám, kích thước từ vài milimét đến vài centimét nổi rõ trên một nền đỏ sẫm của lách gây nên hình ảnh "lách đá hoa cương" hay "lách súc xích".

Ở giai đoạn sớm lách có thể bình thường hoặc hơi to nhưng tổn thương mô học đã rõ ràng. Bệnh tiến triển, các nốt có thể xơ hoá vượt quá vỏ lách và dính với các tạng xung quanh.

#### 4.2.3. Tủy xương

Tổn thương Hodgkin ở tủy xương gặp ít hơn so với u lympho ác tính không Hodgkin. Tuy nhiên trong một số sinh thiết tủy xương thường thấy các nốt Hodgkin hoặc các ổ xơ hoá hơn người ta tưởng. Khi tổn thương ở cột sống có thể gây biến dạng đốt sống.

#### 4.2.4. Gan

Khoảng 25% các trường hợp Hodgkin có gan to với các nốt to nhỏ không đều, có khi khó thấy bằng mắt thường mà phải xác định bằng một sinh thiết.

Các cơ quan khác ít gặp bệnh Hodgkin và thường là lan tràn thứ phát; đôi khi cũng thấy bệnh Hodgkin nguyên phát ở phổi, đường tiêu hoá, hệ thần kinh trung ương, da, bộ niệu, vú, buồng trứng, tuyến giáp v.v...

### 4.3. Các giai đoạn lâm sàng của bệnh Hodgkin

Hiểu biết về mức độ lan tràn của bệnh cùng với phân loại mô bệnh học cho phép lập kế hoạch điều trị và đánh giá tiên lượng bệnh. Bệnh Hodgkin biểu hiện 4 giai đoạn lâm sàng (trích từ phân loại TNM các u ác tính của Tổ chức chống ung thư quốc tế, Genève 1979):



Giai đoạn	Định nghĩa
I	Xâm nhập một vùng hạch duy nhất (I) Hoặc xâm nhập khu trú ở một tạng hay một vị trí ngoài hạch ( $I_E$ )
II	Xâm nhập hai vùng hạch trở lên cùng một phía cơ hoành (II) Hoặc xâm nhập khu trú ở một tạng hay một vị trí ngoài hạch kết hợp với một hoặc nhiều vùng hạch, ở một phía cơ hoành ( $II_E$ )
III	Xâm nhập những vùng hạch ở hai phía cơ hoành (III) Hoặc kèm theo: Xâm nhập khu trú ở một tạng hay một vị trí ngoài hạch ( $III_E$ ) Xâm nhập vào lách ( $III_S$ ) Xâm nhập ngoài hạch và lách ( $III_{ES}$ )
IV	Xâm nhập lan toả rải rác vào một hoặc nhiều tạng hay vị trí ngoài hạch, kèm theo hoặc không kèm theo xâm nhập hạch.

E: Ngoài hạch (Extralymphatic)

S: Lách (Splenic)

Trong bảng phân giai đoạn lâm sàng cần ghi thêm như sau:

Chữ A nếu không có các triệu chứng chính: sốt  $> 38^\circ\text{C}$ ; ra mồ hôi nhiều chủ yếu về ban đêm, và gầy sút  $> 10\%$  trọng lượng cơ thể.

Chữ B nếu có một trong các triệu chứng đó.

Ngày nay với những phương pháp chẩn đoán sớm đặc biệt là xác định loại mô bệnh học và với phác đồ điều trị tổ hợp bằng bức xạ và hoá trị liệu người ta đã có thể kéo dài nhiều năm thời gian sống thêm (10-15 năm) của một số bệnh nhân ở typ I và typ II.

Tiên lượng dựa vào:

- Typ mô học.
- Giai đoạn lâm sàng.
- Có lan tràn ngoài hạch lympho hay không.
- Tuổi: trên 50 tuổi có tiên lượng xấu.
- Giống: bệnh nhân nữ, typ xo nốt, tiên lượng tốt hơn nam.

## 5. U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

U lympho không Hodgkin chiếm tỷ lệ cao hơn so với bệnh Hodgkin; ở Mỹ năm 1988 gấp 13,6 trường hợp trong 100.000 dân (bệnh Hodgkin 2,8 trường hợp

trong 100.000 dân) và năm 1991 có 37.000 trường hợp bệnh mới được phát hiện (trong khi đó chỉ phát hiện 7.400 trường hợp bệnh Hodgkin), như vậy ở Mỹ tỷ lệ u lympho không Hodgkin gấp 5 lần bệnh Hodgkin. Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ, có xu hướng tăng theo tuổi nhưng mức độ khác nhau ở mỗi typ bệnh. Ở trẻ em thường gặp các typ có độ ác tính cao như u lympho nguyên bào lympho và u lympho tế bào nhỏ nhân không khía.

### 5.1. Phân loại

Khác với bệnh Hodgkin, hiện nay có nhiều bảng phân loại u lympho không Hodgkin.

Phân loại đầu tiên của Rappaport (1966) trước hết dựa vào cấu trúc u tạo thành nốt (nang) hoặc lan tỏa, sau đó là loại tế bào (lympho bào, mô bào và hỗn hợp lympho - mô bào) với các mức độ biệt hoá của tế bào. Các u lympho biệt hoá cao, tế bào u giống tế bào lympho bình thường; loại không biệt hoá dùng cho các u lympho mà tế bào u có kích thước trung bình không chứng minh được nguồn gốc từ lympho hoặc mô bào; các u lympho có tế bào lớn, bào tương rộng gọi là mô bào và cho rằng chúng sinh ra từ mô bào hoặc các tế bào có tính thực bào, loại hỗn hợp khi có cả hai loại lympho bào và mô bào. Phân loại của Rappaport được sử dụng rộng rãi ở Mỹ và nhiều nước khác vì tính tiện lợi, đơn giản, đáng tin cậy, đặc biệt với sự phân chia thành thể nốt và thể lan tỏa có giá trị trên lâm sàng, thích hợp trong tiên lượng bệnh.

Nhưng vào những năm 70, những tiến bộ về miễn dịch đã được áp dụng để nghiên cứu các u lympho, phát hiện các dấu (marker) miễn dịch của tế bào u. Tiêu biểu là Lukes và Collins ở Mỹ và Lennert ở Đức đã tập hợp nghiên cứu một số lượng lớn các trường hợp và qua kết quả cho thấy rằng phân loại các u lympho theo chức năng các loại tế bào có thể phát triển được dựa trên cơ sở hiểu biết về hình thái học bằng những tiêu bản nhuộm thông thường. Trên cơ sở đó xuất hiện bảng phân loại Kiel (Lennert) (1975) sắp xếp các u lympho không Hodgkin thành 2 nhóm lớn có độ ác tính thấp và độ ác tính cao, và phân loại Lukes và Collins (1974) phân chia các typ nhỏ theo 2 dòng tế bào T và tế bào B.

Cũng từ những nghiên cứu thu được trên cơ sở miễn dịch học đã chỉ ra những điểm không đúng và những thiếu sót của phân loại Rappaport như: Những u lympho mô bào có kích thước lớn theo phân loại của Rappaport thì thực chất không phải mô bào mà là các tế bào lympho chuyển dạng. Các lympho bào được xác định bằng kỹ thuật thông thường có hình thái giống nhau nhưng khác nhau về chức năng, hơn nữa mức độ biệt hoá của tế bào không chỉ dựa vào hình dạng và kích thước tế bào giống tế bào lympho bình thường vì lympho bào nhỏ không phải là sản phẩm cuối cùng của quá trình biệt hoá. Phân loại của

Rappaport cũng không xếp được các u lympho theo các typ tế bào khác nhau tồn tại trong hệ thống miễn dịch và hạch lympho bình thường.

Có 5 bảng phân loại mới (các bảng chủ yếu) được đưa ra và đã gây nên sự lẩn lộn trong công việc của các nhà bệnh học và các nhà lâm sàng.

Vì không chứng minh được một phân loại nào hơn hẳn các phân loại khác nên Viện ung thư quốc gia Mỹ đã tổ chức nghiên cứu hồi cứu 1175 trường hợp u lympho không Hodgkin đã được xếp loại theo 6 bảng phân loại (Rappaport có sửa đổi năm 1978, Lukes và Collins, Kiel, Dorfman, Phân loại u lympho của Anh và Phân loại của Tổ chức Y tế thế giới). Hội đồng các nhà bệnh học đã phân tích các tài liệu và thấy rằng cả 6 phân loại đều có giá trị dự đoán tiên lượng bệnh đối với phần lớn các trường hợp và không có một phân loại nào trội hơn, và cũng khẳng định rằng trong các u lympho cùng một typ tế bào học thì u thể nốt có tiên lượng tốt hơn u thể lan toả. Họ ngờ ngợ trong số các u mô bào của Rappaport có nhiều loại u rõ rệt về mặt hình thái học nhưng lại có diễn biến tự nhiên khác nhau ít nhiều.

Từ kết quả nghiên cứu Viện ung thư quốc gia Mỹ năm 1982 đã đưa ra bảng Công thức thực hành (Working Formulation = WF) dành cho lâm sàng. Bảng này chia u lympho không Hodgkin thành 3 nhóm lớn có giá trị để tiên lượng bệnh là độ ác tính thấp, độ ác tính trung gian và độ ác tính cao, bao gồm 10 typ mô bệnh học.

Gần đây (1994-1995) một nhóm quốc tế nghiên cứu u lympho bao gồm nhiều nhà khoa học (bệnh học, huyết học, ung thư) của nhiều nước như Mỹ, Anh, Hồng Kông, Pháp, Đức, Ý, Bỉ, Đan Mạch, Tây Ban Nha đã đưa ra một bảng phân loại gọi là phân loại REAL (Revised European - American Lymphoma Classification) dựa trên hình thái học, miễn dịch di truyền tế bào và sinh học phân tử để xác định các typ u. Họ cho rằng sự thừa nhận các typ sinh học sẽ làm phát triển chiến lược điều trị bệnh. Thí dụ sử dụng miễn dịch điều trị (dùng kháng thể) đối với những u có biểu lộ kháng nguyên như Interleukin 2, CD30 và các Ig bất thường. Tuy nhiên trong một số trường hợp chỉ cần chẩn đoán duy nhất bằng hình thái học. Bảng này chia các u lympho không Hodgkin thành nhiều loại theo nguồn gốc của tế bào u thuộc dòng B hay dòng T, có đối chiếu với các loại của bảng Công thức thực hành (WF).

Như vậy, phân loại u lympho không Hodgkin có nhiều đổi mới trong những thập kỷ và những năm gần đây, nhưng rất phức tạp và cho đến nay vẫn còn nhiều điểm chưa thống nhất. Việc sử dụng bảng phân loại nào là tuỳ theo từng khu vực, từng nước và trường phái. Ở Mỹ và các nước nói tiếng Anh khác sử dụng bảng Công thức thực hành và phân loại của Rappaport; ở Châu Âu dùng bảng phân loại Kiel.

### *5.1.1. Phân loại sửa đổi của Rappaport*

- a) Nốt/Nang
  - Loại lympho bào, biệt hoá cao
  - Loại lympho, ít biệt hoá
  - Loại hỗn hợp (lympho bào và mô bào)
  - Loại mô bào
- b) Lan toả
  - Loại lympho bào, biệt hoá cao
    - Không có tế bào dạng tương bào
    - Có tế bào dạng tương bào
  - Loại lympho bào, ít biệt hoá
    - Không có tế bào dạng tương bào
    - Có tế bào dạng tương bào
  - Loại nguyên bào lympho
    - Nhân cuộn
    - Nhân không cuộn
  - Loại hỗn hợp (lympho bào và mô bào)
  - Loại mô bào
    - Không xơ hoá
    - Xơ hoá
  - U Burkitt
  - Loại không biệt hoá
- c) Không xếp loại được
- d) Các loại khác

### *5.1.2. Phân loại KIEL (1975)*

- a) Các u lympho độ ác tính thấp
  - Loại tế bào lympho
    - Bệnh bạch cầu mạn tính tế bào lympho
    - Bệnh bạch cầu tế bào tóc
    - U sùi da dạng nấm và hội chứng Sezary
    - U lympho vùng T
  - Loại tế bào dạng lympho tương bào (u miễn dịch bào)
  - Loại tâm bào

- Tế bào nhỏ
  - Tế bào lớn
  - Loại nguyên tâm bào - tâm bào
    - Nốt có xơ hoá
    - Nốt, không xơ hoá
    - Nốt và lan tỏa, có xơ hoá
    - Nốt và lan tỏa, không xơ hoá
    - Lan tỏa
  - Không xếp loại được
- b) Các u lympho độ ác tính cao
- Loại nguyên tâm bào
  - Loại nguyên bào lympho
    - U Burkitt
    - Loại tế bào nhân cuộn
    - Các loại tế bào khác
  - Loại nguyên bào miễn dịch
- c) Không xếp loại được
- d) Các loại khác

Phân loại Kiel đã được sửa đổi, bổ sung và cũng chia các u lympho không Hodgkin theo hai dòng tế bào B và tế bào T như phân loại của Lukes và Collins; và gọi là Phân loại Kiel cập nhật (1988).

#### *5.1.3. Phân loại của LUKES - COLLINS (1974)*

- a) Loại tế bào không xác định được
- b) Loại tế bào T
  - Lympho bào nhỏ
  - U sùi da dạng nấm và hội chứng Sezary
  - Lympho bào nhân cuộn
  - Sarcom nguyên bào miễn dịch T
- c) Loại tế bào B
  - Lympho bào nhỏ
  - Tế bào dạng lympho tương bào
  - Tế bào tâm nang (thể nốt, lan tỏa, nốt và lan tỏa, xơ hoá hoặc không xơ hoá).

- Tế bào nhỏ nhân khía
  - Tế bào lớn nhân khía
  - Tế bào nhỏ nhân không khía
  - Tế bào lớn nhân không khía
- Sarcom nguyên bào miễn dịch B
- d) Loại mô bào
- e) Loại không xếp loại được
- g) Các loại khác

#### **5.1.4. Công thức thực hành (WF)**

- a) Độ ác tính thấp
  - WF1: ULPA<sup>\*</sup>, lympho bào nhỏ
  - WF2: ULPA, nang, ưu thế tế bào nhỏ nhân khía
  - WF3: ULPA, nang, hỗn hợp tế bào lớn và tế bào nhỏ nhân khía
- b) Độ ác tính trung gian
  - WF4: ULPA, nang, ưu thế tế bào lớn
  - WF5: ULPA, lan tỏa, tế bào nhỏ nhân khía
  - WF6: ULPA, lan tỏa, hỗn hợp tế bào lớn và tế bào nhỏ
  - WF7: ULPA, lan tỏa, tế bào lớn
- c) Độ ác tính cao
  - WF8: ULPA, tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch
  - WF9: ULPA, nguyên bào lympho
  - WF10: ULPA, tế bào nhỏ nhân không khía
- d) Các loại khác
  - Loại mô bào thực sự
  - U lympho da, tế bào T
  - Các loại khác

## **5.2. Vi thể**

### **5.2.1. U lympho, tế bào lympho nhỏ (WF1)**

Loại này có thể chia thành 3 typ nhỏ dựa vào đặc tính có hoặc không xâm nhập tế bào vào máu và có biệt hoá hoặc không biệt hoá thành các tế bào dạng lympho tương bào.

---

<sup>\*</sup> ULPA: U lympho ác tính

- a) Bệnh bạch cầu mạn tính tế bào lympho
  - b) U lympho tế bào lympho nhỏ
  - c) U lympho tế bào dạng lympho tương bào
- Cấu trúc bình thường của hạch lympho bị xóa.

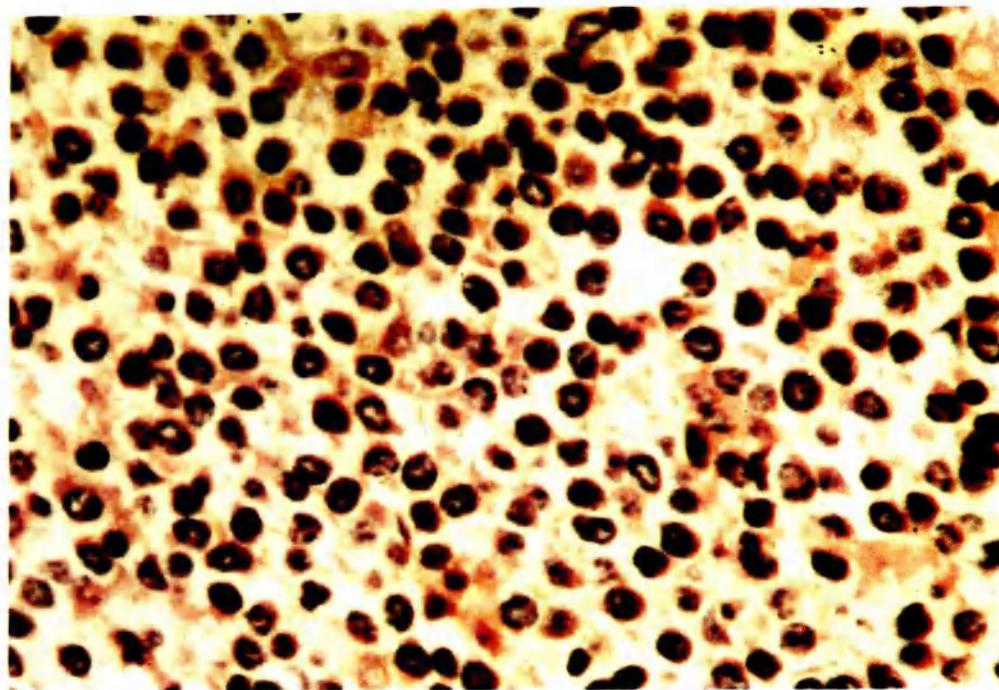
Hình ảnh tế bào thường giống nhau ở loại (a) và (b); đó là **sự xâm nhập lan toả** trong mô hạch các lympho bào nhỏ tương đối đồng nhất, nhân tròn, chất nhiễm sắc thô vón, rất ít thấy hạt nhân, bào tương rất hẹp, khó thấy. Rất ít nhân chia. Tế bào u có thể xâm lấn vỏ hạch nhưng thường ít gặp hơn so với các typ khác của u lympho không Hodgkin. Có thể thấy các tiền lympho bào với chất nhiễm sắc nhân phân tán, hạt nhân tương đối rõ, và các tế bào lớn nhân có hốc nhỏ, hạt nhân rõ giống như tế bào lớn nhân không khía của tám mầm. Các tế bào này rải rác phân tán hoặc đôi khi tập trung thành các "ổ tăng sản" tạo thành hình ảnh "giả nang". Đương nhiên khi số lượng các tế bào lớn chiếm ưu thế có khả năng u đã chuyển biến thành typ u lympho tế bào lớn.

Loại (c): bao gồm các tế bào dạng lympho tương bào có kích thước lớn hơn lympho bào nhỏ, hình tròn hoặc bầu dục, bào tương ưa kiềm, nhân lệch về một phía, và những tương bào điển hình nhân có những khối chất nhiễm sắc xếp quay vòng như hình bánh xe, bào tương kiềm tính; kính hiển vi điện tử cho thấy lưới nội nguyên sinh hạt và bộ máy Golgi phong phú, chứng tỏ sự hoạt động tổng hợp các globulin miễn dịch. Trong bào tương hoặc trong nhân các tế bào trên có thể thấy các hạt cho phản ứng P.A.S dương tính, các hạt này không đặc hiệu cho một loại Ig nào, tuy nhiên những u có chế tiết IgM hoặc IgA thường có hạt P.A.S dương tính, và âm tính ở những u chế tiết IgG.

Nhiều nghiên cứu đã cố gắng xác định mối tương quan giữa hình thái và hoạt động chế tiết của nhóm u lympho này, nhưng kết quả còn hạn chế. U tương bào tuy xương thường chế IgG hoặc chuỗi nhẹ, u lympho dạng tương bào thường chế IgM hoặc chuỗi nặng. Các u lympho đường tiêu hoá và đường hô hấp chế tiết các chuỗi nặng IgA.

Có tác giả dựa vào hình thái tế bào chia thành các nhóm như sau:

- a) Loại tế bào nhỏ không chế tiết các Ig
- b) U tương bào tuỷ xương với các tương bào điển hình
- c) U lympho tế bào nhỏ nhưng một phần tế bào u biệt hoá thành tế bào dạng tương bào chứa các Ig trong bào tương và các hạt cho phản ứng P.A.S dương tính
- d) U lympho tế bào lớn bao gồm cả nguyên bào miễn dịch B, loại này có thể xếp vào typ khác
- e) U lympho bào gồm nhiều loại tế bào như nguyên bào miễn dịch, tế bào dạng tương bào và tương bào thuần thực được gọi là u miễn dịch bào đa hình thái (Pleomorphic immunocytoma).



Hình 44. U lympho, tế bào lympho nhỏ. (Nhuộm HE, x400)

#### 5.2.2. *U lympho dạng nang (nốt)*

U lympho dạng nang phát sinh từ những tế bào của tâm mầm thuộc dòng lympho bào B. U chiếm tỷ lệ cao trong các u lympho không Hodgkin tùy theo từng nước : ở Đức 5%; ở Mỹ 50% các u lympho không Hodgkin ở người lớn, ở Ý khoảng 13%; ở các nước khác tỷ lệ thấp hơn. Thường gặp ở tuổi trung niên và người già, rất hiếm ở trẻ em. Tỷ lệ nam/ nữ là 1/1,2.

Về cấu trúc :

Hạch lympho bị xoá hoàn toàn cấu trúc, không còn các nang lympho và các xoang lympho. Các tế bào u tăng sinh tạo thành các nốt (dạng nang) phân bố trong toàn bộ hạch lympho. Các nang tương đối đồng nhất về hình dạng và kích thước, khác với các nang lympho quá sản (xem mục quá sản nang). Mật độ các nang dày đặc, sát với nhau, rất ít hoặc không có các khoảng liên nang. Vỏ hạch thường bị tế bào u xâm lấn, đôi khi tạo thành các nốt.

Về tế bào :

U lympho dạng nang chia thành 3 typ nhỏ theo loại tế bào xuất hiện trong các nang.

a) *Loại tế bào nhỏ nhân khía chiếm ưu thế (WF2)*

Các tế bào nhỏ nhân khía (còn gọi là tâm bào, mầm bào) có kích thước lớn hơn lympho bào nhỏ. Bào tương hẹp. Nhân không đều, hơi dài và đặc trưng bởi các chỗ lõm như bị chẻ ra gọi là nhân có khắc hay nhân khía, chất nhiễm sắc tương đối đặc nhưng nhân sáng hơn so với nhân của lympho bào nhỏ; hạt nhân nhỏ nằm ở trung tâm hoặc bám vào màng nhân. Không có hoặc rất ít nhân chia. Trong các nốt u, ngoài các tế bào nhỏ nhân khía, còn gặp rải rác các tế bào lớn, nhưng tỷ lệ không quá 25%.

b) *Loại hỗn hợp tế bào lớn và tế bào nhỏ nhân khía (WF3)*

Các tế bào nhỏ nhân khía giống như tế bào nhỏ nhân khía gặp trong WF2. Các tế bào lớn (còn gọi là nguyên tâm bào, nguyên mầm bào, tế bào lớn dạng lympho) có bào tương rõ và ưa kiềm; nhân tròn hoặc bầu dục, có thể có khía nông, có các hốc sáng không đều ở trong nhân, các hạt nhân nổi rõ (2-3 hạt nhân) và thường bám vào màng nhân. Một số tế bào có thể có 2 nhân. Nhân chia rải rác, dễ nhận thấy. Trong loại này các tế bào lớn chiếm tỷ lệ 25 - 50%. Trong thực tế số lượng tế bào lớn trên một vi trường ở độ phóng đại lớn nhất phải từ 5 - 10 tế bào.

c) *Loại tế bào lớn chiếm ưu thế (WF4)*

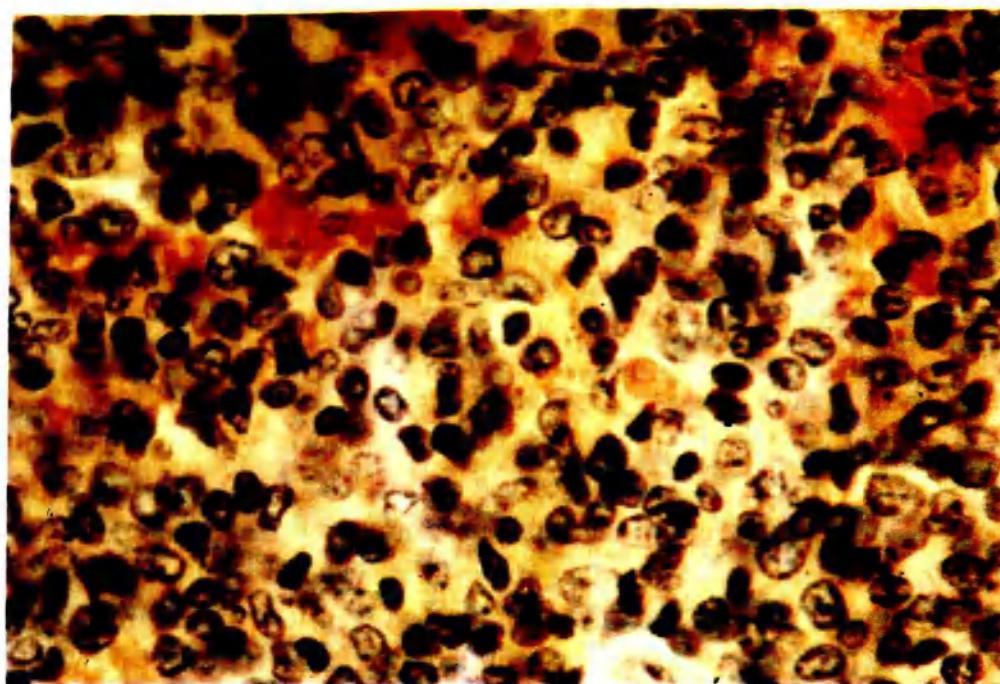
Loại này có số lượng tế bào lớn vượt quá 50% số lượng các tế bào u trong nang. Hình ảnh tế bào lớn như đã mô tả ở loại WF3), nhân thường có kích thước không đều, đôi khi thấy rõ tính chất đa hình thái; hạt nhân bám vào màng nhân hoặc nằm ở trung tâm. Nhiều nhân chia, có thể xuất hiện rải rác các nguyên bào miễn dịch.

U lympho tế bào lớn, dạng nang có xu hướng phá vỡ các nang và chuyển thành thể lan toả.

Trong cả 3 typ của u lympho dạng nang, ngoài các đặc điểm về cấu trúc và tế bào học mô tả trên có thể thấy xơ hoá ít hoặc nhiều tạo thành các dải nhỏ hoặc xơ lan toả bao gồm các sợi tạo keo. Một số tác giả (Bennett) nhận thấy tiên lượng của các u có xơ hoá tốt hơn loại không có xơ hoá. Trong các nang cũng có thể thấy các chất lắng đọng vô hình, ưa toan dương tính với phản ứng P.A.S.

**5.2.3. U lympho lan toả, tế bào nhỏ nhân khía (WF5)**

U bao gồm các tế bào nhỏ nhân khía (tâm bào) có nguồn gốc từ tâm mầm thuộc dòng tế bào B; nhưng cấu trúc lan toả không tạo thành nang. Trong bản công thức thực hành (WF) typ này thuộc nhóm u có độ ác tính trung gian. Nhiều tác giả cũng thừa nhận đây là một typ riêng biệt về mặt bệnh học lâm sàng và không cho rằng đó là biến thể của một u lympho dạng nang. Typ này thường liên quan đến u lympho vỏ nang (mantle zone lymphoma).



Hình 45. U lympho lan toả, tế bào nhỏ nhân khía. (Nhuộm HE, x400)

#### 5.2.4. *U lympho lan toả, hỗn hợp tế bào lớn và tế bào nhỏ (WF6)*

Đây là typ u có cấu trúc lan toả nhưng hình thái tế bào đa dạng bao gồm các tế bào lớn và tế bào nhỏ thuộc dòng lympho bào B và lympho bào T. Hầu hết các u lympho tế bào T ngoại vi thuộc typ này bao gồm cả loại u lympho tế bào dạng lympho - bán liên của Lennert và u lympho tế bào T đa hình thái. Một số u lympho tế bào dạng lympho tương bào theo phân loại Kiel cũng thuộc typ này.

Thành phần tế bào u bao gồm hai loại tế bào lớn và tế bào nhỏ; tế bào lớn bao giờ cũng chiếm ưu thế. Các nhân của tế bào lớn nhân khía có đường viền không đều, có khía răng cưa; kích thước nhân lớn hơn nhân của lympho bào, chất nhiễm sắc phân tán và hạt nhân nằm sát màng nhân; bào tương hẹp và nhạt màu. Các tế bào lớn nhân khía lớn gấp 4 lần kích thước lympho bào nhỏ bình thường, với nhân tròn hoặc bầu dục; thường có 1 hoặc 2 hạt nhân rõ và bám vào màng nhân; chất nhiễm sắc nhân có dạng túi; nhiều nhân chia. Các tế bào nhỏ nhân khía thường dễ nhận vì nhân có khía lõm, kích thước nhân lớn hơn chút ít và nhân cũng sáng hơn so với nhân của lympho bào nhỏ.

#### 5.2.5. *U lympho lan toả, tế bào lớn*

Nhóm u này gặp cả ở người lớn và trẻ em, chiếm tỷ lệ khoảng 30% các u lympho không Hodgkin. Khoảng 50-60% các trường hợp u lympho tế bào lớn có

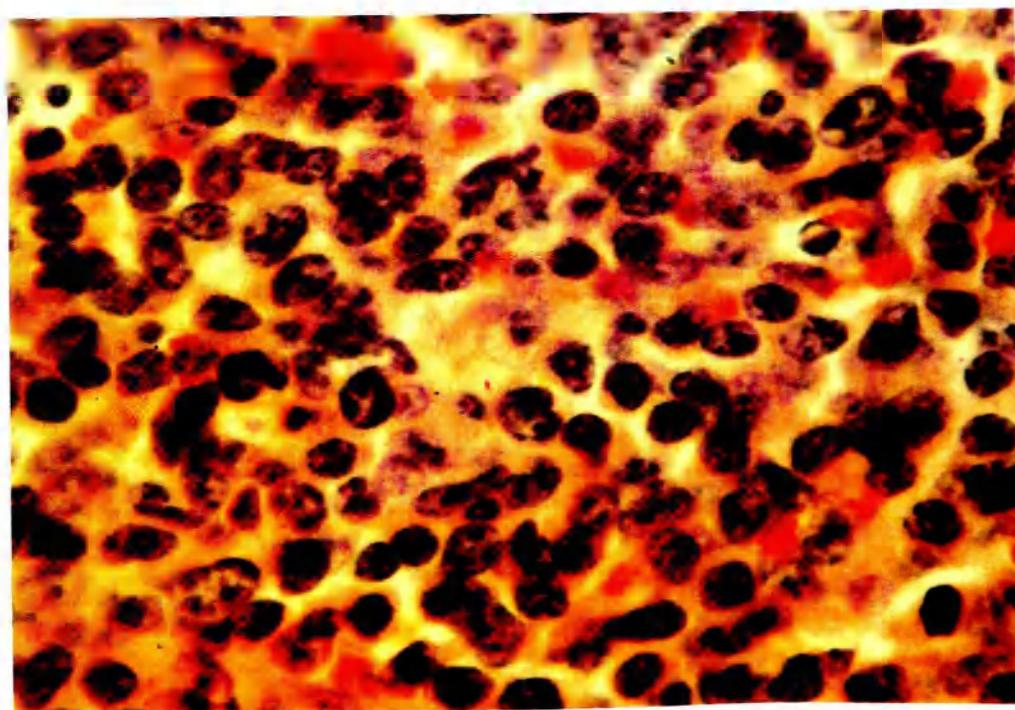
dấu miến dịch (marker) của tế bào B; 5 - 15% tế bào T; 5% có hình ảnh mô bào thực sự; và chừng 1/3 các trường hợp không có biểu thị gì (u lympho tế bào không T, không B). Nghiên cứu về gen thấy rằng phần lớn trong 1/3 các trường hợp đó là loại tế bào B.

U thường xuất hiện là một khối lớn và khoảng 40% các trường hợp ở các vị trí khác ngoài hạch như mũi hầu, vòng Waldeyer, đường tiêu hoá, da, phổi, mô mềm và trung thất. Nhóm này chia làm 2 loại :

a) U lympho lan toả, tế bào lớn (WF7)

Hình thái tế bào học ở các u lympho lan toả, tế bào lớn rất thay đổi. Thường có cả hai loại tế bào lớn nhân khía và nhân không khía nhưng số lượng tế bào lớn nhân không khía chiếm ưu thế; có thể có rất ít tế bào nhỏ nhân khía. Nhân của tế bào u lớn hơn nhân của các mô bào phản ứng thấy trên tiêu bản. Nhân thường hình tròn hoặc bầu dục nhưng cũng thấy các hình thái khác như nhân kéo dài, có viền răng cưa lồi lõm hoặc nhân có múi; chất nhiễm sắc phân tán và thường có đặc ở sát màng nhân. Có một hạt nhân to ở trung tâm hoặc nhiều hạt nhân bám vào màng nhân. Lượng bào tương cũng rất thay đổi ở từng tế bào ngay trên một tiêu bản hoặc ở các trường hợp khác nhau; có thể ưa kiềm, lưỡng tính hoặc sáng và đôi khi ưa toan nhẹ. Nhân chia nhiều, bao gồm cả nhân chia không điển hình.

Xơ hoá thành băng, thành ống hoặc lan toả và hoại tử thường hay gặp.



Hình 46. U lympho lan toả, tế bào lớn (Nhuộm HE, x400)

### b) U lympho lan toả, nguyên bào miến dịch (WF8)

Các nguyên bào miến dịch có kích thước gấp 4-5 lần lympho bào nhỏ. Bào tương rộng, bắt màu kiềm thâm hoặc ưa pyronin, đôi khi sáng màu. Nhân hình túi lớn, tròn hay nhiều múi, thường có một hạt nhân to nằm giữa nhân.

Thường rải rác có các tương bào và các tế bào lympho dạng tương bào.

Về hình thái, phân biệt nguyên bào miến dịch T và nguyên bào miến dịch B thường rất khó khăn. Theo Lukes nguyên bào miến dịch T thường dính sát với nhau hơn, nhân thường không đều, vắn vẹo, chất nhiễm sắc ít phân tán và hạt nhân nhỏ hơn.

### 5.2.6. U lympho nguyên bào lympho (WF9)

U chiếm tỷ lệ 1/3 các u lympho không Hodgkin ở trẻ em và 5% ở người lớn và thường ở lứa tuổi trẻ. Gần 1/2 các trường hợp xuất hiện ở trung thất, còn lại ở hạch ngoại vi và các vị trí khác. U là một khối màu trắng xám, mềm và thường có những ổ hoại tử và chảy máu.

Về vi thể : Cấu trúc luôn luôn ở thể lan toả bao gồm các nguyên bào lympho tương đối đồng đều về kích thước (khoảng 12-14 micromet). Bào tương hẹp khó nhận thấy : nhân lớn hơn so với nhân của lympho bào; chất nhiễm sắc, mịn và phân bố đều giống như hạt bụi, đặc điểm này quan trọng để xác nhận là nguyên bào lympho trên những tiêu bản nhuộm thông thường; hạt nhân kín đáo khó nhận thấy, màng nhân có những rãnh nhỏ tạo nên hình ảnh nhân cuộn trong một số trường hợp. Tỷ lệ nhân chia rất cao. Thường có hình ảnh "bầu trời sao" là do các đại thực bào lành tính xen kẽ giữa một nền tế bào u sẫm màu.

Khoảng 70% các trường hợp u lympho nguyên bào lympho có nguồn gốc từ tế bào dòng T giống như bệnh bạch cầu cấp tính nguyên bào lympho; số còn lại thuộc tế bào dòng B hoặc không T không B.

U lympho nguyên bào lympho có độ ác tính cao, tiên lượng rất xấu.

### 5.2.7. U lympho tế bào nhỏ nhân không khía (WF10)

Nhóm u này có nguồn gốc từ tế bào dòng B, xếp vào độ ác tính cao trong bảng Công thức thực hành. U bao gồm :

a) U Burkitt thành dịch ở một số nước châu Phi và u Burkitt đơn phát ở các nơi khác trên thế giới.

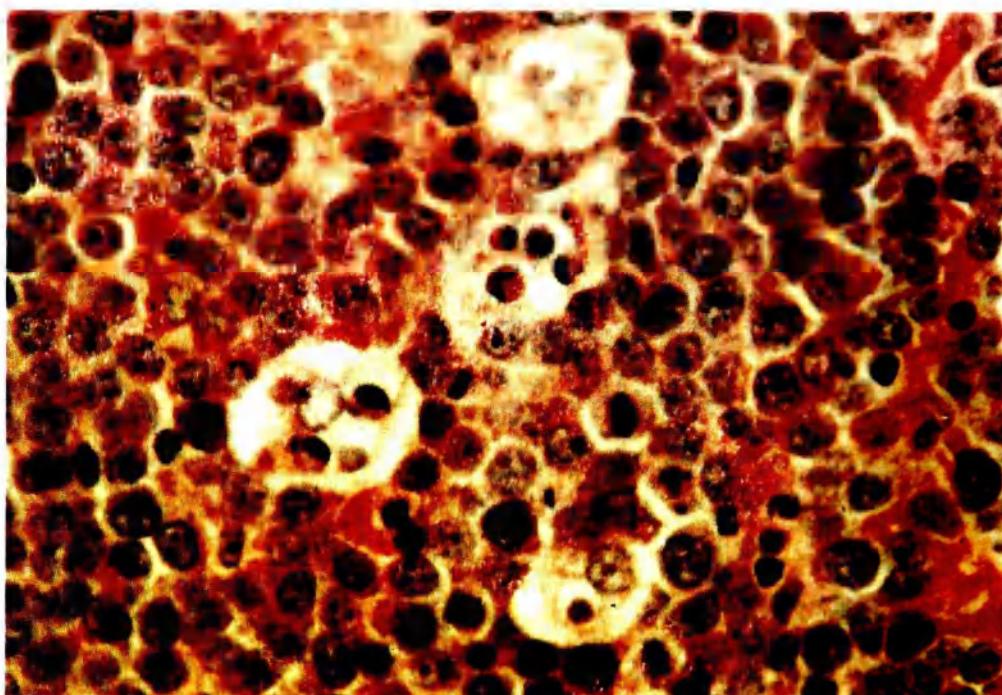
b) U lympho không Burkitt.

U Burkitt thành dịch do Dennis Burkitt mô tả lần đầu tiên năm 1958 ở trẻ em Châu Phi, sau đó người ta thấy u xuất hiện đơn phát ở Châu Âu, Bắc Mỹ và các nơi khác có khí hậu nóng ẩm. U có liên quan đến nhiễm virus Epstein - Barr. Ở vùng dịch 95% các trường hợp, các nơi khác 25% các trường hợp bệnh nhân có EBV dương tính.

U Burkitt Châu Phi thường biểu hiện ở vùng hàm, u Burkitt đơn phát thường là một u bụng (vùng hồi manh tràng, hạch ổ bụng và sau phúc mạc, buồng trứng), rất ít ở hạch ngoại biên.

Cấu trúc u lan toả, tế bào đơn dạng, ken sát nhau (giống như trò chơi xếp hình), bao gồm các tế bào lớn nhân không khía. Bào tương vừa phải dễ nhận thấy, lưỡng tính khi nhuộm HE và bắt màu kiềm mạnh với pyronin; trong bào tương có các hốc nhỏ chứa mỡ. Nhân tròn hoặc bầu dục, có kích thước vào cỡ nhân các đại thực bào xen kẽ giữa các tế bào u; chất nhiễm sắc thô, màng nhân tương đối dày. Trong nhân có chứa từ 2-5 hạt nhân ưa kiềm. Tỷ lệ nhân chia rất cao đặc trưng cho loại u này. Thường có những đại thực bào ăn mảnh vụn tế bào u bị chết. Các đại thực bào này có một quầng sáng bao quanh và nằm rải rác trên nền của tế bào u tạo nên hình ảnh "bầu trời sao". U Burkitt đáp ứng tốt với hoá trị liệu, nhưng 1/2 số trường hợp bệnh nhân bị tái phát.

Khác với u Burkitt, hình ảnh tế bào học của u không Burkitt đa dạng hơn. Các tế bào u có bào tương rõ. Trong nhân thường chỉ có một hạt nhân ở trung tâm. Thường gặp những tế bào 2 hoặc nhiều nhân.



Hình 47. U lympho Burkitt. (Nhuộm HE, x400)

### **5.3. Đại thể**

- Hạch lympho, bao gồm các nhóm hạch ngoại biên và các nhóm hạch sâu thường là nơi khởi phát của u lympho ác tính không Hodgkin. Hạch to; có thể tạo thành khối lớn có nhiều thùy, di động hoặc dính vào da và mô quanh hạch. Diện cắt thuần nhất, màu trắng xám, đôi khi có hoại tử và chảy máu ở một số typ.

- U lympho không Hodgkin ngoài hạch thường gấp hơn so với bệnh Hodgkin như u lympho niêm mạc đường tiêu hoá (MALT), amiđan, tuỷ xương, tuyến vú, lách, gan và da v.v...

### **5.4. Giai đoạn lâm sàng**

Bảng phân giai đoạn lâm sàng của Ann Arbor (1971) được áp dụng cho cả bệnh Hodgkin (xem mục bệnh Hodgkin) và u lympho không Hodgkin. Tuy nhiên để đánh giá tiên lượng của các typ u lympho không Hodgkin cần dựa vào nhiều yếu tố khác như typ mô bệnh học, các xét nghiệm sinh học, miễn dịch học và huyết học v.v...

## **6. UNG THƯ THỦ PHÁT CỦA HẠCH**

Hạch lympho là vị trí di căn thường gặp nhất của nhiều loại ung thư. Trong một số trường hợp di căn hạch là biểu hiện đầu tiên của bệnh. Tuy nhiên tần số di căn hạch lympho khác nhau ở các loại ung thư, thường gấp nhất là các carcinom và u hắc tố ác tính, một số u trung mô ác tính và một số sarcom.

Carcinom tế bào gai của vùng hầu thanh quản, niêm mạc mũi, thực quản, đường hô hấp trên, cổ tử cung, da v.v... đều có thể di căn đến hạch thuộc vùng giải phẫu hoặc hạch xa. Chẩn đoán phân biệt giữa một carcinom tế bào không biệt hoá di căn hạch và một u lympho (tế bào lớn) bằng những kỹ thuật thông thường đôi khi rất khó khăn. Tế bào di căn thường tạo thành ổ tương đối rõ, hoại tử lan rộng, xâm nhập vào các xoang và các mạch lympho.

## BỆNH CỦA HỆ NỘI TIẾT

### BỆNH CỦA TUYẾN GIÁP

Bệnh học tuyến giáp có vị trí hàng đầu trong các bệnh nội tiết. Theo ước tính, trên thế giới có khoảng 200 triệu người mang tuyến giáp to và ở Việt Nam cũng không dưới 2 triệu người. Trường hợp điển hình, tuyến giáp phình to, tạo thành một khối sưng ở ngay giữa mặt trước cổ rất dễ nhận nên nhân dân quen gọi là "bướu cổ". Cách gọi này chưa đúng vì trong thực tế, tuyệt đại đa số (trên 90%) các tuyến giáp to không phải là "bướu" mà là "tổn thương giả bướu".

Trước một tuyến giáp to, người ta thường phân biệt như sau :

- Loại bướu giáp có tính chất bệnh dịch địa phương (số người mắc ở vùng đó ít nhất từ 10% dân số trở lên, thường có chung nguyên nhân, phổ biến nhất là thiếu iod) hoặc đơn phát (xảy ra lẻ tẻ cho từng cá thể trong một vùng nhất định, nguyên nhân phức tạp, không phải là hậu quả của một yếu tố gây bệnh chung cho mọi người).

- Theo độ lớn của bướu : Tổ chức Y tế thế giới quy định như sau :

Độ I (IA và IB) : nhìn thẳng không thấy tuyến giáp to, chỉ khi bệnh nhân ưỡn cổ ra sau và sờ nắn mới nghi có bướu.

Độ II : thấy ngay bướu khi bệnh nhân ngược cổ lên.

Độ III : thấy bướu ngay khi bệnh nhân nhìn thẳng.

Độ IV : bướu to, từ xa đã thấy, có khi là bướu khổng lồ.

- Theo thể giải phẫu :

Bướu lan toả : khi toàn bộ thể tích tuyến giáp to lên nhưng không nổi cục.

Bướu cục (hay nhân) : khi tuyến giáp nổi lên một cục hay nhiều cục ở thân tuyến.

Bướu hỗn hợp : khi vừa có cục, vừa to kiểu lan toả.

- Theo chức năng :

Bình năng (còn gọi là bướu cổ đơn thuần và là loại bướu giáp thường gặp nhất) khi tuyến giáp còn hoạt động tốt, không có biểu hiện rối loạn nội tiết.

Tăng năng: điển hình là loại bệnh Basedow

Giảm năng: điển hình là chứng đần độn (crétinisme)

Xác định một người có tuyến giáp to không khó nhưng xác định nguyên nhân gây bệnh, loại bệnh cụ thể để có thái độ xử trí đúng thật không đơn giản. Về lâm sàng cũng như giải phẫu bệnh vi thể (mô bệnh học), có thể phân loại những nhóm bệnh sau:

- Bướu giáp đơn thuần (goitre simple): nguyên nhân thường gặp nhất là do thiếu iod song còn có nhiều nguyên nhân phức tạp, nhiều khi khó xác định.

- Tăng năng tuyến giáp:

- Loại lan toả (Graves-Basedow)
- Loại cục (bệnh Plummer)

- Giảm năng tuyến giáp: bẩm sinh hay mắc phải(chứng đần độn).

- Bướu giáp bẩm sinh.

- Viêm tuyến giáp:

- Loại cấp (có mủ)
- Loại bán cấp(De Quervain)
- Loại mạn tính nhiều lympho bào(Hashimoto)
- Loại mạn tính xơ cứng(Riedel)

- Các loại u tuyến

- Các loại ung thư biểu mô

- Các loại ung thư không biểu mô

- Các loại ung thư khác

- Ung thư biểu mô sarcom
- U nội mạc - huyết quản ác tính
- U lympho ác tính
- U quái

- Tổn thương giả u:

- Bướu giáp dạng u tuyến(goitre adénomateux).

- U nang giáp

- Tuyến giáp lạc chỗ

Ngoài ra còn những u thứ phát và những u không xếp loại, nghĩa là không đưa vào danh sách của bất kể loại u nào nêu trên.

## 1. BUỚU GIÁP ĐƠN THUẦN

Thường gặp nhất, gồm tất cả các bướu giáp bình năng dù có tính dịch địa phương hay đơn phát; lan tỏa, cục hay hỗn hợp; mức độ to nhỏ ra sao. Trường hợp điển hình, thông thường do thiếu iod, quá trình tạo bướu giáp đơn thuần diễn ra như sau:

Ở giai đoạn đầu (khoảng vài tháng đến vài năm) tuyến giáp phản ứng đối với sự thiếu iod phản ánh ở sự kích thích của TSH vừa bằng quá sản (tăng số lượng các nang) vừa bằng phì đại (tăng thể tích các nang). Sự quá sản và phì đại này làm tuyến giáp to ra có tính lan tỏa song nhìn chung tuyến vẫn bảo toàn được hình thái thuần nhất của tổn thương. Ban đầu, các nang quá sản có tế bào biểu mô hình trụ hoặc khối, lòng chứa ít hay không có keo. Xen kẽ nhiều nang loại trên có một số nang lớn, biểu mô thấp, dẹt, có khi dạng một nội mô, lòng chứa nhiều keo. Dần dần, các nang giãn rộng, chứa nhiều keo đặc, thuần nhất, ưa eosin, phát triển thêm. Tùy mức độ thiếu iod, phản ứng của từng cá thể hoặc thời gian mắc bệnh mà các túi tuyến nhỏ (bướu giáp typ nhu mô) hay túi tuyến lớn (typ keo) chiếm ưu thế.

Giai đoạn quá sản lan tỏa được coi là giai đoạn tiến triển còn phục hồi được của tuyến giáp; theo kinh nghiệm, typ nhu mô dễ phục hồi hơn typ keo nếu được điều trị đúng, kịp thời.

Tùy từng cá thể, trung bình sau vài năm, bướu giáp sẽ dần dần chuyển sang giai đoạn cục không thuần nhất (một hay nhiều cục), có thể kéo dài hàng chục năm cho tới suốt đời người và khả năng phục hồi rất hạn chế. Tổn thương quá sản bù của thời kỳ đầu sẽ dần dần đi đôi với các tổn thương thoái triển làm đảo lộn cấu trúc lan tỏa, đồng nhất, dẫn tới các tổn thương rất đa dạng. Bên cạnh những cục tái tạo (hay cục thay thế) gồm nhiều nang nhỏ có biểu mô quá sản, phì đại, thậm chí sinh nhú, xuất hiện nhiều nang lớn giãn rộng, chứa đầy keo đặc, nhiều khi thoái hoá, hoà nhập vào nhau để thành các u nang keo cỡ khác nhau. Chất đệm (mô liên kết) cũng có những biến đổi phức tạp: mạng lưới mao mạch không đều nữa, trở nên khúc khuỷu, dài ra nhiều song lòng hẹp lại, đôi khi còn giãn rộng nữa. mạng lưới mao mạch mới này là nguyên nhân của hiện tượng thiếu máu cục bộ, hoại tử, kể cả chảy máu. Hiện tượng phù, ngấm keo, xơ hoá và thoái hoá trong khă phổ biến làm khuếch tán các túi tuyến. Xuất hiện những ổ tiêu các túi tuyến thoái hoá với nhiều mô bào, đại thực bào; cũng có cả những vùng canxi hoá tạo thành những hạt thô thậm chí cốt hoá. Do sự yếu ớt của mạng lưới mao mạch mới, các rối loạn xảy ra hầu như hàng định, đi từ chảy máu nhỏ đơn thuần đến nhồi máu lớn tuy khó phát hiện trên lâm sàng song dễ thấy trong mô học, biểu hiện bằng những đám máu có calci hoặc bọc máu thực sự, có ứ hemosiderin và cholesterol, đặc trưng cho những u nang giả

chảy máu. Những ổ hoại tử chảy máu này không có biểu mô phủ song thường có vách mỏng sợi tạo keo. Bệnh càng kéo dài, càng có nhiều đợt quá sản và thoái triển, những tái tạo sẹo hoá làm cho mô xơ tăng sinh, chia cắt các vùng tổn thương, tuyến giáp không chỉ to ra mà có nhiều máu, nhiều cục, chỗ cứng, chỗ mềm, tạo thành hình ảnh u giáp nhiều cục trong quá trình tạo u giáp giai đoạn muộn trên lâm sàng. Với những tổn thương sâu sắc như vậy, rất khó chữa khỏi bệnh bằng nội khoa.

## 2. BUỚU GIÁP VỚI TÌNH TRẠNG TĂNG NĂNG

Còn gọi là bướu giáp lồi mắt, bướu giáp độc, bệnh Graves-Basedow. Thường gặp nhất là loại lan toả, típ nhu mô, đối xứng và không to quá (50-60g là mức nặng trung bình của bướu). Diện cắt đồng nhất, màu đỏ nhạt như thịt. Bệnh gặp nhiều hơn ở phụ nữ trẻ.

Về vi thể, có quá sản mạnh lan toả các nang với biểu mô cao hình trụ, có khi làm thành nhú lồi vào trong lòng. Chất keo nhạt, loãng và có nhiều không bào ở ngoại vi tiếp xúc với cực đỉnh của các tế bào biểu mô. Lưới mạch phong phú, thấy rõ. Khoảng kẽ xâm nhập nhiều lympho bào, có khi thành đám với tẩm sáng như nang lympho. Đôi khi thấy tăng sinh xơ chia cắt các nhóm túi tuyến tạo thành các tiểu thùy. Có thể các túi tuyến nói trên chỉ thấy cục bộ, nằm trong một nhu mô giáp gần như bình thường: u giáp Basedow hoá.

Những biểu hiện lâm sàng điển hình là: Mắt lồi, tim đập nhanh, bệnh nhân dễ hồi hộp, cău gắt, tăng huyết áp và chuyển hoá cơ sở tăng, tay run, gầy sút rõ... Ngoài ra, bệnh nhân có thể bị bệnh cơ (teo và xâm nhập mỡ): quá sản mô lympho toàn thân, thoái hoá mỡ ở gan, đôi khi kèm xơ hoá quanh khoảng cửa và xâm nhập lympho bào, mất calci ở xương có thể gây xương xơ rõ, thoái hoá, hoại tử tế bào cơ tim với xâm nhập lympho bào từng ổ...

## 3. BUỚU GIÁP VỚI TÌNH TRẠNG GIẢM NĂNG

Có thể xuất hiện do nhiều nguyên nhân như cắt bỏ, chiếu tia phóng xạ tuyến giáp, bẩm sinh (bệnh đần độn), bất sản, giảm sản, loạn dưỡng, thiếu iod nghiêm trọng kéo dài, viêm mạn tính, tổn thương tuyến yên vùng dưới đồi... Khó xác định những tổn thương đặc trưng của giảm năng tuyến giáp về mô bệnh học. Chẩn đoán dựa vào các xét nghiệm lâm sàng và cận lâm sàng. Có hai nhóm biểu hiện lâm sàng:

Chứng phù niêm: toàn thân có phù lan toả cứng ở các mô kèm giảm rõ chuyển hoá cơ sở và tâm thần chậm phát triển. Nước phù nhiều protein và mucopolysacarid, thấy rõ ở bì, hạ bì và tim. Trong cơ vân (kể cả cơ tim) có những hốc nhỏ chất nhầy. Mặt phi ra, rất khêu gợi bệnh. Nếu chứng phù niêm hay xảy ra ở trẻ lớn và người trưởng thành thì chứng đần độn lại xuất hiện từ

nhỏ; ngoài phù niêm, trẻ còn rất chậm phát triển tâm thần và thể lực, các sụn tiếp nối, răng, bị hư hại, dị dạng, diện mạo đần độn và bụng ọng. TSH huyết thanh tăng trong khi T3, T4 giảm.

## 4. VIÊM TUYẾN GIÁP

### 4.1 Viêm do nhiễm khuẩn

Nguyên nhân và tiến triển khác nhau tuỳ trường hợp, có thể nhiễm khuẩn kế cận, từ đường tiêu hoá, hô hấp trên, hoặc một nhiễm khuẩn toàn thân, từ đường máu tới như cúm, thấp khớp cấp, thương hàn, nhiễm khuẩn huyết..., hiếm do tổn thương trực tiếp ở tuyến giáp. Tác nhân gây bệnh thường gặp là tụ cầu vàng, liên cầu khuẩn salmonella, enterobacter, đôi khi là trực khuẩn lao hoặc nấm, virus, bệnh sarcoid. Dù nguyên nhân nào tổn thương cũng làm tuyến giáp to và đau nhưng phần lớn nhất thời, chưa khỏi được, ít có biểu hiện về chức năng và thường không để lại di chứng trừ một đôi khi có ổ xơ hoá nhỏ.

Tổn thương biểu hiện bằng một phản ứng rỉ viêm đơn thuần với phù và xâm nhập khuếch tán bạch cầu đa nhân vào chất đệm, khoảng kẽ các tuyến, rất ít khi hoá mủ. Tổn thương có thể chuyển thành bán cấp hay mạn tính. Trường hợp viêm đặc hiệu (lao, nấm, sacroid), tổn thương cũng giống như ở các định vị khác.

### 4.2. Viêm tuyến giáp bán cấp

Còn gọi là viêm tuyến giáp bán cấp Crile, viêm tuyến giáp De Quervain, viêm tuyến giáp kiểu hoặc giả u hạt, viêm tuyến giáp giả lao, viêm tuyến giáp tế bào khổng lồ, viêm tuyến giáp bán cấp không mưng mủ. Bệnh thường gặp ở nữ giới tuổi từ 20-50. Nguyên nhân còn bàn cãi song liên quan nhiều với nhiễm virus và có thể có cả vai trò của tự miễn. Bệnh cũng thường xảy ra sau viêm mũi họng, có sốt, tuyến giáp sưng to, đau. Không chữa, bệnh phát triển từng đợt từ vài tuần đến vài tháng. Chữa đúng kịp thời, bệnh có thể khỏi hẳn.

Về đại thể, tuyến ít khi to nhiều, to không đều, không đối xứng, nắn chắc hay cứng, tổn thương làm tuyến dính vào các cấu trúc kế cận, khi cắt thường màu trắng nhạt.

Về vi thể, nhu mô giáp bị khuếch tán và huỷ hoại cục bộ do xâm nhập viêm bán cấp. Mới đầu, một số tuyến bị huỷ và thay thế bằng bạch cầu đa nhân trung tính, thậm chí hình thành vi áp xe. Về sau, tổn thương đặc trưng hơn, biểu hiện bằng các ổ viêm giống viêm hạt dạng nang trong đó có sự pha trộn của các lympho bào, tương bào, bạch cầu đa nhân trung tính, các mô bào, đại thực bào và các tế bào khổng lồ, đôi khi có những đám chất keo ở giữa. Trong chất đệm xơ đôi khi còn thấy các túi tuyến sót lại, vừa nhỏ vừa teo. Ở giai đoạn

muộn, ở tổn thương nêu trên có thể thay thế bằng một xâm nhiễm viêm mạn và xơ hoá. Quá trình viêm thường diễn ra ở những vùng không đều nhau của tuyến giáp, có thể lan toả hay chỉ ở một thuỷ và ít khi thấy cả ba giai đoạn viêm trên cùng một tuyến giáp.

#### 4.3. Viêm tuyến giáp mạn nhiều lympho bào (HASHIMOTO)

Còn gọi là viêm tuyến giáp lympho bào, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Hashimoto, viêm tuyến giáp mạn Hashimoto, u giáp lympho bào Hashimoto, viêm tuyến giáp lympho bào tự miễn...

Là bệnh phát triển trong khung cảnh tự miễn, kháng giáp song bệnh cẩn và bệnh sinh còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Đa số tác giả cho bệnh là biểu hiện của một loại bệnh tự miễn dịch với hàng loạt cơ chế sinh bệnh khác nhau như: nhiễm độc trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể, độc tế bào trung gian bổ thể phụ thuộc kháng thể, diệt trực tiếp tế bào T, lảng đọng miễn dịch phức hợp với miễn dịch phản ứng typ Arthus khu trú. Khuyết tật cơ bản có thể là sự suy giảm phụ thuộc di truyền về các tế bào T triệt kháng nguyên đặc hiệu.

Về đại thể, tuyến giáp to vừa (gấp 2 - 3 lần bình thường) thường đều, đối xứng. Cấu trúc tiểu thuỷ vẫn được bảo tồn, vỏ vẫn nguyên vẹn, mật độ chắc, giống cao su, diện cắt màu vàng nhạt hay xám nhạt, như thịt nạc. Về vi thể: có sự thay thế rõ của nhu mô tuyến bằng các tế bào lympho (kể cả lympho bào chuyển dạng, tương bào, nguyên bào miễn dịch), đại thực bào, thậm chí hình thành các nang với tâm mầm sáng. Đôi chỗ có xơ hoá cục bộ. Những nang sót lại thường teo, chứa ít keo loãng, hoặc tế bào khổng lồ thực bào chất keo. Biểu mô nang biến đổi đa hình, phổ biến là những tế bào trụ cao, bào tương ưa acid, gọi là tế bào lớn ưa acid (oncocyte), tế bào Hürthle hay tế bào Askanazy, đặc trưng bằng nhiều ty lạp thể và thể tiêu bào dưới kính hiển vi điện tử.

Đôi khi gặp thể xơ hoá, biểu thị bằng xơ tăng sinh rõ còn xâm nhập lympho bào không rõ ràng. Các nang teo đứt nặng nề hơn, các tế bào nang sót lại chuyển thành tế bào Hürthle hoặc dạng biểu bì. Phản ứng xơ hoá không vượt quá bao giáp làm cho tổn thương phân biệt được với viêm tuyến giáp Riedel.

Những tổn thương nêu trên phải có tính lan toả rộng ở tuyến giáp. Trên một số trường hợp khám nghiệm tử thi, có thể thấy xâm nhập lympho cục bộ kết hợp một số tuyến teo trong tuyến giáp không biểu hiện lâm sàng, được coi như là một thoái triển tuyến.

Về lâm sàng, bệnh có thể gặp ở mọi tuổi, thường từ 30 đến 50 tuổi, hay gặp nhất là ở phụ nữ quanh thời kỳ mãn kinh. Tuyến to nhưng không đau, dấu hiệu kín đáo (chèn ép nhẹ, khó nuốt, nuốt vướng) hoặc giảm năng nhẹ, đôi khi có tăng năng. Thường thì chuyển hoá cơ sở bình thường. T3 và T4 huyết thanh cũng thế. Bệnh tiến triển lâu, nhu mô tuyến thoái triển dần kèm theo xơ hoá sẹo, có thể dẫn đến suy giáp, phù niêm.

#### **4.4. Viêm tuyến giáp cứng như gỗ (thyroidite ligneuse)**

Còn gọi là viêm tuyến giáp Riedel. Thường gặp ở phụ nữ từ 40 đến 70 tuổi, bệnh cần chưa rõ, không coi là giai đoạn cuối của mọi viêm tuyến giáp dẫu nhiều đặc điểm hình thái trùng lặp với thể xơ hoá của bệnh Hashimoto. Tuyến giáp không to, hơi to, hoặc co lại rõ, u một bên, không đều, không đối xứng, chắc, cứng như gỗ hay đá, dính vào các cơ quan kế cận.

Về vi thể, nhu mô giáp bị thay thế bởi một tổn thương xơ hoá đặc có tính cắt cụt trong có ít lympho - tương bào, ít vết tích nang và giọt keo, xoá những vùng rộng lớn của tuyến giáp. Tổn thương này vượt quá bao giáp và xâm lấn vào các cấu trúc quanh tuyến giáp.

Bệnh tiến triển lặng lẽ, không có biểu hiện rối loạn nội tiết hay giảm năng nhẹ. Do có các triệu chứng: chắc, cứng, cố định, chèn ép khi thăm khám..., có thể nhầm với ung thư tuyến giáp.

### **5. U TUYẾN**

Gặp ở cả hai giới, thường vào tuổi trung niên và lành tính, tuyệt đại đa số là "cục lạnh", cá biệt mới là "cục nóng. U phát triển chậm, tuẫn tiến, đôi khi có đợt đau tạm thời, có thể liên quan chảy máu trong u. Đây là tổn thương u thực sự, biểu hiện dưới dạng cục nhỏ (ít khi đường kính quá 3cm) đơn độc, có thể ở bất kể ở chỗ nào của tuyến giáp, ranh giới rất rõ vì có bao xơ liên tục và u chèn ép mô giáp bình thường xung quanh. Hình thái và diện cắt tùy loại mô học của u: u căng mọng, dạng gelatin đối với u tuyến keo; u giống thịt, mềm, khá đồng nhất; nâu nhạt hay nâu đỏ nhạt, hơi trong ở một số trường hợp khác, mềm và có những ổ chảy máu hoặc trái lại, có những vùng xơ cứng màu trắng nhạt, có calci hoá.

Về vi thể, có 5 tiêu chuẩn chung cho mọi typ u tuyến:

- Một khối u đơn độc, duy nhất.
- U có vỏ bọc xơ rõ và liên tục tạo ấn tượng u được bọc trong nang.
- Cấu trúc trong u và ngoài u có sự khác nhau rõ: về bản chất, u là mô tân tạo khác mô bình thường bao quanh.
- Cấu trúc u khá đồng nhất, đơn dạng.
- Có sự chèn ép mô giáp quanh u: các nang tuyến quanh u nhỏ đi hoặc bị ép dẹt giống hình liềm.

Phải đủ cả tập hợp 5 tiêu chuẩn mới xác định được chẩn đoán. Tuỳ theo hình thái, cấu trúc của tế bào, mô u, chia ra các typ vi thể như sau:

U tuyến bè (phôi):

Tế bào u xếp thành các bè đều nhau gọi lại mầm giáp của phôi, vì thế còn gọi là u tuyến phôi.

#### **U tuyến nang nhỏ:**

Các tuyến nhỏ đều nhau không chứa hay chỉ chứa ít keo, phân cách nhau bởi một mô liên kết lỏng lẻo, gợi lại hình của tuyến giáp thai nhi (sau giai đoạn phôi) nên còn gọi là u tuyến thai, u tuyến ống.

#### **U tuyến nang lớn:**

Các túi tuyến lớn, chứa đầy keo, với biểu mô tuyến hình khói hay dẹt nên còn gọi là u tuyến keo.

#### **U tuyến nang trung bình:**

Các túi tuyến u xếp sát nhau, giống các túi tuyến bình thường, biểu mô khói trụ, còn gọi là u tuyến đơn giản (hay đơn thuần).

#### **U tế bào lớn ưa acid (u tuyến tế bào Hürthle):**

Tế bào u lớn, lâm chấm hạt, bào tương rộng, ưa acid (giàu ty lạp thể), thường sắp xếp thành bè.

Trong một số trường hợp u tuyến nang, sự tăng sinh tế bào rõ rệt nhưng sự sắp xếp tế bào không đều, thậm chí có một số hình không điển hình của nhân hoặc nhân to nhỏ không đều hoặc có tế bào hình thoi nên chúng được gọi là u tuyến không điển hình. Tuy nhiên, ý nghĩa tiên lượng không xấu, khả năng sinh ung thư hiếm.

Những u tương tự u tuyến nang nhưng có các cấu trúc nhú đôi khi gấp, được gọi là u tuyến nhú. Không nên nhầm các u này với những cấu trúc nhú lớn gấp trong bướu giáp keo hoặc bướu giáp kiểu u tuyến.

## **6. UNG THƯ TUYẾN GIÁP**

Chỉ giới thiệu các loại thường gặp nhất là ung thư biểu mô nguyên phát (trên 90% mọi ung thư tuyến giáp).

Ung thư tuyến giáp thường xảy ra ở nữ nhiều hơn nam (gấp 2 - 3 lần) và ở tuổi còn trẻ hoặc trung niên.

Hiệp hội quốc tế chống ung thư (UICC) đã phân loại lâm sàng trước điều trị các ung thư tuyến giáp theo hệ TNM như sau:

#### **T: U nguyên phát**

T<sub>is</sub>: ung thư biểu mô tiền xâm nhập (ung thư biểu mô tại chỗ).

To: không có dấu hiệu nguyên phát.

T<sub>1</sub>: cục duy nhất chỉ ở một thùy, có hay không có biến dạng tuyến và không hề giảm tính di động.

T<sub>2</sub>: nhiều cục chỉ ở một thùy, có hay không có biến dạng tuyến và không hề giảm tính di động.

T<sub>3</sub>: u hai bên, có hay không có biến dạng tuyến không hề giảm tính di động hoặc cục đơn độc của eo giáp hoặc bành trướng từ đó.

T<sub>4</sub>: u vượt quá bao tuyến.

Tx: người ta không có được những điều kiện tối thiểu cần thiết để xếp loại u nguyên phát.

#### N: Hạch vùng

No: không có dấu hiệu xâm lấn hạch vùng.

N1: hạch vùng cùng bên di động nhưng có những dấu hiệu xâm lấn.

N2: hạch vùng đối bên, ở giữa hoặc ở hai bên di động nhưng có những dấu hiệu xâm lấn.

N3: hạch vùng cố định và bị xâm lấn.

Nx: người ta không có được những điều kiện tối thiểu cần thiết để xếp loại các hạch bạch huyết vùng.

#### M: Di căn xa

Mo: không có dấu hiệu di căn xa.

M1: có di căn xa.

Mx: người ta không có được những điều kiện tối thiểu cần thiết để đánh giá sự hiện diện của di căn xa.

Nhiều nước, kể cả Hoa Kỳ, áp dụng rộng rãi việc phân loại ung thư tuyến giáp theo hai giai đoạn lâm sàng như sau:

Giai đoạn I: tổn thương trong tuyến giáp.

Giai đoạn II: ung thư không cố định vào những cấu trúc xung quanh nhưng có di căn ở cổ di động được.

Giai đoạn III: ung thư cố định tại chỗ hoặc hạch cố định.

Giai đoạn IV: ung thư có di căn xa.

Việc phân loại theo giai đoạn lâm sàng rõ ràng có tầm quan trọng trong đánh giá tiên lượng, song việc xác định typ mô học còn có ý nghĩa lớn hơn.

Tổ chức y tế thế giới đã phân loại 5 typ mô học của ung thư biểu mô tuyến giáp: typ túi (nang), typ nhú, typ không biệt hoá, typ tủy và typ dạng biểu bì.

Thống kê của Hoa Kỳ cho thấy hàng năm ở nước này có khoảng 7000 người chết vì ung thư tuyến giáp với tần suất của các typ vi thể như sau;

- Ung thư biểu mô nhú	60 - 70%
- Ung thư biểu mô túi (nang)	20 - 25%
- Ung thư biểu mô tuỷ (tế bào C)	5 - 10%
- Ung thư biểu mô không biệt hoá.	10%
- Ung thư biểu mô dạng biểu bì	< 1%

Tất cả các ung thư khác như u lympho ác tính, sarcom, ung thư biểu mô di căn... chỉ chiếm tỷ lệ < 1%.

### **6.1. Ung thư biểu mô túi (nang)**

Thường gặp ở nữ giới hơn nam giới và tần số cao ở tuổi thập niên 50, 60, khả năng công kích mạnh hơn loại nhú.

- Về đại thể, thường có hai hình thái: cục nhỏ có vỏ bọc rất giống u tuyến nang, khối xâm lấn rõ toàn bộ một thuỷ làm tuyến to không đều. Chất u xám trắng, có thể lan qua vỏ để dính hay xâm lấn khí quản, cơ, da và các mạch lớn vùng cổ.

- Về vi thể, cấu trúc và tế bào u giống trong tuyến giáp đang hình thành hay đã thành thực. Không thấy bất kỳ cấu trúc nhú nào. U cấu tạo bởi những nang có đường kính thay đổi, hoặc kết hợp những túi nang (túi tuyến) với các dây tế bào. Nhân đặc và tăng sắc. Bào tương thường giống với bào tương tế bào biểu mô nang bình thường, song có thể thấy tế bào Hürthle hoặc tế bào sáng ở từng vùng hay khắp u.

Nếu u hoàn toàn tạo bởi tế bào Hürthle hay tế bào sáng thì được coi là biến thể đặc hiệu (ung thư biểu mô tế bào Hürthle, tế bào sáng). U cũng có xu hướng lan theo đường máu và di căn xa, nhất là xương, có khi là triệu chứng lâm sàng đầu tiên. Di căn hạch hiếm.

Những biến thể cấu trúc:

- Loại biệt hoá rõ;

Các túi tuyến u giống túi tuyến (nang) của mô giáp bình thường, u giáp dạng tuyến hoặc u tuyến nên một số trường hợp được gọi là "u tuyến di căn", "u tuyến ác tính", "u tuyến giáp di căn lành tính".

- Loại biệt hoá vừa:

U được cấu tạo bởi những lớp tế bào có cấu trúc đặc hay bề với những mức độ biệt hoá hình túi khác nhau (được gọi là ung thư biểu mô bè, một số gọi là u tuyến giáp tăng sinh Langhans).

### **6.2. Ung thư biểu mô nhú**

Là loại gặp phổ biến nhất ở người lớn và trẻ em, có thể hay gặp từ tuổi thập niên 3 - 7 song 80% là dưới 40 tuổi. U có thể là một khối không đau, đôi khi nhận rõ. Một số trường hợp, tổn thương phát triển thầm lặng và dấu hiệu đầu tiên có thể là hạch cổ to do di căn ung thư. Ung thư cũng có thể di căn vào phổi, xương, các nơi khác, thậm chí nhiều năm không có triệu chứng. Tiên lượng thường tốt, 70 - 80% số bệnh nhân sống thêm ít ra 10 năm.

Về vi thể, bao giờ u cũng có cấu trúc nhú. Hình ảnh chiếm ưu thế là các nhú gồm lưới mô liên kết - mao mạch nâng đỡ, nhân tế bào biểu mô có xu hướng tự che phủ, nhạt màu, gọi là "nhân thủy tinh mờ". Bào tương sáng hay ưa acid. Hầu như bao giờ cũng gặp cấu trúc túi tuyến, đôi khi còn chiếm ưu thế.

Những vật nhỏ calci, hình cầu (u thể cát, cầu calci đá nhỏ) hay gấp trong ung thư biểu mô nhú song rất hiếm gặp ở các tổn thương khác. Tính chất đặc trưng nữa là xu hướng lan tràn theo đường bạch huyết. Di căn khu trú lâu dài trong các hạch vùng cổ. U được gọi là tuyến giáp bên lạc chỗ với cấu trúc nhú và túi tuyến thực chất chỉ là di căn của một ung thư biểu mô nhú tiềm ẩn. Mọi u nhú của tuyến giáp cần xem xét với sự nghi ngờ lớn nhất vì u tuyến nhú thực sự lành tính là cực kỳ hiếm. Cần lưu ý là: những tổn thương nhú lớn của u giáp dạng u tuyến và những cấu trúc nhú của u giáp quá sản lan toả không được nhầm lẫn với ung thư biểu mô nhú.

Biến thể cấu trúc:

Ung thư biểu mô nhú xơ cứng không vỏ bọc (thâm lặng). Là một loại cấu trúc của ung thư biểu mô nhú. Đường kính thường dưới 1cm và tiềm ẩn về lâm sàng, chỉ phát hiện được sau khi có di căn hạch cổ. Loại u này xâm nhiễm nhu mô giáp kẽ cận và có một trung tâm xơ đôi khi chứa cầu calci.

### 6.3 Ung thư biểu mô tuy

Phát sinh từ tế bào cận nang (tế bào C) trong tuyến giáp, ung thư biểu mô tuỷ là một loại u thần kinh nội tiết nguyên mẫu với 3 đặc điểm: chất dệm dạng tinh bột, sự kết hợp di truyền, chế tiết calcitonin và các peptid khác.

Hội chứng Sipple là sự kết hợp giữa ung thư biểu mô tuỷ với u bình thường ưa crôm đôi khi cả với u tuyến hay quá sản tuyến cận giáp và vì thế là 1 trong những u đa nội tiết. Do 80 - 90% ung thư tiết calcitonin nên có thể xác định bằng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ. U tế bào C còn tiết ra somatostatin, peptit giải phóng gastrin (bombesin), histaminase, prostaglandin và hiếm hơn, ACTH, peptid hoạt hoá mạch ruột (VIP) và serotonin. 30% bệnh nhân có thể bị ỉa chảy do calcitonin và/hoặc prostaglandin. ACTH có thể gây hội chứng Cushing và serotonin đôi khi gây hội chứng carcinoid. Vì vậy, ung thư biểu mô tuỷ có thể kết hợp với rất nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau.

- Về đại thể, tuyến giáp có hai dạng: u kín đáo ở một thuỷ; nhiều cục ở cả hai thuỷ. U mềm dạng thịt hoặc chắc, có sạn, màu trắng xám đến màu vàng nâu. Những u lớn có thể có hoại tử, chảy máu và lan ra ngoài bao tuyến giáp.

- Về vi thể, u thường chứa chất dạng tinh bột và cấu tạo bởi những tế bào tròn đa diện hay hình thoi, xếp thành lớp, dây hay bè. Cấu trúc u thường có dạng cơ quan, hiếm có hình giả nang và những hình giả tạo giống nhú. Hình thái mô học giống của một u carcinoid, một u phó hạch, u nguyên bào tiểu đảo tuy hoặc một ung thư biểu mô không biệt hoá.

Tế bào u có đặc điểm cấu trúc và chức năng của tế bào C. Chất dạng tinh bột giống như chất trong bệnh bột toàn thể, có thể gây ra phản ứng có dị vật. U thường di căn vào hạch bạch huyết vùng nhưng tiến triển thường kéo dài.

#### **6.4. Ung thư biểu mô không biệt hoá (bất thực sản)**

Thường xảy ra ở tuổi thập niên 70 - 80 và là một trong những u ác tính nhất ở người.

Khi đến khám, đa số bệnh nhân đã bị tổn thương những vùng lớn của tuyến giáp làm thành những khối u lớn thấy rõ khi sờ nắn. Về vi thể, u quá kém biệt hoá để có chỗ trong bất kỳ loại ung thư nào khác.

Điển hình, u được cấu tạo bởi những tỷ lệ khác nhau của tế bào hình thoi, tế bào khổng lồ, tế bào nhỏ, thường ngụy trang một sarcom. Thường tìm được những cấu trúc biểu mô xác định tuy có thể phải xem nhiều tiêu bản. Thường có sự pha trộn nhiều cấu trúc, thành phần, kể cả tế bào Malpighi. Đôi khi có những ổ xương, sụn và cả tế bào dạng hủy cốt bào. Ở một số trường hợp, u hình như đại diện giai đoạn cuối của sự biệt hoá một ung thư biểu mô nhú hay nang, ở định vị nguyên phát hay di căn. Ở những ca khác, ung thư có thể kết hợp với một u tuyến hay u giáp dạng u tuyến. Trường hợp có vết tích ung thư biểu mô nhú hay nang, cần xếp u vào loại không biệt hoá.

Ung thư biểu mô không biệt hoá là loại hung hăn nhất trong mọi ung thư tuyến giáp. Có 3 biến thể:

- Typ tế bào hình thoi:

U cấu tạo chủ yếu bởi tế bào hình thoi.

- Typ tế bào khổng lồ:

Tế bào u khổng lồ chiếm ưu thế kèm tế bào hình thoi. Thường gặp các hình tế bào và nhân kỳ quái, có thể thấy nhiều nhân chia không điển hình.

- Typ tế bào nhỏ:

Tế bào nhỏ hơn tế bào biểu mô nang và có ít bào tương. Tế bào thường tròn hay bầu dục, nhân tăng sắc, chúng tạo thành đám đặc hoặc bó lan tỏa giống một u lympho ác tính.

#### **6.5. Ung thư biểu mô vảy (dạng biểu bì)**

Tế bào u có thể dạng biểu bì (biệt hoá, biệt hoá vừa, không biệt hoá) với cầu sừng, các cầu nối, hoặc chỉ có keratin. Loại ung thư rất hiếm này có thể đơn thuần hoặc phối hợp với các cấu trúc ung thư biểu mô nang, bè hoặc không biệt hoá. Cần phân biệt với:

- Các ổ dị sản Malpighi trong u giáp đơn thuần, viêm tuyến giáp hay u tuyến tuyến giáp.

- Sự lan tràn vào tuyến giáp của một ung thư dạng biểu bì từ đường hô hấp - tiêu hoá trên (thanh quản, khí quản, thực quản) hoặc di căn từ một định vị ung thư nguyên phát ở xa tới.

Những ung thư biểu mô di căn tuyến giáp thường là dạng cục (độc nhất

hay có nhiều). Nguồn gốc thường từ phổi, vú, da (u hắc tố) và thận. Ngoài những tổn thương u thực sự, không được nhầm với những tổn thương không phải u (viêm, tăng năng...) hoặc giả u (u giáp đơn thuần) đã nêu trên, Tổ chức y tế thế giới còn lưu ý đến một nhóm tổn thương u khác, ví dụ:

- U giáp dạng u tuyến với những hình ảnh quá sản mạnh của u giáp bẩm sinh, cấu trúc nhú lớn của một biểu mô quá sản và các cục của loại u giáp dạng u tuyến. Một đôi khi chẩn đoán phân biệt với một u tuyến thực sự rất khó.

- U giáp hay đúng hơn mô giáp lạc chỗ có thể gặp ở đáy lưỡi, tới trung thất, trên cơ hoành. Thí dụ điển hình là tuyến giáp lưỡi. Có thể gặp cả những khối mô giáp phân cách hẳn với tuyến giáp sau khi phẫu thuật hoặc nằm kề tuyến giáp quá sản. Các mô lạc chỗ này có thể nhầm với mô ung thư, đặc biệt khi thấy ở trong cơ. Những mô giáp ở bên ngoài tuyến cũng rất dễ ngụy trang ung thư nguyên phát hay di căn.

Cũng đã thấy những ổ vi thể của các nang giáp không nhú gần vỏ, hình thái bình thường trong các hạch cổ được lấy đi qua những bệnh không phải của tuyến giáp và được xem là lành tính chứ không ung thư biểu mô di căn.

- U nang giáp là nhóm bệnh khá phổ biến ở Việt Nam và có nhiều công trình nghiên cứu liên quan. Bao gồm:

- U nang giả chảy máu đơn thuần: Vì lưỡi mao mạch tuyến giáp phong phú, mỏng manh, lại ở giáp ngay tuyến túi nếu bị rối loạn vận mạch dễ gây chảy máu ở khoảng kẽ và nếu biểu mô nang bị thoái hoá, hủy hoại, máu từ khoảng kẽ tràn vào lòng tuyến làm tuyến căng, giãn ra, biểu mô bị hủy hoại làm túi tuyến trở thành một bọc máu không có vách, chèn ép các nang (tuyến) xung quanh. Loại u nang giả không có vách và biểu mô phủ lót này có thể chẩn đoán dễ dàng và chữa khỏi bằng chọc hút kim nhỏ, tháo hết dịch máu trong nang. Ngày nay, phẫu thuật cắt bỏ u ở loại u giả này là không cần thiết và chẩn đoán mô bệnh học cũng chỉ cho những thông tin nghèo nàn vì chất chứa trong nang thường biến mất qua quá trình thao tác kỹ thuật.

- U nang giả chảy máu trên u giáp đơn thuần có sẵn: khá phổ biến vì xảy ra ở giai đoạn muộn của quá trình tạo u giáp thông thường như đã nêu ở phần đầu. Có thể áp dụng liệu pháp chặn bệnh (nếu không chữa khỏi, ngăn cho bệnh không phát triển) thay cho phẫu thuật kinh điển: chọc tháo dịch nang định kỳ kết hợp điều trị nội khoa bằng các thuốc có dẫn xuất T3, T4.

- U nang thật: gọi là u nang thật vì là u thực sự có vách và biểu mô lót vách nang, loại trụ kép hoặc dạng biểu bì. Nguồn gốc còn bàn cãi: phát triển từ các vết tích phôi sót lại, ví dụ từ ống giáp lưỡi, từ các mầm bên (tuyến nang cuối - sinh ra u nang mang).

U xảy ra ở mọi tuổi, thường rõ lúc trưởng thành, biểu hiện bằng cục tròn căng mọng, đường kính ít khi quá 3cm, thường nằm trước cổ, trước khí quản, loại nằm ở trên cao thường có biểu mô lót dạng biểu bì và loại ở thấp, biểu mô lót giống của các nang tuyến hay hình trụ có lông. U nang thật chỉ có thể chữa khỏi hẳn bằng phẫu thuật.

# CHẨN ĐOÁN TẾ BÀO HỌC MỘT SỐ BỆNH TUYẾN GIÁP QUA CHỌC HÚT KIM NHỎ

## 1. MỞ ĐẦU

Phát hiện một người có tuyến giáp to thường không khó. Song chẩn đoán chính xác bệnh tuyến giáp để có thái độ xử trí đúng đắn trước điều trị nói chung và phẫu thuật nói riêng lại là vấn đề phức tạp, đặc biệt với các u giáp cục trong đó các nhân lạnh chiếm ưu thế. Lê đương nhiên, người ta luôn đề phòng và chú ý tới các ung thư tuyến giáp. Các dấu hiệu lâm sàng thường không đặc hiệu hoặc ít có giá trị vì nhiều bệnh nhân ung thư tuyến giáp lại không có triệu chứng hoặc khi có triệu chứng thì bệnh đã quá muộn. Các xét nghiệm cận lâm sàng như siêu âm, chụp nháy (còn gọi là ghi hình phóng xạ), kể cả chụp scane chỉ có tác dụng gợi ý, không cho phép khẳng định loại bệnh cụ thể. Trong nhiều năm, ở nhiều nước, việc chỉ định mổ nhất loạt các cục giáp lạnh để điều trị ung thư tuyến giáp đã trở thành quá mức vì tỷ lệ dương tính giả quá cao, cái giá phải trả cho những cuộc mổ không do ung thư vì những tai biến cũng như tổn kém là một gánh nặng cho xã hội và bản thân người bệnh. Mặt khác, nguy cơ chẩn đoán âm tính giả vẫn tồn tại. Một số xét nghiệm khác như đo nồng độ T3, T4 trong huyết thanh, kháng thể kháng giáp... chỉ có giá trị đánh giá tình trạng tăng hoặc giảm năng tuyến giáp, bệnh tự miễn... và chỉ có thể thực hiện được ở những phòng xét nghiệm hiện đại hiện chưa trở thành thường quy ở ngay các bệnh viện lớn của Việt Nam.

Phương pháp xét nghiệm hình thái học vi thể vốn được coi là chuẩn qua hơn nửa đầu của thế kỷ 20, thường chỉ mang tính hồi cứu vì sinh thiết chủ yếu được tiến hành trên bệnh phẩm phẫu thuật. Sinh thiết trước phẫu thuật được Hayes Martin tiến hành năm 1930 bằng kim to, sau đó bằng kim Silverman hay Trocart, song việc triển khai đến nay vẫn chưa được rộng rãi trên phạm vi toàn cầu vì có nhiều tai biến, mảnh sinh thiết lấy được thường nhỏ, nhiều khi không đủ cho chẩn đoán. Sinh thiết hút bằng kim nhỏ đã được thực hiện từ thế kỷ XIX song vì nhiều lý do, đã bị lãng quên. Mãi năm 1947, Marcel Zara mới dùng kim nhỏ chọc vào một u giáp cục và hút ra nước. Thành công của M. Zara cũng lại bị bỏ qua ở ngay nước Pháp là nơi ông đã công bố sự kiện lịch sử này. Trong vòng 40 năm trở lại đây, các nhà tế bào học lâm sàng đã nhận ra ưu thế của phương pháp chọc bút kim nhỏ trong các bệnh thường gặp của tuyến giáp

trước điều trị nói chung và trước phẫu thuật nói riêng. Nhiều bài báo và sách chuyên khảo tế bào học đã dành chỗ xứng đáng cho sinh thiết hút kim nhỏ ở tuyến giáp. Nó đã trở thành một phương pháp mũi nhọn được chấp nhận rộng rãi trên phạm vi toàn cầu trong xác định các bệnh tuyến giáp, đặc biệt là ung thư. Kỹ thuật cũng đã được áp dụng ở Việt Nam từ 25 năm nay, những kinh nghiệm tích lũy qua y văn và thực tế đã được đưa vào giảng dạy trong và sau đại học trong 20 năm qua.

Kinh nghiệm trong và ngoài nước đã khẳng định được phương pháp sinh thiết hút kim nhỏ có ưu thế hơn sinh thiết cổ điển (sau phẫu thuật) hoặc sinh thiết kim to vì nó đã đáp ứng đầy đủ cả 5 yêu cầu của một phương pháp phát hiện bệnh tốt như các chuyên viên nổi tiếng về phòng chống ung thư đã thống nhất ở Genève năm 1969. Đó là:

- Đơn giản: kỹ thuật dễ áp dụng cho nhiều người, không đòi hỏi những phương tiện phức tạp hoặc tốn kém và cũng gây ít phiền hà cho người bệnh. Có thể thực hiện được ở tuyến tế cơ sở.

- Nhạy: có thể phát hiện bệnh sớm, với tỷ lệ âm tính giả thấp (có thể xét nghiệm mọi cục giáp sờ được ≤ 1cm đường kính, tỷ lệ âm tính giả từ 1-6%(tùy tác giả).

- Đáng tin cậy: tỷ lệ dương tính giả cũng thấp (thường gọi là độ đặc hiệu).

- Có hiệu xuất: hầu như xét nghiệm được cho mọi loại bệnh của tuyến giáp nếu có thể sờ thấy tuyến giáp to hoặc cục giáp, bảo đảm an toàn cho người bệnh nếu thực hiện đúng chỉ định và thao tác kỹ thuật.

- Tiết kiệm: tốn ít công, của, khi cần, có thể trả kết quả sau 15 phút và nếu luận chưa thỏa đáng, có thể lặp lại ngay xét nghiệm.

## 2. KỸ THUẬT

Có nhiều chi tiết khác nhau tuỳ kinh nghiệm của các tác giả. Kinh nghiệm của chúng tôi qua 25 năm nay được giới thiệu tóm tắt như sau:

### 2.1. Chỉ định và chống chỉ định

Chỉ định rất rộng rãi, hầu như cho mọi tuyến giáp to, trong giai đoạn nghiên cứu mở đường trên 500 trường hợp, chưa một lần nào yêu cầu xét nghiệm chọc hút kim nhỏ tuyến giáp của nhà lâm sàng bị từ chối. Song trong thời kỳ mở rộng xét nghiệm thành thường quy, chúng tôi có khuyến nghị một số điểm:

- Với chứng tăng năng tuyến giáp, nhất là bệnh Basedow, ý nghĩa xét nghiệm chỉ có ý nghĩa nghiên cứu và không cần thiết trong đại đa số trường hợp bệnh khi đã có biểu hiện lâm sàng hoặc các xét nghiệm về chuyển hoá cơ bản, T3, T4 tăng rõ.

- Với trẻ nhỏ, người già, phụ nữ có mang, những người có tình trạng thần kinh bị kích thích, cần thận trọng khi xét nghiệm như để họ nghỉ ngơi, giải thích, động viên về yêu cầu và khả năng vô hại của xét nghiệm, nếu cần, cho uống thuốc trấn tĩnh... nhằm tạo không khí thoải mái cho người bệnh, có sự cộng tác của họ.

- Những người có cơ địa chảy máu nặng, có hội chứng chèn ép khí quản, dùng kim nhỏ từ số 24 đến 27, chọc hút nhanh, sẽ tránh được tai biến nguy kịch.

- Không nên chọc với những trường hợp hấp hối hoặc đang cấp cứu.

Do sự thận trọng trong xét nghiệm, cho đến nay, qua hàng vạn lần chọc hút kim nhỏ, chúng tôi chưa gặp trường hợp tử vong nào.

Tai biến kỹ thuật thường chỉ là chảy máu nhỏ, đôi khi bệnh nhân bị choáng nhẹ và sẽ hồi phục ngay sau khi được nghỉ ngơi, không cần cấp cứu. Trường hợp tử vong do cơn cường giáp (crise paroxystique) chỉ là cá biệt trong y văn và xảy ra khi chọc vào bệnh nhân Basedow đang tiến triển. Chúng tôi cũng chưa gặp tai biến ghép tế bào ung thư trên đường kìm chọc vì hoàn cảnh này xảy ra rất hàn hữu trong y văn, tới mức Söderström. N coi nguy cơ ấy không cao hơn do động tác sờ nắn khối u khi thăm khám.

## 2.2. Lấy bệnh phẩm, làm phiến đồ

Bao giờ cũng phải khám và phân loại tổn thương theo độ lớn, thể giải phẫu, chức năng... như đã nêu trên. Không bao giờ bỏ qua động tác nuốt của bệnh nhân vì từ đó, có thể loại trừ không ít trường hợp dương tính giả hoặc âm tính giả của bướu cổ. Kim chọc từ số 18 đến 27 tùy tuổi bệnh nhân, loại u. Với những u giáp cục, loại "lạnh", tỷ lệ u nang thường chiếm ưu thế, nên dùng kim số 18 hoặc 20 để dễ hút dịch.

Với đa số trường hợp khác, kim từ số 20 đến 24 thường thích hợp. Bơm tiêm thường dùng là loại 10 đến 20 ml (loại sau thích hợp với các u nang).

Sau khi bệnh nhân đã được giải thích rõ về những điểm có quan hệ đến xét nghiệm, để họ ngồi dựa đầu trên một ghế bành, cổ hơi ưỡn ra trước. Đối với một số bệnh nhân yếu, thần kinh dễ bị kích thích, nên để họ nằm ngửa độn gáy, gối mềm để cổ ưỡn lên trên. Không cần gây tê, dặn bệnh nhân không được nuốt khi chọc dù có cảm giác muốn nuốt do kim chọc vào tổn thương tuyến giáp.

Khử khuẩn như tiêm thường lệ bằng cồn iod. Chọc vào tổn thương bằng đường ngắn nhất, bằng kim đơn thuần, sau đó lắp bơm tiêm, xoay kim từ 180 đến 360 độ đồng thời với hút nhanh vài ba lần dưới áp suất âm tính. Trừ u nang, đại đa số bệnh phẩm lấy được chỉ ở trong lòng kim chọc. Rút nhanh kim và bơm tiêm, tháo bơm tiêm để đưa vào 2-3 ml không khí, lắp lại kim tiêm và phun nhanh vừa phải chất chứa trong kim lên phiến kính. Dàn ngay tức thì chất bệnh phẩm đó, để khô và cố định bằng dung dịch cồn ether (thể tích bằng nhau).



Với u nang, chọc một chỗ thường đủ để hút hết dịch nang.

Với các u giáp cục không phải u nang, u giáp lan toả, u nang ghép trên u giáp có sẵn: nên chọc từ hai mũi trở lên. Với các u giáp hỗn hợp, u giáp nhiều mũi, cục, u giáp kèm tổn thương hạch vùng, di căn... bệnh hiếm gặp, nên chọc từ ba chỗ trở lên.

Nếu tổn thương có lỗ mở ra phía ngoài, bổ sung thêm phiến đồ áp chất nạo, quét tổn thương. Nếu "chọc trắng" hoặc phiến đồ không thỏa đáng, chọc lại ngay. Có một số trường hợp, chưa kịp lắp bơm tiêm, bệnh phẩm đã dâng lên nòng kim tiêm theo lực mao dẫn. Nếu không phải là máu tươi, bệnh phẩm đó thường đạt yêu cầu. Trường hợp chỉ có máu, vẫn làm phiến đồ và chọc lại bổ sung.

Để thích hợp với hoàn cảnh Việt Nam, đại bộ phận các phiến đồ chỉ cần nhuộm Giemsa theo phương pháp Romanovsky cổ điển. Khi cần, nhuộm thêm xanh alcian, Soudan III, PAS, Papanicolaou hoặc cho xét nghiệm vi khuẩn.

### 2.3 Đọc phiến đồ

Dưới kính hiển vi quang học thông thường, có độ phóng đại từ 40-1500 lần. Ngoài kỹ thuật, kinh nghiệm của người đọc sẽ hạn chế được nhiều khả năng chẩn đoán dương tính giả và âm tính giả. Trong xu thế hiện nay, không nên dừng việc mô tả tế bào đồ ở chỗ có hay không có tế bào u, chúng lành tính hay ác tính theo kiểu phân loại của Papanicolaou. Vì vậy, tuy rất phức tạp, chúng tôi cố gắng chẩn đoán tế bào học theo typ mô học.

## 3. VIÊM TUYẾN GIÁP

Về danh pháp tế bào học, ở đây đã áp dụng cách phân loại viêm tuyến giáp theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới, trong đó viêm tuyến giáp nói chung được ghi với các tiêu đề mục:

- Viêm tuyến giáp có mủ (cấp tính)
- Viêm tuyến giáp bán cấp De Quervain
- Viêm tuyến giáp mạn nhiều lympho bào Hashimoto.

### 3.1 Viêm tuyến giáp có mủ (cấp tính).

(Không đưa vào mục này các u nang bội nhiễm, các u tuyến có kèm phản ứng viêm)

Tuyến giáp thường sưng vừa phải, có tính chất lan toả ở 1 hay cả 2 thùy. Da hơi đỏ, sờ hơi nóng, nắn hơi căng hay mềm. Lượng chất chọc hút được vừa phải, khoảng vài ba giọt dịch sánh đỏ (lẫn máu) hay vàng đục, sền sệt như mủ thường.

Tế bào đồ có hình ảnh của một viêm cấp không đặc hiệu với 2 dạng sau:

- Viêm cấp tính có hồng cầu chiếm ưu thế:

Phiến đồ dày đặc hồng cầu, chiếm 60-75% tổng số tế bào các loại. Bạch cầu đa nhân chỉ chiếm khoảng 20 đến 35%, chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung

tính; số còn lại là lympho bào, đại thực bào, đôi khi mới thấy tế bào tuyến. Chất nền của dịch rỉ viêm chảy máu này là nước phù trong có ít sợi tơ huyết, vệt keo, mảnh vụn tế bào. Đa số tế bào kẽ trên vẫn bảo tồn được cấu trúc.

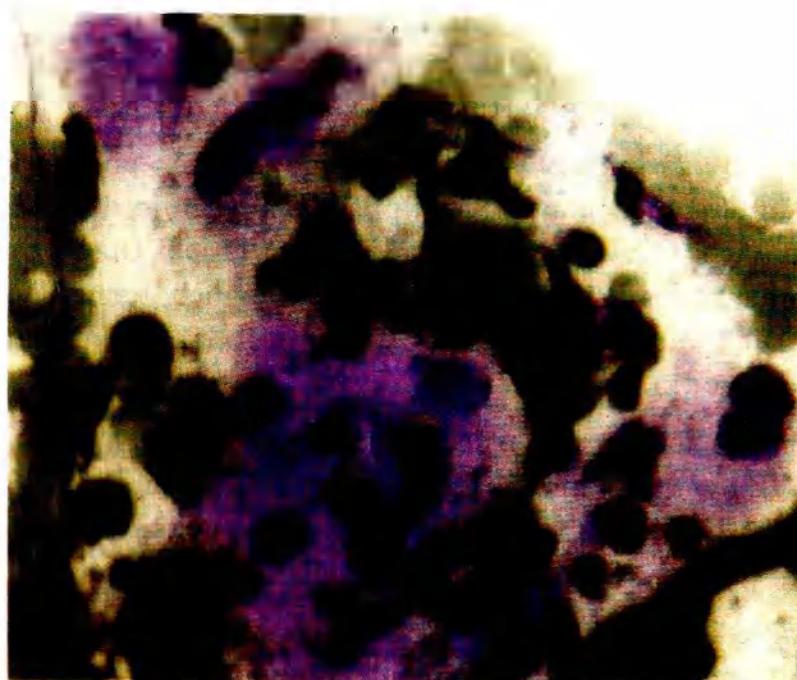
- Viêm mủ thực sự :

Phiến đồ có bạch cầu đa nhân thoái hoá chiếm ưu thế, một số đã hoại tử không nhận rõ màng tế bào cũng như màng nhân, hoặc chỉ thấy bóng tế bào bắt màu hồng không thuần nhất. Đa số hồng cầu thoái hoá, tan rã, tiêu biến. Đại thực bào chứa nhiều hốc lỗ rõ sáng như tế bào bọt và sắc tố hồng cầu, mảnh vụn tế bào... Chất nền không rõ nhưng có khá nhiều cặn tế bào (detritus). Keo ít, khó nhận. Tế bào phủ thưa thớt, khó xác định : khi có hoạt động tiết, chúng dễ lắn với đại thực bào, khi ở dạng nhân trơ, chúng có thể bị ngộ nhận với lympho bào thoái hoá. Tế bào đồ khó còn một thành phần nào nguyên vẹn.

Xác nhận một tổn thương viêm cấp về tế bào học thường khá dễ dàng nhưng lại khó đoán nhận nguồn gốc từ mô giáp vì các thành phần viêm đã lấn át các tế bào nang, chất keo lại bị biến đổi và thoái hoá. Một điểm cần rút kinh nghiệm : trong quá trình viêm, một số tế bào tuyến có thể bị kích thích và ngụy trang tế bào ung thư.

### 3.2. Viêm tuyến giáp bán cấp (De Quervain)

Còn gọi là viêm tuyến giáp bán cấp (Crile), viêm tuyến giáp kiểu u hạt, viêm tuyến giáp giả lao, viêm tuyến giáp tế bào khổng lồ.



Hình 48. Tế bào học (chọc tuyến giáp) : viêm tuyến giáp bán cấp (De-Quervain) phóng đại 100 lần. Tế bào tuyến xen kẽ hồng cầu thoái hoá, tế bào viêm các loại, một số tế bào dạng bán liên sợi tạo keo, tế bào sợi và một số tế bào có xu hướng gợi tế bào khổng lồ.

Thường tuyến giáp sưng to lan toả cả 2 thuỷ, da hơi căng nhưng không đỏ, không nổi tĩnh mạch. Mật độ chắc hơn bình thường : nắn hơi đau.

Tế bào đồ có hình ảnh của một viêm hạt đặc trưng với nhiều hồng cầu lấp bạch cầu đa nhân nằm rải rác hay tập trung thành đám nhỏ. Lympho bào chủ yếu loại thành thực, phân bố khuyếch tán; ít tế bào bán liên và lác đác một số tế bào khổng lồ. Hiếm tế bào tuyến, chất keo, mảnh vụn tế bào cũng như đại thực bào. Đôi khi có sợi tạo keo, tế bào sợi. Không thấy chất hoại tử đông. Chẩn đoán phân biệt :

- Lao hạch : khi đã có tế bào liên và tế bào khổng lồ, hầu như bao giờ cũng có chất hoại tử đông đi kèm.

- Viêm tuyến giáp mạn tính xơ hoá Riedel : tuyến giáp sờ cứng như gỗ, chọc vào khô, mút kim và phiến đồ chỉ có ít búi xơ dày lấn át mọi thành phần khác.

### 3.3. Viêm tuyến giáp mạn nhiều lympho bào (Hashimoto)

Lâm sàng và mô bệnh học còn dùng nhiều thuật ngữ có ý nghĩa tương tự như viêm tuyến giáp nhiều lympho bào (struma lymphomatosum), bướu giáp lympho bào (Hashimoto) viêm tuyến giáp (mạn) Hashimoto, bệnh Hashimoto, viêm tuyến giáp lympho bào tự miễn, viêm tuyến giáp hay u giáp dạng bệnh hạch tăng sinh (thyroidite, goitre lymphadénoïde).

Tổn thương khá đặc trưng về tế bào học :

Các tế bào pha trộn với nhau theo nhiều mức độ tùy trường hợp bệnh trong đó có hai thành phần nổi bật là lympho bào và tế bào lớn ưa acid, phản ánh một tình trạng tích cực hoạt động, một sự tăng sinh cạnh tranh của các tế bào có năng lực miễn dịch có xu hướng lấn át, thay thế các tế bào tuyến.

- Lympho bào : gần như chiếm ưu thế tuyệt đối trên phiến đồ. (Với khoảng 60-70% đến trên 90% mọi thành phần tế bào). Thoạt nhìn dễ tưởng nhầm đó là tổn thương của hạch. Các lympho bào này thường là loại thành thực xen kẽ các hình chuyển dạng, trong đó có các nguyên bào miễn dịch, tương bào... ít gặp hình nhân chia hay các tổn thương thoái hoá. Cá biệt có những hình bất thường khêu gợi một u lympho ác tính.

- Tế bào lớn ưa acid : ít nhiều đều có nhưng thường không vượt quá 10% tổng số tế bào. Chúng thường nằm rải rác giữa các tế bào lympho, có thể xen kẽ với một số tế bào của nang tuyến đã thoái hoá hay teo dét hoặc một số ít đại thực bào, do đó, phải quan sát kỹ mới nhận dạng chúng được chính xác.

Trong trường hợp điển hình, những tế bào này như tên gọi, có đường kính từ 15 đến 20 micromet, bào tương rộng với nhiều hạt nhỏ bắt màu hồng. Nhân thường tròn nhỏ nằm ở giữa nhưng cũng có thể to nhỏ không đều nhau và có hạt nhân to, nổi rõ. Tế bào đứng riêng lẻ, xếp thành những dây ngắn có một

hay hai hàng tế bào nhưng không thấy được hình vi nang. Ở một số trường hợp, khó nhận được tế bào tuyến, phần vì chúng không biệt hoá, phần vì chúng bị chìm trong các đám lympho bào dày đặc. Ngoài ra, có nhiều hồng cầu đôi khi thoái hoá, ít sợi tạo keo, tế bào sợi, bạch cầu đa nhân trung tính và ưa acid cá biệt tế bào dạng bán liên, tế bào khổng lồ dạng hợp bào. Khó nhận được tế bào tuyến thoái hoá, chất cặn hay các mảnh vụn tế bào. Đại thực bào thưa thớt, chứa sắc tố. Chất keo thất thường, dày mỏng không đều nhưng chưa khi nào tạo được một nền hồng rõ. Theo xu hướng chung hiện nay, còn phải đi sâu chẩn đoán các giai đoạn của bệnh và vì thế phải chia ra làm nhiều тип tế bào đồ khác nhau nhằm nâng cao chất lượng phục vụ lâm sàng.

Chẩn đoán tế bào học trong trường hợp điển hình thường không khó. Nhưng chẩn đoán giai đoạn bệnh, sự kết hợp một u lympho ác tính, phân biệt với một ung thư nhiều khi khó thực hiện.

Chẩn đoán phân biệt:

- Quá sản, thoái triển biểu mô đơn thuần.

Typ quá sản biểu mô (buồu giáp nhu mô: goitre parenchymatux): tế bào tuyến tăng sinh thường không đến mức tràn ngập phiến đồ. ít gặp khả năng kết hợp tế bào viêm các loại và nếu có, lympho bào thường không nhiều đến mức dày đặc, giống của hạch.

- Bệnh Basedow, u giáp Basedow hoá:

Khó phân biệt khi bệnh mới phát triển vì cả 3 nhóm tổn thương: xâm nhập lympho bào, phá hủy tuyến, tăng sinh xơ còn chưa biểu hiện rõ. Tiến triển bệnh sẽ giúp cho chẩn đoán xác định.

- U lympho tuyến nang (cystadénolymphome). Loại này gây tổn thương ở tuyến nước bọt nên u không di động theo nhịp nuốt. Tế bào đồ cũng có xâm nhập khuếch tán lympho bào, phá huỷ tuyến, xuất hiện tế bào lớn ưa acid và tăng sinh xơ. Nhuộm PAS và xanh alcian (dương tính trong tuyến giáp) sẽ giúp chẩn đoán phân biệt. Đa số nhà giải phẫu bệnh học cho mô học của một viêm tuyến giáp nhiều lympho bào (Hashimoto) có ý nghĩa chẩn đoán đặc trưng, biểu thị bằng:

- Xâm nhập khuếch tán lympho bào ở khoảng kẽ, có thể hợp thành nang, có tâm mầm sáng.

- Tuy tuyến bị bóp nghẹt, khi teo dét, khi thoái hoá, tan rã, khi to ra, bào tương rộng, ưa acid, hơi giống tế bào gan.

- Mô xơ phát triển song song sự hủy hoại biểu mô tuyến.

Những tổn thương vừa mô tả là điển hình cho một bệnh tự miễn dịch. Đối chiếu tế bào - mô bệnh học cho thấy: hình ảnh tổn thương trong tế bào bệnh học không cho thấy rõ 3 hiện tượng trong mô bệnh học (nang lympho với tâm màu sáng, sự thoái hoá, tan rã của túi tuyến và màng dày, sự tăng sinh xơ rõ rệt)

nhưng cũng được bù lại bằng ba loại hình ảnh khác rõ nét và chi tiết hơn (tính chất đa dạng của tế bào viêm, các hình thái thành thực hoặc chuyển dạng của lympho bào, tế bào lớn ưa acid có nhiều hạt nhỏ màu hồng trong bào tương đi đôi với những nhân bất thường).

#### **4. QUÁ SẢN VÀ/HAY THOÁI TRIỂN BIỂU MÔ ĐƠN THUẦN**

(viết tắt: QSTTBMDT)

Thuật ngữ này có ý nghĩa tương đương với các thuật ngữ: bướu giáp đơn thuần hay không xác định, bao gồm các phì đại tuyến giáp, bướu giáp lan tỏa dạng keo, bướu giáp nhu mô, các thể khác trong bướu giáp địa phương hay đơn phát, bướu giáp cục không nhiễm độc... trên lâm sàng và các thuật ngữ: bướu giáp nhu mô (đặc) lan tỏa, bướu giáp dạng keo, nang lớn, nang bình thường (lan tỏa), bướu giáp cục hay nhiều cục: loại nhu mô: dạng keo, bướu giáp kiểu u tuyến, bệnh quá sản tuyến giáp, quá sản lan tỏa hay cục của tuyến giáp, bướu giáp dự trữ keo... trong mô bệnh học.

Để lựa chọn những thuật ngữ thích hợp, hạn chế sự tản漫, chúng tôi hệ thống hoá một số hiểu biết về tạo u tuyến giáp thông thường.

Ta đều biết thiểu iod tuyệt đối hay tương đối là nguyên nhân chủ yếu sinh u giáp. Để đảm bảo chức năng sinh lý, tuyến giáp phản ứng lại bằng quá sản bù. Ở giai đoạn đầu, xuất hiện nhiều nang nhỏ xen kẽ nang lớn, keo giảm và biểu mô nang ở trạng thái hoạt động. Hậu quả của giai đoạn này: hình thành một bướu giáp nhu mô quá sản. Nếu được cung cấp đủ iod, tuyến giáp sẽ thu nhỏ dần và trở về bình thường, trái lại, sẽ có những đợt tiến triển tiếp diễn. Tổn thương quá sản sẽ đi đôi với tổn thương thoái triển: nhiều nang to xuất hiện với biểu mô dẹt, nhân nhỏ, keo nhiều, đặc (u giáp keo lan tỏa). Nếu kéo dài, sự phân hoá các tổn thương quá sản và thoái triển càng rõ rệt dẫn đến sự hình thành cục: u giáp nhiều cục hay một cục và là giai đoạn thường gặp nhất khi mổ. Các ổ tổn thương rất không thuần nhất, có nang hoạt động, tế bào cao, ít keo; có nang không hoạt động, tế bào thấp, nhiều keo, với những tổn thương thoái hoá rõ rệt dẫn đến những thay đổi, sửa chữa thứ phát, thường gặp nhất là: chảy máu trong và ngoài nang, ngấm keo thanh dịch vào khoảng kẽ, hoại tử nang, hình thành u nang giả, vùng chảy máu calci hoá, cốt hoá...

Mô xơ tăng sinh bao quanh ổ quá sản tạo thành cục giáp đa dạng, u tuyến... Có khi xuất hiện một u giáp kiểu u tuyến trong vùng tổn thương không thuần nhất đã nêu và rất khó phân biệt nó với một u tuyến thực sự. Cả một chuỗi tổn thương kế tiếp ấy được coi như dạng vận động của những giai đoạn tiến triển trong quá trình sinh u giáp và do tính đa dạng về nguyên nhân và tổn thương mà sinh ra nhiều thuật ngữ khác nhau.

Bởi vậy, về bản chất, quá trình sinh u giáp thông thường không phải là

một quá trình sinh u mà là một tổn thương giả u do phản ứng quá sản bù dẫn đến những tổn thương thoái triển khác nhau, không gây rối loạn nội tiết (u giáp đơn thuần hay không độc)... Hàng loạt tiêu đề bệnh khác như viêm tuyến giáp, u nang, u tuyến, tuyến giáp lạc chỗ, ung thư... sẽ được loại trừ khỏi nhóm bệnh này. Theo định nghĩa, u giáp nói chung chỉ là một sự tăng thể tích tuyến giáp vì bất kể lý do gì và như đã chứng minh, trong đa số trường hợp, nó chỉ là tổn thương giả u. Vì lẽ đó, thuật ngữ u giáp (gottre) cũng chưa được thỏa đáng.

Thuật ngữ QSTTBMDT chính là để chỉ chuỗi tổn thương trong quá trình sinh u giáp thông thường, không có biểu hiện rối loạn nội tiết. Từ tổn thương quá sản bù của biểu mô giáp lúc ban đầu, dần dần xuất hiện những tổn thương thoái triển xen kẽ và càng tiến triển, các tổn thương ấy càng trở nên phức tạp, đa dạng. Thuật ngữ này không gây hiểu lầm hoặc làm ngộ nhận với một tiêu đề bệnh khác, chẳng hạn trong các bệnh viêm, u tuyến, u nang, ung thư tuyến giáp... đều không thể có "quá sản và/hay thoái triển biểu mô đơn thuần".

#### **4.1. Tế bào đỗ của một QSTTBMDT nói chung**

Có 4 đặc điểm sau:

##### **4.1.1. Sự tăng sinh biểu mô nang**

Thấp, thường từ rất ít đến vừa phải tùy giai đoạn bệnh, rất hiếm khi chúng dày đặc như trong một số u tuyến hay ung thư. Tăng sinh biểu mô hầu như tỷ lệ nghịch với lượng chất keo. Nếu keo đặc, thuần nhất: tế bào tuyến thưa thớt, có khi không thấy, phần lớn thuộc loại nhỏ tròn hay dẹt, nhân đều nhau, không thấy rõ hạt nhân, bào tương mỏng, không chứa thể vùi. Lác đác một số nhân trơ. Nếu keo ít, không thuần nhất: tế bào phủ nhiều tuy không dày đặc, có thể xếp thành dây đám nhỏ hay hình vi nang. Có một số tế bào trụ ít nhiều có hoạt động chế tiết. Hạt cận hốc cả ở trong và ngoài tế bào.

##### **4.1.2. Sự thoái triển biểu mô**

Không thể hiện bằng sự thoái hoá hay tan rã tế bào mà bằng một nền keo dày đặc có ít tế bào nhỏ loại tròn hay dẹt, thưa thớt, nằm xen kẽ hồng cầu, chất cặn tế bào và ít đại thực bào.

##### **4.1.3. Tính đa dạng của tế bào đỗ**

Không biểu hiện rõ rệt trong đa số trường hợp. Thường chỉ có một dạng tế bào tuyến khá đồng nhất chiếm ưu thế. Ngoài hồng cầu, các tế bào khác đều nghèo nàn.

##### **4.1.4. Tổn thương không giống nhau**

Qua các vùng khác nhau hay các phiến đỗ khác nhau: nơi thiên về tính chất quá sản, nơi thiên về tính chất thoái triển. Chỉ xác định được đặc điểm này khi làm nhiều phiến đỗ và chất lọc lấy từ những vị trí khác nhau của tổn thương.

## **4.2. Tế bào đồ của từng typ QSTTBMDT nói riêng**

### **4.2.1. Typ keo**

Tương ứng u giáp keo trên lâm sàng, quá sản hoặc u giáp (lan tỏa, cục) keo (nang lớn, nang bình thường) trong mô bệnh học.

- Keo đặc, đồng nhất, có thể thấy tinh thể hình que, hình thoi.
- Tế bào tuyến nghèo nàn, thưa thớt, chủ yếu loại tròn hay dẹt, nhỏ, đồng dạng.

Tóm lại, tế bào đồ gần giống mẫu bình thường, khó thấy tính chất không đồng nhất nếu không chọc nhiều chỗ.

### **4.2.2. Typ quá sản biểu mô**

Tương ứng u giáp nhu mô (quá sản), quá sản nhu mô giáp, u giáp đặc trong mô bệnh học. Tương phản typ keo, ít nhiều có tính đa hình thái:

- Tăng sinh rõ tế bào biểu mô (loại khói vuông, trụ, ít nhiều chế tiết), nhưng không dày đặc. Chúng đứng rải rác hay tập hợp thành dây, bè, đám nhỏ, hình vi nang. Tế bào nhỏ, tròn, hay dẹt lân nhau trơ, tế bào lớn ưa acid, tế bào sáng, hồng cầu, đại thực bào, chất cặn tế bào... có thát thường.

Hiếm sợi tạo keo, tế bào sợi.

- Nền keo ít, nhạt màu không rõ.

### **4.2.3. Typ hỗn hợp**

Tương ứng u giáp không đồng nhất (hétérogène), u mới, u giáp lan tỏa hay một cục u cũ, u giáp nhiều cục. Có hình ảnh tổ hợp 2 typ trên: tế bào đồ của typ quá sản biểu mô đi đôi với những vùng có tế bào nhỏ, tròn hay dẹt nằm trên một nền keo dày đặc, rõ. Có thể thấy nhiều hồng cầu, đại thực bào, ít sợi tạo keo, tế bào sợi...

**4.2.4. Typ quá sản biểu mô bẩm sinh:** (tương ứng u giáp bẩm sinh hay sơ sinh): là một thể hiếm gặp của typ quá sản biểu mô. Về tiền sử, bệnh nhân có u giáp từ lúc mới ra đời. Ngoài hình ảnh tế bào đồ chung cho typ quá sản biểu mô, còn thấy các tế bào biểu mô phản ánh một tình trạng bị kích thích trong quá trình tăng sinh: hình thái to nhỏ không đều ở mức độ vừa phải với một số tế bào trụ cao to, có hai nhân hay nhân lớn (đường kính từ 10 đến 15 micromet), đôi khi có mủi nhưng lưới nhiễm sắc không thô và không rõ hạt nhân.

### **4.2.5. Typ quá sản kiểu u tuyến tương ứng u giáp kiểu u tuyến (goitre adénomateux)**

Chẩn đoán tế bào học loại tổn thương này khá tinh tế vì ngay trong quan niệm, người ta cũng chưa phân biệt được dứt khoát ranh giới giữa một u giáp

kiểu u tuyến với một u tuyến thực sự. Ngay phương pháp mô bệnh học cũng dễ chẩn đoán lầm. Trên lâm sàng, đây thường là u hỗn hợp. Phải xem xét tế bào đồ của cả tổn thương lan toả lân cận. Nếu tổn thương chỉ có một cục, phải chọc nhiều chỗ, làm nhiều phiến đồ.

- Tổn thương lan toả: tế bào đồ đa dạng, chủ yếu thiên về một trong ba тип đầu da nêu (typ keo, typ quá sản biểu mô, typ hỗn hợp).

- Tổn thương cục: tế bào đồ đa dạng hoặc và/gần giống trong u tuyến.

Sự phối hợp đồng thời cả 2 dạng tế bào đồ này trên cùng một bệnh nhân sẽ cho phép hướng về một typ quá sản kiểu u tuyến tuy là một chẩn đoán khó. Tóm lại, QSTTBMDT là một nhóm bệnh hay gặp nhất, đặc biệt trong điều tra cơ bản. Tuy là một tổn thương lành tính và nói chung có thể chữa khỏi được bằng biện pháp nội khoa, nhưng trong quá trình sinh u giáp thông thường, như chúng tôi đã nhấn mạnh, tổn thương rất đa dạng và thay đổi tùy giai đoạn bệnh. Chính vì vậy, ở mỗi giai đoạn, về hình thái học tế bào, tổn thương có thể nguy trang bằng một bệnh khác. Có thể nói QSTTBMDT là hợp điểm của nhiều xu thế tổn thương và do đó, dễ gây chẩn đoán lầm. Tỷ lệ chẩn đoán đúng ở đây mới chỉ đạt trên dưới 70%. Các typ keo của nó dễ ngộ nhận với các typ keo trong u tuyến. Typ quá sản biểu mô cũng có thể nhầm với typ quá sản biểu mô trong u tuyến, với một viêm mạn nhiễu lympho bào (Hashimoto), thậm chí bị ngộ nhận với một u giáp Basedow hoá và cá biệt, với cả u tuyến typ keo.

Mặc dù hướng xử lý chung của nhà lâm sàng đối với một QSTTBMDT là chữa bằng thuốc, việc xác định các typ tế bào học là cần thiết vì có liên quan đến thái độ điều trị và tiên lượng bệnh. Thí dụ: đối với các typ keo và typ quá sản biểu mô, chữa bằng thuốc sẽ có kết quả hơn. Còn với các typ hỗn hợp hay quá sản kiểu u tuyến, phương pháp nội khoa hình như chỉ hạn chế sự tiến triển của bệnh, cách chữa khỏi hẳn vẫn là phẫu thuật cắt bỏ u. Việc xác định các typ tế bào học là một đóng góp cho y văn. Nhưng ở đây, nhược điểm quan trọng nhất của phương pháp tế bào học là không cho thấy cấu trúc mô học cũng như không phát hiện rõ tính đa dạng của tổn thương trong một số trường hợp. Sự thoái hoá giả tạo của một số tế bào do thao tác kỹ thuật cũng góp phần làm cho chẩn đoán sai. Trong khi đó, chẩn đoán mô bệnh học có ưu điểm hoàn toàn nổi bật về độ chính xác tin cậy nếu bệnh phẩm được cắt bỏ đem ra cắt mảnh toàn bộ, nhất là cắt mảnh hàng loạt. Chẩn đoán tế bào học một QSRRBMĐT là một hạn chế đang tồn tại, cần có sự nghiên cứu sâu và với số lượng lớn mới hoàn thiện. Trong khi chờ đợi, cần luôn luôn kết hợp chẩn đoán tế bào học với các dữ kiện lâm sàng để soi sáng thêm và hạn chế sai lầm. Thí dụ: người ta sẽ không chẩn đoán một u giáp ung thư hoá hay tổn thương nghi ung thư (mà thực chất chỉ là một u giáp bẩm sinh) nếu như chọc vào u giáp của một trẻ sơ sinh. Hoặc sẽ khó đưa ra một chẩn đoán u tuyến hay QSTTBMDT, typ hỗn hợp cũng như typ quá sản kiểu u tuyến nếu như trên lâm sàng chỉ có đơn thuần một u giáp lan toả.

## 5. U TUYẾN TUYẾN GIÁP

Chẩn đoán tế bào học các u tuyến tuyến giáp cho đến nay vẫn là một vấn đề mới mẻ. Đa số tác giả chỉ đề cập tới vấn đề chẩn đoán u tuyến nói chung. Một số tác giả, tuy có nêu kết quả chẩn đoán và những nhận xét ít ỏi về giá trị của phương pháp xét nghiệm đối với u tuyến, vẫn chưa giới thiệu được tiêu chuẩn chẩn đoán xác định hay phân biệt. ấy là chưa kể quan niệm sai lầm nhập cục u giáp với u tuyến tuyến giáp hoặc u tuyến với u giáp đơn thuần. Đó là những khó khăn và những điều còn tồn tại trên lãnh vực chẩn đoán.

Ta đều biết việc chẩn đoán chính xác một u tuyến tuyến giáp lành tính sẽ có ý nghĩa quan trọng trong thực tiễn: chỉ định duy nhất là phẫu thuật cắt bỏ u. Mọi phương pháp điều trị nội khoa đều là lãng phí, tổn công vô ích.

Hơn nữa, một vấn đề gay gắt cũng đặt ra cho nhà nội tiết học và nhà phẫu thuật khi đứng trước một u tuyến: liệu u tuyến này đã có khả năng ung thư hoá chưa? hay u bên ngoài lành tính nhưng thực chất lại là một ung thư biểu mô túi biệt hoá? Tỷ lệ phát hiện ung thư ở u tuyến tuy không cao nhưng buộc người ta phải suy nghĩ về hậu quả. Chúng tôi sẽ bàn thêm về vấn đề này ở mục ung thư.

Cũng may là với phương pháp mô bệnh học, việc chẩn đoán sẽ đảm bảo được khá chắc chắn tính chính xác và khoa học. Khác hẳn với vấn đề u giáp nói chung và quá trình sinh u giáp nói riêng, trong vòng 20,30 năm nay, người ta đã đạt được những hiểu biết rất cơ bản và thống nhất trong chẩn đoán mô bệnh học các u tuyến mà tiêu biểu là cuốn sách chuyên khảo "phân loại mô học các u tuyến giáp" của Tổ chức y tế thế giới xuất bản năm 1974. Để chẩn đoán chính xác một u tuyến tuyến giáp, theo kinh nghiệm của nhiều tác giả, có thể tập hợp thành 5 tiêu chuẩn như sau:

- U đơn độc: là u giáp thể cục và chỉ phát hiện được một khối u duy nhất. (qua cả khám lâm sàng, cận lâm sàng lẫn phẫu thuật u). Cá biệt mới có một nhân u nhỏ trong u giáp lan toả.
- U có vỏ bọc rõ rệt: vỏ xơ này dày và liên tục làm cho u như được bọc trong một nang, thường tròn và có ranh giới rõ với mô giáp xung quanh.
- Cấu trúc trong và ngoài u khác nhau: về bản chất mô u là tổn thương tân tạo nên thoát nhìn đã có thể phân biệt nó với mô bình thường bao quanh.
- Cấu trúc u tương đối đồng nhất, đơn dạng: dùng chữ "tương đối" vì trong thực tế, ít nhiều tổn thương u có những hình chuyển tiếp trong đó bao giờ cũng có một dạng tế bào (với cách sắp xếp) chiếm ưu thế. Mô u nghèo chất đệm và hầu như không có sự phân tiểu thuỷ (lobulation) bên trong.
- Có sự chèn ép mô kế cận: làm cho các nang ở quanh u nhỏ đi hoặc bị ép dẹt lại, giống hình liềm (crescentic shapes).

Trên cơ sở chẩn đoán xác định một u tuyến, người ta sẽ phân loại typ mô bệnh học.

## 5.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh học cho từng typ vi thể

- U tuyến bè: (u tuyến phôi).

Tế bào u tròn, nhỏ thuộc loại không hoạt động xếp thành bè hay dày đặc; chúng có hình thái giống nhau và đơn dạng. Ở vùng ngoại vi u, đôi khi các dây tế bào xếp hình tia, chất đệm xơ thưa thớt, phù, phân cách các bè tế bào u. Hầu như không thấy hình nang. Hình ảnh này gợi một giai đoạn phát triển của tuyến giáp ở thời kỳ phôi.

- U tuyến nang nhỏ (u tuyến thai). Trong đám các bè tế bào tuyến, xuất hiện những nang nhỏ nằm khít nhau, chứa ít hay không có chất keo giống như các nang nguyên thuỷ của tuyến giáp ở thời kỳ phôi thai. Ở giữa u, các nang phần nào to hơn ở vùng ngoại viêm. Biểu mô nang thuộc loại khói vuông, hầu như không có hoạt động chế tiết.

- U tuyến ống: sự phân biệt này khá tinh tế.

Các bè tế bào không biệt hoá thành nang mà thành hình các ống nhỏ, có một hốc kéo dài, lòng rỗng không. Ở những vùng khác nhau, các hốc này có thể hình tròn hay bầu dục. Tế bào lót loại khói vuông hay trụ và cũng không thấy hoạt động chế tiết.

- U tuyến nang trung bình (u tuyến đơn thuần) các nang trong mô u có kích thước như các nang bình thường của mô giáp thành thực. Người ta chỉ phân biệt mô u với mô giáp xung quanh bằng tính chất đồng nhất của các nang trong mô u và bằng vỏ xơ liên tục bao quanh.

- U tuyến nang lớn (u tuyến keo): có nhiều nang cỡ khác nhau, đáng chú ý là các nang lớn với chất keo phong phú. Biểu mô nang hình khói vuông khi nang gần giống các nang bình thường, dẹt hay dạng nội mô trong các nang to. U tuyến nang lớn thường có sự phá vỡ nang để nhiều nang sát nhập với nhau thành các nang lớn cũng như dễ sinh ra các tổn thương thoái triển. - U tuyến tế bào lớn ưa acid (u tuyến tế bào Hürthle). Tế bào u xếp thành bè hay dây, ít khi thành hình nang và không chứa keo. Những tế bào này thường lớn, hình trụ hay khói vuông, bào tương ưa acid, lấm chấm hạt, nhân thường tròn không đều, nhưng có thể có nhiều hình thái, cỡ khác nhau với lưới nhiễm sắc phân tán, ưa base mạnh. Nhìn chung, nhiều trường hợp thấy gần giống như mô gan.

Hiếm có trường hợp tế bào lớn ưa acid chiếm toàn bộ u mà chúng chỉ nằm xen kẽ các tế bào khác.

- U tuyến không điển hình: ngoài sự tăng sinh rõ rệt tế bào u, cách sắp xếp không được đồng nhất bằng ở các typ trên, có thể thấy các bó tế bào hình thoi nằm khít nhau và phân cách bởi các giải chất đệm. Ở một số trường hợp, còn có thể thấy các tế bào sáng hay các nang nhạt giống ở mô tuyến cận giáp hoặc các tế bào khổng lồ không có biểu hiện ác tính.

- U tuyến nhú: biểu mô tuyến ở một số nang không chỉ lồi vào trong lòng tuyến như một nếp gấp mà như một nhú thực sự. Một số tác giả cho các nhú không có cấu trúc liên kết nhưng một số khác lại có trực tiếp liên kết thực sự. Đa số tác giả coi tuyến nhú như ung thư hoặc có sự phát triển như ung thư.

Trong mọi loại u tuyến đều có thể thấy những sửa chữa (remaniement) thoái hoá như: phù kẽ, chảy máu, xơ hoá, thoái hoá trong, calci hoá thậm chí cốt hoá và hình thành u nang.

Trên thực tế, để đơn giản hoá, nhiều tác giả đã sử dụng bảng phân loại mô học quốc tế nêu trên, nhưng bớt loại u tuyến ống và u tuyến nang trung bình, giữ lại u tuyến không điển hình bao gồm cả các u tuyến không xếp loại được của các tác giả khác.

Trước tình hình chẩn đoán tế bào học có khó khăn, ý kiến các tác giả lại phân tán, tản漫 thì những kiến thức đã tích luỹ được khá vững chắc trong mô bệnh học có ý nghĩa rất to lớn cho việc soi sáng, liên hệ và vận dụng một cách có hiệu quả cho chẩn đoán tế bào học.

## 5.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học

Như đã nêu, chẩn đoán tế bào học một u tuyến cần luôn luôn kết hợp với những thông tin lâm sàng: u đơn độc(hay 1 cục), có vỏ bọc và ranh giới rõ rệt. Cần chọc mổ u lân mô giáp kế cận để so sánh.

### 5.2.1. Đặc điểm chung cho mọi u tuyến

- Sự quá sản biểu mô: bao giờ cũng rõ rệt hơn trong QSTTBMDT nói chung và các typ tương ứng nói riêng.

- Tế bào đỗ vừa có tính đồng nhất lân đơn dạng: ở cùng một bệnh nhân, đặc điểm này biểu hiện ở những vùng khác nhau của phiến đỗ lân ở các phiến đỗ khác nhau.

- Tổn thương vùng u khác với mô giáp kế cận.

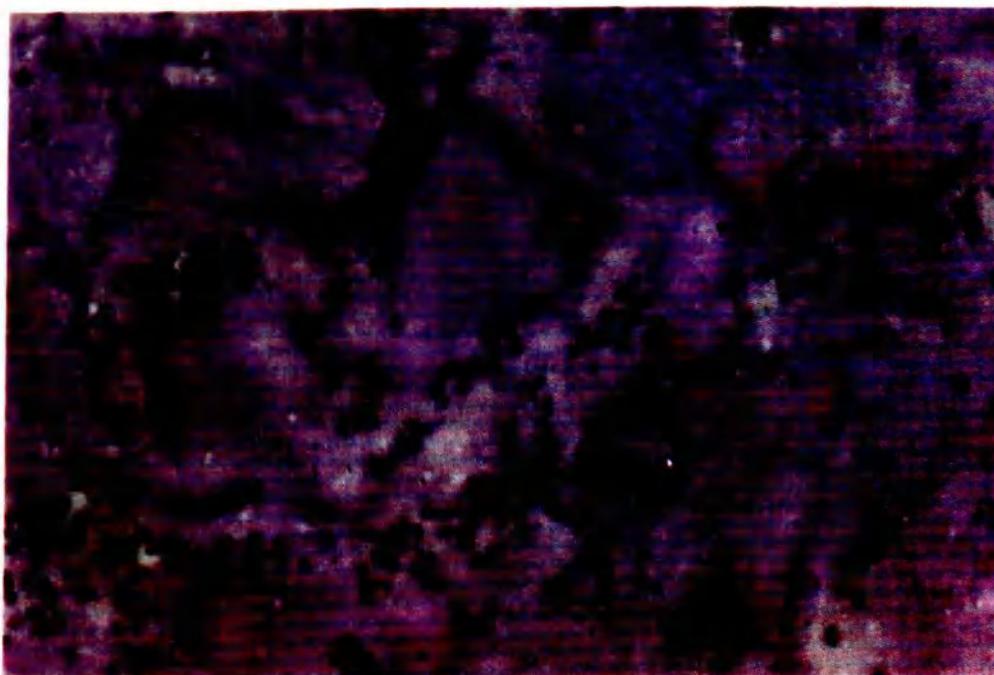
### 5.2.2. Đặc điểm riêng cho từng typ tế bào đỗ

Khác với mô bệnh học, ở đây mới chỉ xác định 4 typ:

- Typ quá sản biểu mô: tương ứng các u tuyến bè (phôi) nang nhỏ (thai), u tuyến ống trong mô bệnh học.

Tế bào biểu mô (khối vuông, trụ) tăng sinh mạnh lấn át các thành phần khác. Những tế bào này đơn dạng, đồng nhất, nhân tròn đều, lưới nhiễm sắc mỏng, không thấy rõ hạt nhân và hầu như không có hoạt động chế tiết ngoài một số ít có chứa hốc sáng nhỏ trong bào tương, đôi khi mới thấy hình nhân bất thường, mức độ vừa phải. Ngoài một số nhân trơ rải rác, tế bào u ít khi đứng đơn độc, chúng thường xếp thành bè, dây, hình vi nang, đám nhỏ, đôi khi thành

đám lớn với tế bào dày đặc, chồng chất, hiếm đại thực bào, không thấy tế bào dẹt, đôi khi có tế bào hai nhân, tế bào dạng hợp bào. Ít gặp tế bào lớn ưa acid và hồng cầu, keo ít hay không thấy, hiếm có nền hồng, sẽ thấy tế bào viêm xen kẽ tế bào u khi có phản ứng viêm.



Hình 49. Chẩn đoán TB học (chọc u giáp keo), phóng đại 100 lần. Trên nền hồng tím của chất keo (có những nơi chất keo đặc hình vết móng tay đặc trưng), các tế bào tuyến giáp hầu hết nhân trơ, tròn nhỏ hay dẹt, đôi khi xếp thành dây hay gợi hình vi nang, một số có hoạt động chế tiết, bào tương sáng.

- Typ keo : tương ứng u tuyến nang trung bình và u tuyến nang lớn trong mô bệnh học.

Tế bào đồ nghèo nàn, đơn điệu trên mọi phiến đồ, trừ trường hợp u tuyến có tổn thương sửa chữa như u nang giả đi kèm.

• Nền keo dày đặc, thuần nhất, đôi khi có khe rạn, các hình giống tinh thể hình que, hình thoi.

• Tế bào tròn nhỏ, không rõ bào tương, giống lympho bào, có thể đi đôi ít tế bào dẹt, dạng nội mô, cũng không thấy rõ bào tương và màng tế bào; chúng thường đứng rải rác, đôi khi tụ tập thành ổ hay đám nhỏ, cá biệt có hình vi nang, hồng cầu thất thường.

- Typ tế bào lớn ưa acid tương ứng loại cùng tên trong mô bệnh học, là một dạng đặc biệt của typ quá sản biểu mô với tế bào đồ khá đặc trưng :

• Rải rác khắp nơi có nhiều hồng cầu và tế bào lớn ưa acid khá đặc trưng (đã mô tả) đứng riêng rẽ, xếp thành bè, nhóm nhỏ, đôi khi thành đám lớn và hiếm gợi hình vi nang.

- Xen kẽ tế bào ưa acid : nhiều hồng cầu, ít bạch cầu đa nhân, lympho bào, đại thực bào và các tế bào tuyến khác. Tương đối nhiều nhân trơ. Có thể thấy tế bào khổng lồ, tế bào dạng hợp bào không biểu hiện tính chất ác tính.

- Typ tế bào không điển hình : tương ứng u tuyến không điển hình trong mô bệnh học.

Thành phần có nhiều và chiếm ưu thế trên tế bào đó là các tế bào sáng, tế bào hình thoi hay tế bào khổng lồ.

Ngoài ra, phiến đồ tương đối đa hình thái với các loại tế bào đã mô tả. Giữa 2 nhóm bệnh QSTTBMDT và u tuyến, có những trường hợp ranh giới trong đó tế bào đồ không cho phép nhận biết tổn thương thiên về nhóm bệnh nào. Nếu không cắt toàn bộ bệnh phẩm phẫu thuật và quan sát tỉ mỉ thì ngay trong mô bệnh học cũng không thể chẩn đoán phân biệt trong mọi trường hợp. Như đã nêu trên, mặc dù có sự nhất trí cao trong mô bệnh học, người ta vẫn nhấn mạnh đến yêu cầu kiểm tra tổn thương đặc biệt kỹ lưỡng (cắt mảnh toàn bộ u, cắt mảnh từ 8 đến 12 bloc ở mỗi bệnh nhân) để tránh bỏ sót tổn thương ác tính. Một u không có hình bất thường về tế bào chưa hẳn đã lành tính và ngược lại, có khi cũng chỉ là hậu quả của rối loạn tuẫn hoàn. Khoảng 10% các u tuyến được gọi là lành tính có khả năng lan tràn nên cần xem xét tỷ mỉ suốt vùng vỏ bọc u, các mạch ở bên trong và ngoài u.

Do thiếu một tiêu chuẩn rất quan trọng cho chẩn đoán là cấu trúc của tổ chức nền trong u tuyến, tế bào đồ không cho thấy rõ các tế bào u xếp thành bè, nhú, ống hay nang to, nhỏ khác nhau. Hơn nữa, tế bào học cũng không cho thấy được tính chất vỏ bọc xơ liên tục của u cũng như mô kế cận u bị chèn ép. Bởi vậy, khả năng chẩn đoán đúng chỉ mới xấp xỉ 90%. Về typ vi thể, chẩn đoán tế bào học cho phép xác định khác chắc chắn tế bào lớn ưa acid. Nhưng với u tuyến bè (phôi), u tuyến nang nhỏ (thai) và u tuyến ống, tế bào học đều biểu hiện bằng sự sản xuất mô. Còn với u tuyến nang trung bình và nang lớn, tế bào học chỉ xác định một typ keo và như ta đã thấy, nhiều khi rất dễ ngộ nhận với typ keo tương ứng trong QSTTBMDT. Sự phân biệt giữa một u tuyến và một u giáp kiểu u tuyến đến nay vẫn là điểm tồn tại trong tế bào học.

## 6. BỆNH BASEDOW, U GIÁP BASEDOW HOÁ

Tuy có khá nhiều thuật ngữ khác nhau nhưng từ nhiều năm nay, các tác giả đã làm quen với 3 tiêu đề bệnh liên quan một tình trạng tăng năng tuyến giáp với chuyển hóa cơ sở tăng và tổn thương "nóng" qua chụp nháy.

- Bệnh Graves-Basedow hay bệnh Basedow (còn gọi là tình trạng tăng năng hay hội chứng cường giáp, bướu giáp lồi mặt, bướu giáp độc lan toả, u giáp hay chứng cường giáp nguyên phát (Basedow), quá sản giáp nguyên phát

(Basedow): chỉ bệnh Basedow cổ điển với tổn thương u giáp lan toả, mắt lồi, tay run, mạch nhanh, chuyển hoá cơ sở tăng.

- Bệnh Plummer: còn gọi là u giáp cục 1 hay nhiều cục, độc, u tuyến cục độc, cục giáp hay u giáp cục hay u tuyến với quá sản: khi tổn thương nói trên chỉ khu trú ở một phần tuyến giáp, biểu hiện dưới dạng cục.

- U giáp Basedow hoá: còn gọi là chứng cường giáp thứ phát (Basedow), cục giáp hay u giáp cục với quá sản thứ phát.

Trong 3 tiêu đề trên, bệnh Basedow là phổ biến nhất. Tuy nhiên, tình trạng tăng năng giáp còn hay gặp hơn nhiều, nguyên nhân lại phức tạp (chấn thương tinh thần hay thực thể, do thuốc, do điều trị, do di căn ung thư biểu mô màng đệm.v.v..)

Cũng như trong mô bệnh học, chẩn đoán tế bào học một bệnh Basedow và u giáp Basedow hoá có những điểm giống nhau, sự khác nhau chỉ đôi chút hoặc khá tinh vi, nhiều khi khó nhận biết. Ở đây, việc kết hợp các dữ kiện lâm sàng là rất cần thiết cho chẩn đoán phân biệt. Thí dụ ở bệnh Plummer: bệnh nhân có u giáp cục, ở u giáp Basedow hoá, về tiền sử, bệnh nhân đã có một thời gian mắc u giáp đơn thuần (QSTTBMDT và đã có khoảng thời gian tự do (interval libre) nhiều năm.

## 6.1. Bệnh Basedow

Có 5 nhóm tiêu chuẩn chẩn đoán trên một tế bào đồ đa hình:

### 6.1.1. Tổn thương biểu mô tuyến: 3 đặc điểm chính:

- Quá sản tế bào: mức độ vừa phải. Chúng đứng rải rác, xếp thành ổ, đám nhỏ, hình vành nang (hình vòng nhân) và hình vi nang (hay cấu trúc gọi nang).

- Hoạt động chế tiết rõ: tế bào to, chủ yếu hình trụ sáng, chứa nhiều hốc to nhỏ khác nhau với các hạt cận hốc lấp lánh màu xanh đen trong bào tương.

- Hình thái tế bào to nhỏ không đều nhau: biểu hiện rõ nhất ở tế bào trụ: có những tế bào cao to, dính nhau, nhân hình bầu dục, kiểu hàng rào, đôi khi nhân khá to, có mũi nhưng chất nhiễm sắc không đặc và hạt nhân không nổi rõ. Tế bào hai nhân hiếm, không thấy hình nhân chia, ngoài ra còn thấy ít khi thiếu nhân trơ, tế bào lớn ưa acid.

Tóm lại: tế bào tuyến phản ánh một tình trạng quá sản và hoạt động quá mức, bị kích thích rõ rệt.

### 6.1.2. Xâm nhập viêm

Có tính chất khuếch tán, nằm rải rác xen kẽ các tế bào tuyến, mức độ phổ biến lần lượt như sau: lympho bào, bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, tương bào, bạch cầu đa nhân ưa acid (ít khi thiếu hai loại đầu).

#### *6.1.3. tăng sinh xơ: kín đáo, tuy phổ biến*

Sợi tạo keo có thể tập trung thành bó nhỏ hay đan chéo nhau như mát lưới trong có ít tế bào sợi. Chúng chỉ xuất hiện cục bộ, chưa khi nào dày đặc.

#### *6.1.4. Chất nền nhạt màu: (hay không thấy rõ)*

Không gặp các vật hay khôi keo tập trung.

#### *6.1.5. Nhiều hồng cầu*

Bao giờ cũng thấy rõ nhưng hiếm gặp tế bào nội mô. Chẩn đoán tế bào học phải tổng hợp cả 5 tiêu chuẩn trên tuy không phải bao giờ chúng cũng hằng định và không một yếu tố nào có ý nghĩa đặc trưng.

### **6.2. U giáp Basedow hoá**

Tế bào đồ phải đồng thời xác định:

- Tổn thương của bệnh Basedow như đã nêu.
- Có hình ảnh của tuyến giáp bình thường hoặc một trong các тип thuộc loại QSTTBMDT đã mô tả.

Rõ ràng là rất khó khăn xác định một u giáp Basedow hoá nếu không chọc nhiều chỗ, làm nhiều phiến đồ. Động tác phết chất chọc được lên phiến kính phải hết sức khéo léo, nhẹ nhàng để tránh nát bào tương các tế bào tuyến có hoạt động chế tiết mạnh, dẫn đến những nhân tro, những hình thoái hoá giả tạo gây chẩn đoán lầm.

Trong y văn, các tác giả có chẩn đoán một bệnh Basedow hay tình trạng tăng năng tuyến giáp về tế bào học, nhưng không phân biệt bệnh Basedow, u giáp Basedow hoá hay bệnh Plummer. Myren G. và CS cho chẩn đoán tế bào học bệnh Basedow có khó khăn vì bệnh phẩm dễ bị hoà loãng máu do lưỡi mạch phong phú tuy họ vẫn nhấn mạnh tần số cao của các nhân to đi đôi với các hạt cận hốc. Budniskaya A Yu, chú ý đến hiện tượng tăng sinh biểu mô đi đôi với tế bào lớn ưa acid. Còn Söderström N, lại cho các hạt cận hốc là đặc trưng vì liên quan hoạt động chế tiết và sẽ mất nhanh khi điều trị. Bằng cách tổng hợp cả 5 tiêu chuẩn chẩn đoán trên một tế bào đồ đa hình, chúng tôi cũng mới xác định đúng bệnh ở 92% trường hợp bệnh Basedow. Đó là khi bệnh nhân đến xét nghiệm trước khi điều trị.

Thực ra, ý nghĩa chẩn đoán bệnh của phương pháp tế bào học trong bệnh Basedow có bị hạn chế vì với phương pháp lâm sàng kết hợp các xét nghiệm khác, ngày nay người ta có thể xác định bệnh Basedow với tỷ lệ và độ chính xác cao hơn. Có lẽ phương pháp tế bào học sẽ có nhiều ý nghĩa trong việc theo dõi kết quả điều trị và tiến triển của bệnh chăng?

Trong đại đa số trường hợp bệnh nhân chưa điều trị, phương pháp mô bệnh học cho kết quả đáng tin cậy. Nhưng ở những bệnh phẩm được cắt bỏ sau điều trị nội khoa dài ngày, hình ảnh tổn thương thường thay đổi rất nhiều và đổi chiều lâm sàng giải phẫu bệnh đã cho những kết quả không phù hợp, thậm chí tới 50%.

Đổi chiều mô bệnh học, chẩn đoán tế bào học có thể cho thấy mọi tiêu chuẩn cơ bản của tổn thương trong mô bệnh học nếu như bệnh phẩm lấy được đúng yêu cầu. Nhưng trên tế bào đồ, ta sẽ thấy rõ hơn tính đa hình thái của tế bào nhất là các hình nhân to nhỏ không đều và tế bào lớn ưa acid. Nhược điểm cơ bản của xét nghiệm ở đây là các tế bào có hoạt động chế tiết mạnh (lẽ ra có ý nghĩa đặc trưng cho chẩn đoán), lại không thấy được nhiều và rõ như trong mô bệnh học vì chúng bị chấn thương do thao tác kỹ thuật, để lại những nhân trơ, dễ bị ngộ nhận với lympho bào thành thực. Mặt khác, khi chẩn đoán lâm sàng đã rõ thì xét nghiệm tế bào học là không cần thiết và còn có thể có hại nữa. Ở đây, lợi ích của chẩn đoán tế bào học không thể bù lại được cái giá mà bệnh nhân có thể sẽ phải trả vì một cơn kịch phát (crise paroxystique) do kim chọc kích thích và có thể dẫn đến nguy cơ tử vong.

## 7. U NANG TUYẾN GIÁP

### Nguyên nhân gây bệnh

Ngoài những trường hợp ít gặp như u nang phát triển trong u tuyến hoặc rất cá biệt như u nang sinh ra trong quá trình hủy hoại và phát triển của một ung thư tuyến giáp, thường gặp 3 loại u nang giáp như sau: u nang giả chảy máu đơn thuần, u nang thật, u nang giả chảy máu trên cơ sở một u giáp đơn thuần có trước.

#### 7.1. U nang giả chảy máu đơn thuần

Vì mạng lưới mao mạch của tuyến giáp rất phong phú, mỏng manh lại tiếp giáp ngay với các tuyến nhiều khi giãn rộng nên những rối loạn vận mạch dễ gây nên chảy máu ở khoảng kẽ. Một khi sự thoái hoá, hủy hoại tuyến lại xảy ra thì khả năng sinh u nang càng có điều kiện thực hiện. Máu từ khoảng kẽ tràn vào lòng tuyến làm tuyến căng dần ra, tế bào bị huỷ hoại và dần dần túi tuyến út máu không còn biểu mô phủ, biến thành một bọc máu, chèn ép các túi tuyến xung quanh. U nang giả chảy máu đơn thuần vì thế không có vách và tế bào phủ lót. Cơ chế của chảy máu còn bàn cãi: rối loạn vận mạch do cảm xúc mạnh, đột ngột, nhiễm độc, nhiễm khuẩn, tăng hoạt động tuyến yên - tuyến giáp, tiết quá nhiều kích giáp tố (TSH). Chúng tôi đã gặp một số trường hợp cá biệt nhưng rất điển hình: bệnh nhân thấy xuất hiện rất nhanh khói sưng ở giữa cổ sau khi nghe tiếng sét, nghe tên lửa nổ ở gần hoặc khi được báo người thân đột ngột qua đời.

## 7.2. U nang thật

Gọi là u nang thật vì đây là một u thực sự có vách và biểu mô lót vách nang. Nguyên nhân chưa xác định rõ, mới chỉ là giả thuyết: nguồn gốc u từ các di tích phôi sót lại, ví dụ phát triển từ ống giáp lưỡi, các mầm bên (tuyến mang cuối) sinh ra các u nang mang (kystes branchiaux).

## 7.3. U nang giả chảy máu trên một u giáp đơn thuần có trước

Trên thực tế, đây là loại u nang giả phổ biến nhất được hình thành trong giai đoạn muộn của quá trình tạo u giáp, đặc biệt các u giáp đơn thuần nhiều cục. Một bệnh nhân có thể đồng thời có nhiều u nang giả chảy máu. Vì vậy, sự hình thành u nang giả gắn liền quá trình tạo u giáp. Dù bất kể nguyên nhân nào (thường gặp nhất là do thiếu iod), nhìn chung quá trình tạo u giáp diễn ra qua 2 thời kỳ:

Ở giai đoạn đầu, tuyến giáp phản ứng đối với sự kích thích của TSH vừa bằng quá sản (tăng số lượng các nang) vừa bằng phì đại (tăng thể tích các nang). Sự quá sản và phì đại này làm tuyến giáp to ra có tính lan toả song tuyến vẫn bảo toàn được hình thái thuần nhất của thương tổn. Ban đầu nang quá sản có tế bào biểu mô hình trụ hoặc khói, lòng chứa ít hoặc không có keo. Xen kẽ nhiều nang loại trên, có một số nang lớn, biểu mô thấp, dẹt, có khi dạng nội mô, lòng chứa nhiều keo. Dần dần, các nang rộng chứa nhiều keo đặc thuần nhất, ưa eozin phát triển thêm. Tùy mức độ thiếu iod và phản ứng của từng cá thể hoặc thời gian mắc bệnh mà các túi tuyến nhỏ (u giáp typ nhu mô) hay túi tuyến lớn (typ keo) chiếm ưu thế. Giai đoạn quá sản lan toả được coi là giai đoạn tiến triển còn phục hồi được của tuyến giáp, theo kinh nghiệm, typ nhu mô dễ phục hồi hơn nếu được điều trị đúng, kịp thời.

Sau một vài năm hoặc nhiều năm tùy từng cá thể, u giáp chuyển sang giai đoạn cục không thuần nhất, có thể kéo hàng chục năm cho tới suốt đời người và khả năng hồi phục rất hạn chế.

Thương tổn quá sản bù của thời kỳ đầu sẽ dần dần đi đôi với các thương tổn thoái triển làm đảo lộn cấu trúc lan toả, đồng nhất, dẫn tới các thương tổn rất đa dạng. Bên cạnh những cục tái tạo (hay cục thay thế) gồm nhiều nang nhỏ có biểu mô quá sản, phì đại, thậm chí sinh nhú, xuất hiện nhiều nang lớn giãn rộng, chứa nhiều keo đặc nhiều khi thoái hoá, hòa nhập vào nhau để hình thành các u nang keo cỡ khác nhau. Chất đệm (mô liên kết mạch) cũng có những biến đổi phức tạp: mạng lưới mao mạch không đều nữa, trở nên khúc khuỷu nên dài ra nhiều, song lòng hẹp lại, đôi khi còn giãn rộng nữa. Mạng lưới mao mạch mới này là nguyên nhân của hiện tượng thiếu máu cục bộ, hoại tử, kẽ cản chảy máu. Hiện tượng phù, ngấm keo, xơ hoá và thoái hoá trong làm khuếch tán túi tuyến. Xuất hiện những ổ tiêu các túi tuyến thoái hoá với nhiều

mô bào, đại thực bào, cũng có cả những vùng calci hoá tạo thành những hạt thô thậm chí cốt hoá. Do sự yếu ớt của mạng lưới mao mạch mới, các rối loạn tuần hoàn xảy ra hầu như hằng định, đi từ chảy máu nhỏ đơn thuần đến nhồi máu lớn, tuy khó phát hiện trên lâm sàng, song dễ thấy trong mô học, biểu hiện những đám máu có calci hoặc những bọc máu thực sự, có ứ hemosiderin và cholesterol đặc trưng cho những u nang giả chảy máu.

Những ổ hoại tử chảy máu không có biểu mô phủ song thường có vách mỏng sợi tạo keo.

Bệnh càng kéo dài càng có nhiều đợt quá sản và thoái triển, những tái tạo sẹo hoá, làm cho mô xơ tăng sinh chia cắt các vùng thương tổn: tuyến giáp không chỉ to ra mà có nhiều múi, nhiều cục, chỗ cứng, chỗ mềm, tạo thành hình ảnh u giáp nhiều cục trong quá trình tạo u giáp muộn trên lâm sàng. Rõ ràng là với những thương tổn sâu sắc đến mức ấy, khả năng chữa khỏi bệnh bằng phương pháp nội khoa trước nay vẫn được coi là không hiện thực. U giáp cục không đồng nhất là giai đoạn bệnh thường gặp nhất lúc phẫu thuật trong nhiều thập kỷ vừa qua, trên thế giới cũng như ở Việt Nam.

#### 7.4. Chẩn đoán

##### 7.4.1. Kỹ thuật chọc hút tuyến giáp bằng kim nhỏ

Hầu như có thể áp dụng cho mọi trường hợp tuyến giáp to thể cục (một cục đơn độc hay nhiều cục) có tình trạng bình năng, trước điều trị nói chung và trước phẫu thuật nói riêng, cũng như có thể tiến hành ngay từ lần khám lâm sàng đầu tiên, trước mọi xét nghiệm khác. Đối với những trẻ nhỏ, phụ nữ có thai, người già yếu, cần thận trọng khi xét nghiệm. Bệnh nhân cần được nghỉ ngơi thoải mái khi tiến hành thủ thuật; nếu cần, cho uống thuốc trấn tĩnh.

Đối với u nang giáp, không có chống chỉ định chọc tuyệt đối, ngay cả với bệnh Basedow hoặc u giáp độc đang tiến triển (bệnh Plummer), nhiều tác giả vẫn chọc vào thương tổn để xác định.

Tuy nhiên có một số nguy cơ cần được lưu ý: nếu đang chảy máu nặng, chèn ép khí quản, dùng kim nhỏ (số 24-26) chọc hút nhanh sẽ hạn chế tai biến. Những người mắc bệnh tim nhất là bệnh mạch vành hoặc những người có trạng thái thần kinh dễ bị kích thích, nếu không được chuẩn bị kỹ (giải thích, động viên, nghỉ ngơi, uống thuốc trấn tĩnh trước một giờ) có thể bị ngất xỉu khi làm xét nghiệm. Những trường hợp u giáp độc đang tiến triển, bệnh Basedow với các tiêu chuẩn lâm sàng điển hình, cần chuẩn bị bệnh nhân chu đáo, xét nghiệm nhanh, theo dõi nghiêm ngặt. Kinh nghiệm ở Việt Nam và ở các nước đã cho thấy có những trường hợp tai biến nguy kịch sau khi chọc: bệnh nhân bị cơn kịch phát tuyến giáp dẫn đến tử vong đột ngột. Có trường hợp gây lan tràn ung thư theo đường kim chọc: thực ra tai biến này có tính :"lý thuyết" nhiều

hơn, trên thực tế, chỉ gặp rất cá biệt, một trong hàng vạn trường hợp ung thư tuyến giáp (theo Wildmeister W và cộng sự, 1973). Söderström N, cho nguy cơ lan tràn ung thư do kim chọc không lớn hơn nguy cơ do sờ nắn u khi thăm khám.

#### 7.4.2. Kỹ thuật lấy bệnh phẩm, làm phiến đồ qua chọc hút kim nhỏ

Mọi bệnh nhân đều phải được kiểm tra kỹ tuyến giáp bằng nhìn, sờ nắn khối sưng, đặc biệt không bỏ qua động tác nuốt của họ: các cục giáp luôn luôn di động theo nhịp nuốt. Cách kiểm tra này cho phép loại trừ các u không phải của tuyến giáp như của tuyến nước bọt, của chuỗi hạch cổ. Có thể để bệnh nhân ngồi thoải mái trên ghế (tốt nhất là ghế bành có đệm) lưng tựa thành ghế, đầu hơi ngừa ra sau hoặc để bệnh nhân nằm ngừa, gáy độn gối mềm. Bệnh nhân ngồi thì dịch u nang chảy ra dễ hơn. Nhưng nếu nằm thì dù thời gian dịch u nang hút ra có thể kéo dài, bệnh nhân vẫn cảm thấy dễ chịu, yên tâm. Khi cục giáp đơn độc thì đường kính thường từ 2-3cm nhưng ở u giáp nhiều cục, các cục giáp to nhỏ không đều, có khi rất lớn (đường kính 8-10cm). Vị trí cục giáp rất thay đổi, thông thường ở giữa cổ nhưng cũng có thể lệch hẳn sang phải hay sang trái, phía trên có thể ở vị trí sụn giáp mỏng, phía dưới có thể tiếp giáp xương ức.

Hầu như tuyệt đại đa số các u nang giáp đều có mật độ căng và đôi khi có thể chẩn đoán được khi chọc nhò hỏi, khám lâm sàng đơn thuần (u giáp một cục, xuất hiện và hình thành nhanh, to lên nhanh trong mấy giờ hoặc vài ba ngày). Loại u này hầu hết là u nang giả chảy máu đơn thuần và dễ chữa khỏi hoàn toàn chỉ sau một lần chọc hút. Khi chọc, không cần gây tê, bệnh nhân không được nuốt, dù có cảm giác buồn nuốt (có thể do kim chạm vào tuyến giáp, kích thích phản xạ nuốt ở một số người nhạy cảm). Dùng bơm tiêm 20 ml, kim chọc số 20-26 tùy tuổi bệnh nhân, cỡ...

Chỉ dùng kim số 16-18 cho những u nang tái phát (đã biết chắc chắn bệnh nhân có u nang giáp) để tránh tai biến khi chọc. Để gây ấn tượng nhẹ nhàng, dễ chịu cho bệnh nhân, nên chọc kim không lắp sẵn vào bơm tiêm. Chọc thẳng vào nơi u căng mọng và ở phần thấp. Khi kim vào trong u, bệnh nhân có cảm giác "sụt" nhẹ và dịch u nang sẽ tự chảy ra ngay (nếu lắp bơm tiêm). Ở tư thế ngồi, dịch u chảy ra mạnh hơn và dễ lấy hết. Gắn về cuối, dịch nang chảy ra chậm, có thể hỗ trợ bằng ép tay vào phần u chưa xep hẳn. Ở tư thế nằm, dịch u ra chậm hơn, người chọc cần có người phụ để phối hợp động tác chọc hút với nán, ép u từ từ đến khi u xep hẳn mới thôi.

Việc hút dịch u nang phải thật nhẹ nhàng, từ từ, tránh kim chọc di động gây chảy máu thêm, ở một số người có trạng thái dễ kích thích hoặc quá yếu, họ có thể bị xỉu đi tạm thời nếu hút dịch ra quá nhanh.

Trường hợp u nang có mủi hay ngách thông, chọc một lần u chưa xẹp hẳn, cần đổi chỗ, thay kim và chọc tiếp, hút tới khi u hảu như biến mất mới thôi. Nếu chọc tháo, u nang xẹp hết song kiểm tra tuyến giáp vẫn còn khối sưng nhất định, cần chọc vào ổ thương tổn này để lấy thêm bệnh phẩm xét nghiệm riêng.

Làm phiếu đồ như thường lệ. Chỉ những trường hợp dịch loãng, nhiều, mới cần cho li tâm, lấy cặn làm phiến đồ. Phiến đồ phải để thật khô tự nhiên mới được cố định vào dung dịch cồn tuyệt đối - ether thể tích bằng nhau. Nhuộm Giemsa, HE, Papanicolaou tuỳ phòng xét nghiệm, có thể soi tươi, nhuộm huỳnh quang, lam Alcian, PAS, Soudan III khi cần thiết hoặc nhuộm Gram, nuôi cấy tìm vi khuẩn gây bệnh.

Trừ trường hợp u giáp nhiều cục, thông thường, sau khi chọc tháo hết dịch, đa số các u giáp cục đơn độc sẽ xẹp hẳn và biến mất. Dặn bệnh nhân kiêng nói vài ngày, tránh vận động mạnh vùng cổ, nên băng ép vào vùng u đã xẹp để hạn chế hiện tượng rỉ máu lại, dẫn tới tái phát u nang.

#### 7.4.3. Chẩn đoán đại thể

Theo kinh nghiệm, tuyệt đại đa số các u nang giáp đã có thể chẩn đoán chắc chắn bằng mắt thường nếu hút ra dịch và u xẹp hẳn hoặc nhỏ đi rõ rệt. Sẽ khó xác định có u nang ghép trên u giáp có sẵn nếu dịch hút ra là máu tươi và u không xẹp hoặc nhỏ đi tới mức nhận biết được.

Lượng dịch hút ra thay đổi và trong các u nang đơn thuần, thường tương ứng thể tích u. Vì đa số u nang (trên 70%) có đường kính không quá 3 cm (qua 605 hồ sơ) nên dịch lấy được thường dưới 5ml. Ít khi u nang quá nhỏ hay quá lớn; lượng dịch dưới 1ml hay trên 10ml đều chỉ gặp dưới 10% số trường hợp bệnh, còn trên 50ml chỉ là cá biệt.

Tính chất của dịch trong u nang (màu sắc, độ quánh, v.v...) cũng thay đổi theo bệnh nhân vì tuỳ thuộc vào nhiều yếu tố như thời gian chảy máu, lượng keo, phản ứng của cơ thể (đặc trưng bằng đại thực bào) và khả năng bị bội nhiễm.

Từ hàng nghìn trường hợp u nang giáp được xét nghiệm ở Bệnh viện Bạch Mai, đã xác định được 5 nhóm dịch trong u như sau: dịch loãng, trong như nước suối (đôi khi vàng chanh) thể tích thường trên 5ml. Dịch sánh, quánh, vàng nhạt, thường có bọt. Dịch quánh đặc, khó hút, giống keo hay nhựa chuối. Dịch đục như mủ. Dịch máu hoặc máu thanh dịch: nhóm này phổ biến nhất, gặp trên 70% số bệnh nhân, trong đó đại đa số có màu nâu điển hình: dịch có màu cà phê.

Qua đối chiếu lâm sàng và vi thể, nhóm dịch loãng trong, dịch sánh, quánh, đặc thường gặp trong u nang thật; dịch đục, trong u nang bội nhiễm và dịch nâu đặc trưng cho các u nang giả chảy máu.

#### *7.4.4. Chẩn đoán vi thể*

Cho phép xác định loại u nang trong tuyệt đại đa số trường hợp. Những thành phần thường gặp:

Chất nền keo nhiều hay ít. Khi keo nhiều, đặc, nền tím sẫm, có hình kim, hình vết cắt móng tay. Khi keo loãng, ít, nền không đều, xanh tím nhạt. Hồng cầu ít nhiều thoái hoá; hầu như không bao giờ thiếu tuỳ mức độ thoái hoá, xác định chảy máu mới, cũ.

Mảnh vụn tế bào thoái hoá kèm chất cặn tế bào. Những tế bào biểu mô lót vách u nang, loại trụ hay dạng biểu bì, ít chế tiết (u nang thật) hoặc không chế tiết; các tế bào biểu mô tuyến (ít gặp trong u nang đơn thuần, hay gặp trong u nang ghép trên u giáp có sẵn), chúng có thể thay hình để biến thành đại thực bào với các hình thái chuyển tiếp.

Các đại thực bào đặc trưng đã nêu.

Tế bào viêm các loại, nếu có, thường là bạch cầu đa nhân trung tính thoái hoá chiếm ưu thế.

Ít tế bào dẹt, dạng nội mô, đôi khi tế bào sợi, các sợi tạo keo, tế bào lớn ưa acid (oncocytic...)

Căn cứ vào sự pha trộn, số lượng, chất lượng của các thành phần này, có thể phân loại thành 3 nhóm u nang:

a) U nang thật ít nhiều đều có tế bào biểu mô loại khôi trụ, dạng biểu bì. Có 3 biến thể:

- Typ nghèo tế bào: chất nền nhạt, không chỉ nghèo tế bào biểu mô mà hiếm mọi loại tế bào khác. Typ này tương ứng loại nước trong về đại thể. Cũng có khi chất nền đặc, tím hồng sẫm, thuần nhất trong đó lác đác ít tế bào biểu mô cũng như các thành phần tế bào khác (tương ứng dịch sánh, quánh, đặc về đại thể).

- Typ chảy máu: hiếm gặp, chủ yếu là hồng cầu thoái hoá ít nhiều lẫn với tế bào biểu mô.

- Typ bội nhiễm: rất hiếm gặp, không rõ chất nền, song có nhiều bạch cầu đa nhân thoái hoá lẫn với ít tế bào biểu mô.

b) U nang giả chảy máu đơn thuần: không có vách thực sự nên không có tế bào biểu mô phủ như trong u nang thật, thường rất nhiều hồng cầu thoái hoá ít hay nhiều, v.v... Có 4 biến thể:

- Typ chảy máu mới: hồng cầu dày đặc, ít thoái hoá nên hình thái nhận rõ, ranh giới rõ. Phản ứng đại thực bào mạnh hay yếu, chất keo nhiều hay ít là tùy từng cá thể.

- Typ chảy máu cũ hay tương đối cũ: hồng cầu dày đặc hay thưa thớt

nhiều bao giờ cũng thoái hoá. Đại thực bào phần lớn cũng thoái hoá. Nhiều mảnh vụn, chất cặn tế bào. Lượng đại thực bào và chất keo nhiều hay ít tùy cả thể. Đôi khi có các sợi tạo keo, có thể xếp thành bó, đám nhỏ.

- Typ đa hình thái tế bào: ngoài hồng cầu, có nhiều tế bào tuyến, đại thực bào các loại, có thể xếp thành đám nhỏ, hình vi nang hoặc các hình trung gian giữa tế bào tuyến và đại thực bào. Chất keo thay đổi tùy từng trường hợp bệnh.

- Typ bội nhiễm: hiếm gặp nhưng nổi bật bằng bạch cầu đa nhân trung tính thoái hoá chiếm ưu thế, lấn át mọi thành phần khác, có khi như dịch mủ. Nhiều hồng cầu thoái hoá và mảnh vụn tế bào. Tế bào tuyến và đại thực bào khó nhận cũng như nền keo.

Hai typ chảy máu mới và cũ mô tả ở trên chiếm đa số (trên 2/3 tổng số trường hợp u nang giả chảy máu) và có thể chẩn đoán xác định không khó, song với typ đa hình thái tế bào, chỉ chẩn đoán xác định nếu sau chọc hút, u xẹp ngay hoàn toàn.

c) U nang giả chảy máu ghép trên u giáp đơn thuần có trước vì sinh ra ở giai đoạn muộn của quá trình tạo u giáp thông thường nên số lượng bệnh nhân đến khám ngày càng nhiều, hơn hẳn số lượng u nang giáp đơn thuần (cả loại thật hoặc giả)

Loại u này gần giống với typ đa hình thái của u nang giả chảy máu đơn thuần: bên cạnh hồng cầu dày đặc, chất nền keo, đại thực bào, dễ thấy các tế bào của túi tuyến giáp đứng rải rác, xếp thành dây, bè, hình vi nang hay đám nhỏ, đôi khi đám khá lớn.

Để chẩn đoán xác định, không chỉ dựa vào hình ảnh vì thế mà phải phối hợp chẩn đoán vi thể với hai đặc điểm: u giáp cục (một cục hay nhiều cục) đơn thuần (không có biểu hiện rối loạn nội tiết, hay bình năng).

Sau hút dịch (dù cố gắng lấy hết) u giáp cục chỉ nhỏ đi chứ không biến mất.

Chẩn đoán phân biệt với một u nang giả chảy máu xảy ra trên một u tuyến hay một ung thư ít khi đặt ra vì hiếm gặp và nằm trong chủ đề của bệnh ung thư hoặc u tuyến tuyến giáp.

## 7.5. Điều trị

Vì nguyên nhân, cơ chế sinh bệnh, chẩn đoán 3 loại u nang tuyến giáp khác nhau nên phương thức điều trị cũng khác nhau. Để xác định kết quả điều trị, ngoài quan sát khả năng biến mất u và không tái phát (khỏi bệnh), cần đo vòng cổ qua cả u bằng thước dây trước và sau khi chọc tháo dịch định kỳ (nếu u không biến mất).

### *7.5.1. U nang thật*

Chọc tháo chỉ làm đỡ, không chữa khỏi bệnh. Chỉ có phẫu thuật cắt bỏ mới giải quyết được khả năng tái phát u. Song một số bệnh nhân có u to nhiều ngách, tuổi cao, mắc bệnh quá lâu hoặc sức yếu không muốn mổ, chọc tháo là cần thiết, tránh cho họ những khó chịu, tai biến như bị chèn ép vùng cổ, cảm giác đè nặng, khó nuốt, khó thở, chóng mặt, nhức đầu, vv... Khả năng tái phát u nang thật sau khi chọc tháo là dứt khoát song thời gian để lại như cũ tùy thuộc cỡ u ban đầu và từng cá thể, thông thường 2 - 6 tháng phải chọc lại.

### *7.5.2. U nang giả chảy máu đơn thuần*

Trường hợp bội nhiễm (sau chẩn đoán vi thể) mới kết hợp cho kháng sinh, chọc tháo là chỉ định chung cho mọi trường hợp.

Những u nhỏ dễ lấy hết dịch, băng ép, kiêng nói vài ngày là đủ khỏi nhanh, khỏi hoàn toàn. Những u lớn hơn, nếu có tái phát, cần chọc tháo lại. Nếu sau vài lần chọc tháo không khỏi chỉ làm bệnh đỡ, cần kiểm tra u nang thật hay u nang giả ghép trên u giáp có sẵn.

Chúng tôi không dùng các thuốc corticoid, các chất làm biến đổi u hay gây xơ cứng u như quinin, urê (dung dịch), salicylat sodium 10 - 30%; stradecoll 1% (1ml), tetradecylsulfatsodium như của một số tác giả vì có thể dễ gây bội nhiễm, ức chế phản ứng đại thực bào hoặc gây tai biến khác như bệnh nhân choáng, xỉu đi.

Những trường hợp tái phát nhiều lần, nếu bệnh nhân có yêu cầu, có thể can thiệp phẫu thuật.

### *7.5.3. U nang giả chảy máu ghép trên u giáp đơn thuần có trước:*

Vì không chẩn đoán bệnh được chính xác, trước đây ở Việt Nam cũng như ở nhiều nước khác, trước một u giáp cục bình năng, sau một thời gian điều trị nội khoa thử thách (6 tháng đến vài ba năm) nếu u không缩小, can thiệp phẫu thuật là chỉ định có tính nguyên tắc. Việc mổ tràn lan đã trở thành không chấp nhận được, ngay ở một nước phát triển như Hoa Kỳ. Năm 1984, Ramacciotti C.E và cộng sự đã công bố ở Hoa Kỳ một chiến lược về liệu pháp ngăn chặn bệnh này: kết hợp chọc tháo dịch u nang giả với điều trị ngoại khoa u giáp đơn thuần. Liệu pháp này đã được áp dụng vào Việt Nam từ 1985 có bổ sung về tế bào học qua chọc hút kim nhỏ. Gọi liệu pháp là "chặn bệnh" với ý nghĩa: nếu không chữa khỏi thì cũng ngăn chặn khỏi u giáp không phát triển thêm hoặc làm cho u nhỏ đi, tạo điều kiện cho người bệnh có thể sống với khối u suốt đời nếu họ không muốn hoặc không có chỉ định phẫu thuật. Ramacciotti và cộng sự đã sử dụng liệu pháp ngăn chặn bệnh này cho nhiều loại bệnh của u giáp cục. Thuốc điều trị là levothyroxin sodium với liều lượng 0,1 - 0,3mg/ngày, theo dõi ban đầu 3 tháng, sau đó định kỳ đo lại cục giáp trong quá trình điều trị.

Ở Việt Nam, chỉ áp dụng liệu pháp ngăn chặn bệnh đối với u nang giả ghép trên u giáp có sẵn: chọc hút kết hợp dùng thuốc. Liệu pháp nội tạng giáp như bột tuyến giáp hay viên bột tuyến giáp súc vật (lợn, bò, dê, cừu...) cũng có tác dụng kiểm chế phát triển u. Có thể dùng E.thyroxin như levothyrox, thyroxin, dạng viên 50 - 100 µg một ngày (hoặc loại giọt uống với liều tương đương, 1 giọt = 5 µg). Vì dùng kéo dài nên chỉ dùng liều 50 µg/ngày, phải theo dõi bệnh nhân, nếu có các triệu chứng quá liều, không chịu thuốc như gây đi, mạch nhanh, ỉa chảy, hay khát, sợ nóng (so với những người xung quanh), ra mồ hôi tay .v.v... cần ngừng thuốc tạm thời, kiểm tra nồng độ T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> trong huyết thanh để có biện pháp điều chỉnh.

#### 7.5.4. Kết quả điều trị và tiên lượng bệnh

- U nang thật: chỉ chữa khỏi hẳn bằng phẫu thuật. Chọc tháo chỉ là biện pháp làm dịu, áp dụng khi bệnh nhân có yêu cầu, thực sự tự nguyện.

- U nang giả chảy máu đơn thuần: chọc hút kim nhỏ là thích hợp nhất với nhóm bệnh này, vừa có tác dụng chẩn đoán bệnh chắc chắn, vừa đem lại kết quả điều trị tốt, đáp ứng cả 5 yêu cầu: đơn giản, nhạy, tin cậy được, có hiệu xuất và tiết kiệm.

Qua đổi chiếu tế bào học và diễn biến lâm sàng, đã xác định khái quát 6 yếu tố (3 tốt và 3 không tốt) ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh như sau:

Tiên lượng bệnh càng tốt khi dịch hút càng kiệt và càng ít (tương ứng các u nang đường kính dưới 2cm), u nang xẹp hẳn và biến mất, khi chảy máu càng mới và phản ứng đại thực bào càng mạnh.

Tiên lượng bệnh tồi nếu các đặc điểm của dịch hút ngược lại với 3 yếu tố trên hoặc có thêm 1 - 2 hoặc cả 3 yếu tố sau: nhiều keo, đặc, có nhiều sợi tạo keo, tế bào sợi, xuất hiện phản ứng viêm.

Tiên lượng được coi là rất tốt khi bệnh khỏi hẳn ngay sau một lần chọc duy nhất; tốt khi u xẹp và biến mất vài ngày đến vài tháng sau khi hút dịch nang, không có tái phát.

Tiên lượng chấp nhận được: sau nhiều lần chọc mới khỏi, tái phát muộn không có biến chứng. Tiên lượng tồi khi u tái phát nhanh sau mỗi lần chọc, phải can thiệp phẫu thuật do bệnh nhân yêu cầu.

- U nang giả chảy máu ghép trên u giáp cục đơn thuần có sẵn:

Trường hợp tiến triển tốt, sau mỗi lần chọc, u giáp mềm ra, dịch hút có nhiều tế bào tuyến thoái hoá, hoại tử, nhiều đại thực bào và các mảnh vụn tế bào. U nhỏ dần, thậm chí biến mất thường sau 6 tháng áp dụng liệu pháp chặn bệnh. Tiên lượng khả quan hơn với loại u giáp một cục, nguyên nhân do thiếu iôd, ở những vùng u giáp địa phương. Tiên lượng dè dặt với những u nang ghép trên u giáp cục (đặc biệt loại nhiều cục) đã lâu ngày hoặc chưa rõ nguyên nhân.

Khó khăn lớn đối với chúng ta là theo dõi lâu dài và làm các xét nghiệm kiểm tra cho bệnh nhân cả về huyết thanh lẫn tế bào. Khó khăn này chỉ có thể khắc phục dần từng bước trong tương lai cùng với việc nâng cao dân trí và khả năng kinh tế phát triển mạnh.

## 8. TUYẾN GIÁP LẠC CHỖ

(Còn gọi là u cục, mô giáp lạc chỗ, tuyến giáp phụ, u giáp chìm)

Đây cũng là một vấn đề chẩn đoán bất ngờ vì trên lâm sàng hầu như không phát hiện được bệnh: bệnh nhân thường đến xét nghiệm với các yêu cầu khi là chẩn đoán tế bào học một hạch cổ, một khối u trước cổ, khi lại là một u cạnh cổ, dưới hàm, trên thượng úc, thượng đòn v.v... bởi vì nguồn gốc và biểu hiện của mô giáp lạc chỗ khá phức tạp.

Theo nhiều tác giả, di tích của ống giáp lưỡi có thể tồn tại dưới tình trạng lạc chỗ và sau này phát triển thành mô giáp lạc chỗ với những biểu hiện đa dạng ở những định vị khác nhau: từ đáy lưỡi, vùng dưới lưỡi tới tận bên trong trung thất, dưới cơ hoành, nằm giữa hay trong các cơ của cổ, trong vách của một u nang giáp lưỡi, vùi trong các hạch bạch huyết vùng cổ, cá biệt trong u nang bì, trong buồng trứng, trong cơ xương trẻ em.

Tổn thương có danh giới rõ rệt, làm thành những cục tròn hay bầu dục, đường kính lớn nhất thường từ 1cm đến 3cm, ít nhiều đều di động, nắn chắc và có thể đau và thường dễ gây ngộ nhận nhất với một hạch to vùng cổ. Chẩn đoán lâm sàng càng khó khi tuyến giáp không to, u lại phát triển độc lập với tuyến giáp và không di chuyển theo nhịp nuốt.

Chẩn đoán tế bào học một mô giáp lạc chỗ cần kết hợp khám lâm sàng (không có tuyến giáp to, u không di động theo nhịp nuốt) và theo dõi diễn biến của bệnh (để loại trừ một di căn ung thư). Trước mọi tổn thương vùng cổ nguy trang hay không một bệnh của tuyến giáp, dù có đáng dấp của một hạch to khả nghi ung thư hay không, việc xét nghiệm tế bào học - chọc bỗng kim nhỏ là cần thiết. Nó là phương pháp có thể tin cậy được cho phép xác định nhanh chóng trước phẫu thuật một mô giáp lạc chỗ, loại trừ tức khắc một viêm hạch hay một ung thư nguyên phát của hạch.

Tế bào đồ của mô giáp lạc chỗ có hình ảnh gần giống trong mô giáp bình thường. Ngoài hồng cầu, thường gặp tế bào tuyến khá đồng nhất, nhân nhỏ tròn, choán gần hết tế bào với lưỡi nhiễm sắc mảnh và không rõ hạt nhân. Bào tương khi rõ, khi không và có thể chứa các hốc sáng nhỏ. Những tế bào này đứng rải rác hay xếp thành dây, bè, đám nhỏ, nhiều khi có hình vi nang và rất giống các túi tuyến giáp với chất keo trong lòng (được xác nhận qua nhuộm PAS hay xanh alcian). Lác đác có ít nhân trơ, hoặc lympho bào, đại thực bào, bạch cầu da nhân trung tính. Không khi nào gặp tế bào nghi ngờ ác tính. chất nền keo khi rõ khi không.

Tài liệu tham khảo còn cho biết nhiều khi không thể phân biệt về vi thể một mô giáp lạc chỗ với một u tuyến, các tổn thương thoái triển hoặc một u giáp kiểu u tuyến. Mô giáp lạc chỗ có thể rất ít, chỉ là những cấu tạo nhỏ hay những ổ vi thể của nang giáp và theo Marchant R.M, trong tài liệu của tác giả, số lượng nang giáp trong một trường hợp trung bình là 30 và đường kính mỗi nang thay đổi trên dưới 450 micromet.

Người ta quan tâm tới vấn đề chẩn đoán mô giáp lạc chỗ không chỉ vì bệnh hiếm, khó xác định mà trước hết vì có hai quan niệm trái ngược nhau có quan hệ mật thiết tới cách điều trị cũng như tiên lượng bệnh :

- Là mô giáp thực sự lạc chỗ, do đó, bản chất lành tính.
- Là di căn ung thư nên đứt khoát là ác tính.

Căn cứ vào tài liệu tham khảo cũng như những hiểu biết mới đây, chúng ta có đủ cơ sở để xác định rằng : một mặt mô giáp lạc chỗ (kể cả vùi trong hạch) trong tuyệt đại đa số trường hợp là lành tính; mặt khác chúng có thể là biểu hiện của u giáp hay u tuyến tuyến giáp di căn. Sự xuất hiện đồng thời hai khả năng này giải thích vì sao có những ý kiến trái ngược nhau trong y văn.

### **8.1. Tổn thương lành tính**

- Có tế bào đồ của tuyến giáp bình thường.
- Không phối hợp một tuyến giáp to sờ thấy được.
- Không tìm thấy di căn ung thư

Theo quan điểm này, mô giáp vùi trong hạch cũng chỉ tương tự hiện tượng xảy ra trong lạc nội tử cung (endométriose).

### **8.2. Tổn thương ác tính**

- Có thể thấy đa hình thái tế bào hoặc tế bào bất thường trên tế bào đồ nhưng dù tế bào đều đặn (ung thư biệt hoá) mà có xâm nhập vỏ hạch, mạch bạch huyết (qua mô bệnh học) phải hết sức cảnh giác.
- Có phối hợp to giáp qua sờ nắn tuyến giáp có hệ thống.
- Hết sức cảnh giác với hình thái nhú của mô giáp lạc chỗ
- Tổn thương đi đôi với di căn ung thư. Del volgo còn lưu ý thêm : mô giáp này không thành thực và không cố định iod.

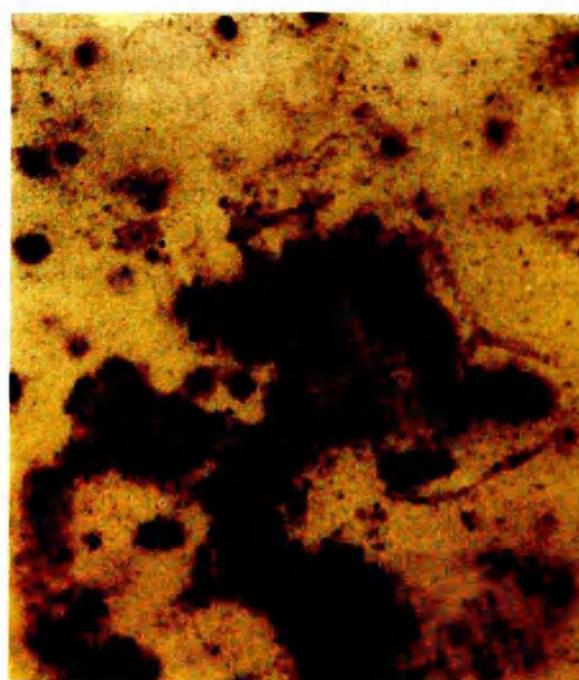
Vì những lý do đó, trước một mô giáp lạc chỗ, việc can thiệp phẫu thuật, kiểm tra kỹ thuật về mô bệnh học và theo dõi bệnh nhân lâu dài là cần thiết. Trong trường hợp mô giáp lạc chỗ là u tuyến di căn, mô bệnh học có thể cho thấy sự xâm lấn vỏ hạch hay mạch bạch huyết trong khi tế bào học lại cho thấy rõ hơn tính chất ác tính của tế bào.

## **9. UNG THƯ**

Là một trong những vấn đề của tuyến giáp được quan tâm nhiều nhất, đặc biệt trong lĩnh vực xác định bệnh.

### **9.1. Những tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học cho một ung thư tuyến giáp nói chung**

- Sự tăng sinh tế bào rõ rệt : mật độ tế bào dày đặc, hàng nghìn trên mỗi phiến đồ, thường nhiều hơn trong các u lành QSTTBMDT, kể cả typ quá sản biểu mô, nhất là những phiến đồ loại V (theo phân loại của Papanicolaou).



Hình 50 : Tế bào tuyến giáp phóng đại 100 lần : ung thư biểu mô vảy biệt hoá (loại hiếm gặp) thấy rõ một số tế bào u to xếp thành đám hay riêng lẻ xen kẽ ít TB viêm, sợi tạo keo, hồng cầu. Một TB sừng hoá rõ, bào tương hồng.

- Tính chất bất thường (hay không điển hình) và đa hình của tế bào u ở những mức độ khác nhau, tế bào to nhỏ không đều, nói chung lớn hơn bình thường và tăng sắc. Tỷ lệ nhân trên bào tương lớn : nhân to nhỏ không đều với nhân to có múi hay hình nhiều nhân; chất nhiễm sắc bất thường, chỗ đậm chỗ nhạt, thô, vón cục, nhiều hạt nhân to nổi rõ hoặc những hạt nhân khổng lồ bất màu kém, một số nhân chia điển hình và không điển hình. Phản ứng (+) rõ với P.A.S hay phosphatase acid. Nhóm tiêu chuẩn này là quan trọng nhất.



Hình 51. Tế bào học (chọc tuyến giáp) phóng đại 400 lần : ung thư biểu tuyến biệt hoá : mức độ không điển hình của TB, TB u xếp gợi hình tuyến (xen ít TB viêm) song khá to (so với hồng cầu)

- Tính chất ít nhiều gợi biểu mô giáp của tế bào u : cho thấy các mức độ biệt hoá khác nhau. Sự hắc hoá trong bào tương tế bào u biểu hiện hoạt động chế tiết vẫn được duy trì.

Xen kẽ tế bào ung thư còn thấy vệt hay đám nhỏ chất keo, hồng cầu ít nhiều thoái hoá, đại thực bào đặc trưng và các tế bào viêm, chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính và lympho bào.

## 9.2. Những tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học cho từng typ ung thư nói riêng

### 9.2.1. Ung thư biểu mô không biệt hoá (*indifférencié*) hay bất thực sản (*anaplasique*)

Là loại nguy hiểm nhất nhưng chẩn đoán xác định thường không khó vì tế bào ung thư dày đặc, tính chất ác tính biểu hiện rõ rệt, có nhiều hình nhân quái với các hạt nhân phì đại. Có 3 biến thể :

- Typ tế bào khổng lồ : tế bào khổng lồ chiếm ưu thế và nổi bật trên tế bào đồi, cỡ rất lớn (từ 30 đến trên 60 micromet) nhân to có múi, có góc cạnh rõ và có nhiều hạt nhân phì đại kể cả hạt nhân khổng lồ. Hiếm có tế bào khổng lồ nhiều nhân. Có thể thấy nhiều nhân chia điển hình. Xen kẽ tế bào khổng lồ, có tế bào hình thoi, gọi tế bào ung thư hình trụ.

- Typ tế bào hình thoi : tế bào u loại hình thoi chiếm ưu thế, biểu hiện rõ tính chất ác tính và xen kẽ ít tế bào khổng lồ và tế bào nhỏ. Typ này có thể ngụy trang một sarcom xơ.

- Typ tế bào nhỏ : đa số tế bào u nhỏ hơn tế bào biểu mô túi, nghèo bào

tương, nhân tăng sắc, hình tròn hay bầu dục, có hạt nhân to nổi rõ. Khi tế bào u dày đặc, chúng có thể ngụy trang một u lympho ác tính.

#### 9.2.2. *Ung thư biểu mô túi* : (*carcinome vésiculaire*) còn gọi là *ung thư biểu mô nang* (*folliculaire*), *hình tổ ong* (*alvéolaire*) hay *tuyến* (*adénocarcinome*)

Tế bào u tương đối đơn dạng, hình tròn hay bầu dục, có khi gợi hình trụ với bào tương ưa base, nhân đặc. Tỷ lệ nhân trên bào tương tăng, nhân to ra, tăng sắc, màng nhân dày không đều, lưới nhiễm sắc thô, hạt nhân to nổi rõ. Đôi khi nhân có góc cạnh, mũi. Hiếm hình nhân chia. Tế bào u đứng riêng rẽ, xếp thành ổ nhỏ hay đám đặc, gợi hình tuyến với keo trong lòng nhưng không thấy cấu trúc nhú hay hợp bào. Hai biến thể :

- Loại biệt hoá rõ (còn gọi là u tuyến di căn, u tuyến ác tính, u giáp di căn lành tính) :

Tế bào u và cách sắp xếp gần giống một u tuyến tuy ít nhiều có biểu hiện bất thường; RNA, DNA và glycogen đều tăng hơn bình thường và quan sát kỹ, có thể thấy một số tế bào u có góc cạnh, thậm chí có mũi và hạt nhân to rõ.

- Loại biệt hoá vừa (còn gọi là ung thư biểu mô bè, u tuyến tăng sinh Langhans).

Có hình ảnh tế bào đồ trung gian giữa loại biệt hoá rõ và loại không biệt hoá.

#### 9.2.3. *Ung thư biểu mô tế bào lớn ưa acid*

Chẩn đoán không phức tạp vì tế bào ung thư dày đặc, lại có hình ảnh đặc trưng : tính chất ác tính biểu lộ rõ, tế bào có bào tương rộng ưa acid với nhiều hạt lấm chấm bắt màu hồng chiếm ưu thế. Chúng đứng rải rác hay xếp thành bè, dây, ổ nhỏ và không gợi hình vi nang.

#### 9.2.4. *Ung thư biểu mô nhú*

Tế bào u thuộc loại biểu mô hình tròn, đơn dạng, nhân to ra, tăng sắc, màng nhân dày và không đều hoặc bào tương sáng, ưa acid trong khi nhân lại nhạt màu, lì đi, giống "hình thuỷ tinh mờ". Mức độ bất thường của tế bào u biểu hiện vừa phải, chúng sắp xếp thành ổ nhỏ, đám đặc hay cấu trúc nhú, hợp bào nhiều nhân. Chất keo ít chủ yếu ở ngoài tế bào, đôi khi ở giữa nhú.

#### 9.2.5. *Ung thư biểu mô dạng biểu bì*

Loại này hiếm gặp. Tế bào đồ đa dạng với tế bào u biểu hiện tính chất ác tính rõ (nhân quái, chia, hạt nhân to) hay vừa, khi chúng chưa biệt hoá, khi gợi hình trụ có thể hoạt động chế tiết nhưng nổi bật là tế bào u đa diện xếp thành ổ hay phức hợp, đám đặc, nhiều khi bào tương và màng tế bào rất rõ, thậm chí thấy cả các cầu nối và hiện tượng thoái hoá sừng.

#### *9.2.6. Ung thư biểu mô tủy (carcinome médullaire)*

Tế bào u hình tròn hay đa diện, có khi hình thoi, có thể đứng rải rác hay xếp thành bè, dây, ống nhỏ. Ngoài mức độ ác tính biểu hiện vừa phải, thường thấy tế bào có nhân lệch một bên khá rõ với một số lớn tế bào chứa từ 2 - 4 nhân. Một tiêu chuẩn chẩn đoán khá đặc trưng là bào tương của chúng chứa những hạt màu hồng hay đỏ sẫm, đôi khi màu xanh nhạt khi nhuộm May-Grünwald-Giemsa. Có thể thấy chất dạng tinh bột (xác nhận qua nhuộm đỏ Congo, xanh Alcian) nằm ở trong và ngoài tế bào, nhất là ở khoang gian bào.

Ngoài các ung thư biểu mô đã nêu trên, cá biệt có thể gặp các sarcom, u lympho ác tính... rất ít được nêu trong y văn. Những năm gần đây, Tổ chức y tế thế giới còn phân loại K tuyến giáp theo hệ thống TNM (đã trải qua thời kỳ thử nghiệm từ 1967 - 1971) và năm 1977, Marchant R.G đã nêu kinh nghiệm về phân loại K tuyến giáp theo hệ thống này. Chẩn đoán mô bệnh học và tế bào học sẽ góp phần quan trọng cho sự phân loại này thêm chính xác.

Trước nay, trên lâm sàng cũng như trong mô bệnh học, người ta nói nhiều đến sự cảnh giác một ung thư tuyến giáp ngay cả khi biểu hiện lâm sàng hay hình thái học vi thể bình thường. Đó là một số trường hợp ung thư được gọi là "nham hiểm", "thầm lặng", "u giáp hay u tuyến lành tính di căn". Bên cạnh các túi tuyến bình thường, ở đây có thể thấy các đám tế bào tuyến xâm nhập vùng vỏ, nằm trong huyết quản, mạch bạch huyết... thậm chí di căn xa. Vì vậy, trong một số trường hợp, cần hết sức thận trọng khi xác định hoặc phủ định một ung thư tuyến giáp. Theo ý kiến của nhiều tác giả như Abramov M.G, Söderström N, Petrova AS, Nikitina NI ... chẩn đoán tế bào học một ung thư tuyến giáp thường không khó khăn và có thể cho phép xác định bệnh một cách chắc chắn trong hầu hết trường hợp bệnh. Trong số nhiều tiêu chuẩn của sự ác tính thì có một số yếu tố được nhấn mạnh như: hạt nhân nhiều, to, nổi rõ, hạt nhân khổng lồ bắt màu kém, đường kính nhân tế bào ung thư to hơn so với ở tế bào lành, phản ứng phosphatase acid của tế bào u (+) rõ.

Tuy nhiên, đối với một số ung thư biểu mô túi biệt hoá rõ hoặc trong trường hợp chẩn đoán tế bào học có khó khăn, nghi ngờ... tốt nhất nên cắt bỏ u để kiểm tra mô bệnh học như đã nêu. Trên thực tế, tỷ lệ chẩn đoán âm tính giả của các tác giả đều thấp. Urbanovich. L còn nêu được tiêu chuẩn chẩn đoán đặc trưng cho di căn ung thư tuyến giáp vào hạch về tế bào học.

Về nguyên tắc, trong mọi ung thư tuyến giáp, mô bệnh học thường cho thấy tính chất đảo lộn kiến trúc, sự xâm nhập tế bào u vào các mạch vùng vỏ... mà tế bào học không thể thấy được. Nhưng tế bào học lại cho phép phát hiện rõ hơn những hình thái không điển hình (nhân to, méo mó, có góc cạnh...) nhất là các hạt nhân nhiều, to, nổi rõ kể cả trong ung thư biểu mô túi biệt hoá rõ (vốn khó xác định trong mô bệnh học).

## **10. KẾT LUẬN**

Chẩn đoán tế bào học một số bệnh thường gặp ở tuyến giáp đã đạt được những thành tựu nhất định và đang trên đà phát triển trong đó có sự đóng góp kinh nghiệm của Việt Nam. Bên cạnh vấn đề ung thư là vấn đề thời sự, chúng ta đã quan tâm nhiều đến các tổn thương lành tính khác nhau đang chiếm ưu thế trong bệnh học tuyến giáp ở nước ta. Tỷ lệ chẩn đoán đúng đạt sấp xỉ 90% là một điều đáng khích lệ. Chẩn đoán chính xác nhất từ (98% - 100%) gặp trong u nang, u tuyến tế bào lớn ưa acid, tuyến giáp lạc chỗ và ung thư. Chẩn đoán sai (20% - 30%) thường gặp ở 4 nhóm bệnh: QSTTBMDT, u tuyến, viêm tuyến giáp mạn nhiễu lympho bào (Hashimoto), bệnh Basedow, u giáp Basedow hoá, trong đó sự phân biệt typ keo giữa hai nhóm bệnh QSTTBMDT và u tuyến là khó nhất. Chọc hút bằng kim nhỏ còn có giá trị to lớn đối với điều trị các u nang giáng hiện cũng đang rất phổ biến trên đất nước ta.

Cần áp dụng xét nghiệm này cho mọi tuyến giáp to trước khi điều trị để có thể phát hiện mọi bệnh của tuyến giáp như đã nêu trong y văn, tiến tới phục vụ điều tra cơ bản cho hàng loạt người, tạo cơ sở cho việc bổ sung, chỉnh lý danh pháp. Chúng ta cần cải tiến khâu lấy bệnh phẩm, làm phiến đồ để có tế bào tập trung, nguyên vẹn hơn, bổ sung thêm một số phương pháp nhuộm.

Đặc biệt về tiêu chuẩn chẩn đoán, ta sẽ cố gắng đi sâu hơn để xác định cụ thể hơn những nguyên nhân gây khó khăn hoặc dẫn đến sai lầm trong chẩn đoán... Chú ý vấn đề chẩn đoán phân biệt, giai đoạn bệnh trong một số bệnh.

# BỆNH CỦA VÚ VÀ DA

## U VÚ

### 1. ĐẠI CƯƠNG

U vú là tổn thương quan trọng nhất của bệnh tuyến vú ở phụ nữ. Nhiều loại u vú phát sinh ở vú phụ nữ: u có thể sinh ra từ lớp da phủ trên, mô mỡ, mô liên kết trung mô hoặc sinh ra từ các cấu trúc biểu mô gồm biểu mô phủ manpighi và các cấu trúc tuyến. Các u gặp ở vú rất đa dạng, có thể là u nhú của da, ung thư biểu mô gai, u tuyến, u nhú của ống tuyến, ung thư biểu mô có nguồn gốc từ ống tuyến, tất cả các loại u lành và ác tính của trung mô như u xơ, sarcom xơ, u tế bào hạt, sarcom sụn, u mô, sarcom mỡ, sarcom xương, u mạch và sarcom mạch. Ở đây chúng tôi chỉ đề cập đến u xơ tuyến và ung thư biểu mô tuyến vú.

### 2. CÁC LOẠI U THƯỜNG GẶP Ở TUYẾN VÚ

#### 2.1. U xơ tuyến

U lành phổ biến nhất của vú phụ nữ là u xơ tuyến. Như tên gọi, u gồm cả mô xơ và mô tuyến. Nghiên cứu tế bào di truyền cho thấy rằng chỉ có thành phần xơ (đệm) là tế bào u. U phát triển từ mô đệm trong thùy tuyến chuyên biệt, có lẽ vì thế có thể cắt nghĩa vì sao u không phát triển từ các vị trí khác. U gặp ở bất cứ tuổi nào trong thời kỳ sinh đẻ, tuy nhiên u phổ biến hơn ở tuổi dưới 30 tuổi. Nhiều vùng nhỏ giống u xơ tuyến đôi khi tìm thấy ở những trường hợp bệnh u nang được gọi là bệnh u xơ tuyến (fibroadenomatosis).

##### Hình thái học

- Đại thể: u tuyến phát triển như một nhân u hình tròn, thường có giới hạn rõ và di động tự do với mô vú xung quanh. Các u này thường gặp ở 1/4 trên ngoài của vú. Kích thước thay đổi từ dưới 1cm đến những thể khổng lồ từ 10 đến 15 cm đường kính. Trên diện cắt u có màu trắng xám và thường có các khe nhỏ. U thường có giới hạn rõ và thường lồi lên.

- **Vi thể:** hình ảnh chủ yếu là một mô đệm nguyên bào xơ, nhiều tế bào rất giống mô đệm trong tiểu thuỷ, bao bọc các tuyến và các khoang nang được phủ bởi biểu mô. Có thể có các khoang tuyến nguyên vẹn hình tròn hay bầu dục được phủ bởi một hay nhiều hàng tế bào (u xơ tuyến quanh ống). Ở những vùng khác mô đệm liên kết phát triển mạnh chèn ép các khoang tuyến, hậu quả là các lồng tuyến xẹp đi hoặc bị chèn ép thành các khe không đều giống các đường rạch và các tế bào biểu mô tạo thành những giải hoặc dây hẹp tế bào biểu mô nằm trong mô đệm xơ (u xơ tuyến nội ống). Cả hai hình thái quanh ống và nội ống thường cùng tồn tại trong cùng một u. Biểu mô của u xơ tuyến thường đáp ứng bình thường với nội tiết tố và có thể có những biến đổi tiết sữa. Sự tăng về kích thước hoặc ít phổ biến hơn nhồi máu hoặc viêm có thể làm cho u xơ tuyến giống ung thư. U xơ tuyến thường xuất hiện như một nhân u đơn độc, kín đáo, di động dễ dàng trong vú. Tăng nhẹ kích thước u vú có thể xảy ra vào giai đoạn muộn của mỗi vòng kinh và có thai có thể kích thích sự phát triển u. Vào thời kỳ mãn kinh u có thể thoái triển hay vôi hoá.

## 2.2. U dạng lá (phyllodes tumors)

U dạng lá giống như u xơ tuyến phát sinh từ mô đệm trong tiểu thuỷ nhưng có thể tái phát hoặc ác tính thực sự. Các u này hiếm gặp hơn u xơ tuyến nhưng khác với u xơ tuyến bởi mật độ tế bào cao, tỷ lệ nhân chia cao, đa hình thái của nhân, mất hình ảnh thông thường của mô đệm và xâm nhập vùng ranh giới. Các u độ mô học thấp gặp phổ biến nhất, có thể tái phát tại chỗ nhưng ít khi di căn. Các tổn thương độ mô học cao hiếm gặp có tính xâm lấn và tái phát tại chỗ phổ biến cũng như di căn xa theo đường máu. Cũng giống như các sarcom khác, di căn theo đường máu hiếm gặp. Thuật ngữ sarcom nang dạng lá đôi khi được sử dụng cho các tổn thương này, tuy nhiên phần lớn u có diễn biến tương đối lành tính.

### Hình thái học

U thay đổi kích thước, từ vài centimet đường kính tới những tổn thương lớn chiếm toàn bộ vú. Những tổn thương lớn hơn thường có hình nhiều thuỷ do những nhân mô đệm được phủ bởi tế bào biểu mô. Hình thái phát triển này cũng gặp trong các u xơ lớn hơn nhưng nó không phải là dấu hiệu ác tính. Về mô học, các tổn thương độ thấp giống u xơ tuyến nhưng có tăng mật độ tế bào và hình ảnh nhân chia. Các tổn thương độ cao có thể khó phân biệt với các тип khác của sarcom mô mềm và có thể có những ổ biệt hoá trung mô (biệt hoá dạng sarcom cơ vân).

## 2.3. U nhú nội ống

Như tên gọi, đó là sự phát triển tân sản dạng nhú trong một ống tuyến. Phần lớn các tổn thương này là đơn độc và tìm thấy trong các ống tiết sữa chính

hoặc các xoang. Về lâm sàng, u biểu hiện như: tiết thanh dịch hoặc máu đầu núm vú, u nhô dưới quầng vú, và hiếm gặp hơn là co kéo núm vú.

Hình thái học: u hiếm khi lớn hơn 1cm đường kính. Như đã nêu, u thường khư trú ở các ống chính sát với núm vú. Về mô học u thường có nhiều nhú, mỗi nhú có một trực liên kết được phủ bởi các tế bào biểu mô hình khối vuông hay hình trụ. Trong loại u nhú lành tính thực sự, hai loại tế bào thường gặp ở khối u trong lòng ống: tế bào biểu mô và cơ biểu mô. Sự phân biệt giữa một u nhú nội ống lành tính nhưng không điển hình và một ung thư vú nội ống có thể khó. Nói chung, sự không điển hình về tế bào nặng, không có các tế bào cơ biểu mô, hình ảnh nhân chia bất thường, hình giả lát tầng, không có lõi mô liên kết huyết quản, sự có mặt của các dài tế bào bắc cầu qua lòng ống (dạng sangle hay dạng rây) và không có kính hoá hoặc dị sản tuyến mổ hôi và những hình ảnh biểu hiện của một u ác tính hơn là lành tính. Về điều trị, cắt bỏ hoàn toàn hệ thống ống có thể được thực hiện để tránh tái phát. Quan niệm hiện nay là phần lớn các u nhú nội ống đơn độc là lành tính và không phải là tiền thân của ung thư biểu mô nhú. Tuy nhiên đa u nhú nội ống cần được phân biệt với u nhú nội ống đơn thuần vì chúng hay tái phát và có nguy cơ cao phát triển ung thư biểu mô. Chúng tạo thành những u có thể nắn thấy trong đó các tổn thương nhú nội ống có ở các vùng ngoại vi của tuyến vú. U tuyến núm vú và bệnh u nhú "nẩy chồi" là những thuật ngữ dùng để chỉ những u của núm vú có quá sản nhú của các ống xen kẽ với các xơ cứng. Các tổn thương này cần được phân biệt với u nhú nội ống vì nó thường kết hợp với ung thư biểu mô trong 16% trường hợp.

## 2.4. Ung thư biểu mô tuyến

### 2.4.1. Ung thư biểu mô tại chỗ

#### 2.4.1.1. Ung thư biểu mô ống tại chỗ

Có nhiều loại ung thư biểu mô ống tại chỗ. Ung thư biểu mô trứng cá và ung thư biểu mô nhú là hai loại thuần nhất về hình thái, mỗi loại có tiên lượng khác nhau. Các loại khác như loại đặc sangle hay vi nhú, và loại nang tăng chế tiết thường lẫn với nhau cả về hình thái và diễn biến lâm sàng.

##### a) Ung thư biểu mô trứng cá

Ung thư biểu mô trứng cá có thể đạt tới kích thước tương đối lớn và trở thành sờ nắn được. Trong một nghiên cứu 28% u trên 5cm đường kính, trong một nghiên cứu khác 33% giữa 2 và 5cm. Quá một nửa số u khư trú ở trung tâm trong khi ung thư xâm nhập chỉ có dưới 20% ở vị trí này. Tỷ lệ u nhiều ở trung tâm là 32% - 33% và tỷ lệ u hai bên là 10%

Đại thể: u thể hiện như một đám ống thành dày có nhu mô vú bình thường nằm giữa các ống. Khi những ống này bị ép, các nút u hoại tử nổi lên

như khi nặn mụn trứng cá. Vì vậy có tên ung thư biểu mô trứng cá. Nếu những thành ống không dày, khối u không thể hiện rõ trên đại thể.

Vi thể: các ống có các đám đặc các tế bào u đa hình kèm theo hoạt động nhân chia mạnh và không có mô liên kết nâng đỡ. Hoại tử thường gặp và tạo nên một dấu hiệu chẩn đoán quan trọng hoặc dưới hình thái là một ổ hoại tử ở trung tâm hoặc hoại tử của những tế bào u riêng lẻ. Calci hoá thường xảy ra trong những vùng hoại tử này và có thể được xác định bằng chụp vú. Thường không có các tế bào cơ bì quanh các ống bị ung thư biểu mô trứng cá xâm nhập. Mô đệm vây quanh các ống xâm nhập thường có xơ hoá đồng tâm điển hình kèm theo phản ứng viêm nhẹ đến vừa của tế bào một nhân.

Một khi chẩn đoán ung thư biểu mô trứng cá được xác định, nhiệm vụ quan trọng tiếp theo là tìm những vùng xâm nhập mô đệm một cách kỹ lưỡng và nếu có phải ước đoán khối lượng tương đối của các thành phần tại chỗ và xâm nhập. Thuật ngữ ung thư biểu mô nội ống lan rộng mới đây đã được đề nghị dùng cho những u trong đó thành phần nội ống chiếm 25% hoặc hơn các vùng u xâm nhập vây quanh và cũng có ở mô vú lành xung quanh. Thường không có tương quan giữa kích thước u và mức độ xâm nhập. Logios và cộng sự tìm thấy những ổ xâm nhập kín đáo trong 21% các trường hợp của các tác giả. Ngay cả khi không có ổ xâm nhập nhất định nào được phát hiện trên các mảnh cắt đã được xét nghiệm, khả năng có ổ xâm nhập nhỏ ở đâu đó vẫn thường xảy ra hơn với ung thư biểu mô trứng cá so với thể khác của ung thư biểu mô ống tại chỗ. Điều này có thể cắt nghĩa hiện tượng là một số bệnh nhân có di căn hạch bạch huyết khi không có thành phần xâm nhập phát hiện được. Khả năng cắt nghĩa khác là các vùng ung thư biểu mô trứng cá thường xâm nhập theo "kiểu đầy", vì u đạt tới kích thước lớn, màng đáy không phát hiện được trên hình siêu cấu trúc và xơ hoá trội lên kết hợp với độ biến đổi màu của mô đệm xung quanh thường gấp. Lý thuyết này quan trọng và có ý nghĩa trong thực hành là xác định các u này xâm nhập chỉ khi nào thấy có sự xâm nhập không đều của mô đệm.

### b) Ung thư biểu mô nhú tại chỗ

Ung thư biểu mô nhú chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ ung thư biểu mô vú. Về đại thể, u có thể là một khối giới hạn rõ hoặc có thể phát triển theo kiểu chia nhánh theo nhiều ống chiếm cả một thuỷ vú. Trong loại ung thư biểu mô nhú trong nang, u biểu hiện như những cục trong những khoang nang rộng được giả sử là những ống giãn rộng. Tiêu chuẩn chẩn đoán vi thể phải chặt chẽ vì rằng phần lớn những tổn thương nhú của vú là lành tính. Những đặc điểm phân biệt quan trọng nhất đã được liệt kê trong một nghiên cứu kinh điển của Kvaus và Neubeker và sau đó được soạn thảo và cải biên chút ít bởi Azzopardi. Ung thư biểu mô nhú xảy ra ở nhóm tuổi già hơn và kích thước u thường lớn hơn u nhú.

Về vi thể, các đặc điểm hỗ trợ cho ung thư biểu mô là tính đồng nhất về kích thước và hình thể của tế bào biểu mô (hoặc tròn, bầu dục, hình thoi), loại tế bào này xếp vuông góc với trực ống, chỉ có một loại tế bào nghĩa là không có các tế bào cơ bì, nhân ưu sắc, tỷ lệ nhân trên bào tương cao, hoạt động nhân chia cao, không có dị sản tuyến mô hôi, sắp xếp dạng rãy hay dạng bè, tổ chức dệm nghèo hoặc không có và không có bệnh tăng sinh lành tính ở vùng vú phụ cận. Có thể khẳng định rằng không có một đặc điểm nào trong các đặc điểm nêu trên đủ để phân biệt giữa u nhú và ung thư biểu mô nhú. Số lượng mô dệm có thể giúp ích cho việc phân biệt này. Mặc dù nghèo hoặc không có, mô dệm có thể phát triển mạnh trong một số trường hợp gây chẩn đoán nhầm là u lành. Một nhầm lẫn trong chẩn đoán khác là do có những tế bào ưa toan nhạt tập trung ở phần đáy có thể nhầm với tế bào cơ biểu mô. Nói chung những kỹ thuật đặc biệt không giúp gì lớn trong việc chẩn đoán phân biệt, chỉ có một ngoại lệ đặc biệt là nhuộm actin bằng miến dịch mô hoá học chứng minh sự có mặt hay không của tế bào cơ biểu mô.

Hình như là phần lớn các ung thư biểu mô nhú mới phát sinh. Tuy nhiên trong một số trường hợp có bằng chứng về hình thái học cho một ung thư phát sinh trong khung cảnh của u nhú nhiều ố.

#### c) Các thể khác của ung thư biểu mô ống tại chỗ

Trong thể đặc trưng của ung thư biểu mô ống tại chỗ, lòng ống bị lấp đầy do sự sinh sản của các tế bào ung thư biểu mô ống tại chỗ nhưng kích thước tế bào nhỏ hơn và đồng đều hơn các tế bào ung thư biểu mô trứng cá. Trong thể dạng sàng những khoảng tròn đều được tìm thấy trong các tuyến. Những khoảng trống này thường liên quan với hai cách hình thành của một bệnh sinh tương tự, do Azzopardi mô tả như những then ngang hình bè và hay hình cầu nối (cầu La Mã). Các then ngang hình bè là những hàng tế bào chắc, trực dài của tế bào này xếp vuông góc (hoặc ít nhất không song song) với trực dài của then. Các then này cần được phân biệt với hiện tượng bong tùng phần của biểu mô phủ ống, Cầu La Mã là những thanh ngang hình bè, cong nối hai phần của biểu mô nhú này. Dạng sàng của ung thư biểu mô ống tại chỗ không giống với ung thư biểu mô tuyến nang.

Thể vi nhú liên quan nhiều với thể sàng của ung thư biểu mô ống tại chỗ hơn là ung thư biểu mô nhú là những nhú biểu mô kéo dài lồi vào trong lòng ống tuyến, sự thiếu mô liên kết chống đỡ có thể tạo một xoang nhỏ ở đáy và thường có hiện tượng phình to ở đỉnh. Ung thư biểu mô "bám sát" (clinging carcinoma), thành phần trái ngược với nhóm này có một hay hai hàng tế bào ác tính phủ, hình tuyến có lồng rỗng. Hoại tử tế bào riêng lẻ có thể gợi ý sự liên quan của thể này với ung thư biểu mô trứng cá, ít nhất ở một số trường hợp.

Thể nang tăng chế tiết (cystic hypersecretory form) là một biến thể của

ung thư biểu mô ống tại chỗ có đặc điểm là tạo thành những hình nang do có nhiều chất chế tiết. Thể này dễ nhầm với bệnh lành tính.

Thêm vào sự phức tạp của vấn đề này là thể được gọi là ung thư hoá thuỷ. Danh từ để chỉ sự có mặt của một ung thư biểu mô với đặc điểm tế bào và cấu trúc của bất kỳ một thể nào đó của một ung thư biểu mô nội ống trong một cấu trúc giống như một thuỷ tuyến như danh từ đã chỉ rõ. Cắt nghĩa về nguồn gốc là do sự lan tràn thứ phát vào một tiểu thuỷ của một ung thư biểu mô có nguồn gốc ống, đặc biệt khi thấy có sự kết hợp với một ung thư biểu mô ống tại chỗ như ung thư biểu mô trứng cá. Cắt nghĩa này có thể là nhầm lẫn. Có thể đưa ra hai giả thuyết là: hiện tượng này là thể hiện sự biến đổi trong hình thái phát triển của ung thư biểu mô ống tại chỗ trong đó cấu trúc bị xâm nhập còn được nhận biết dễ dàng là thuộc về một tiểu thuỷ hoặc đó là sự xảy ra đồng thời của ung thư biểu mô ống tại chỗ và ung thư biểu mô thuỷ tại chỗ trong cùng một đơn vị ống tận - tiểu thùy.

Những biến thể hiếm gặp của ung thư biểu mô ống tại chỗ là những trường hợp có các tế bào nhẵn và các trường hợp có bằng chứng biệt hoá nội tiết. Cuối cùng có thể nói một đặc điểm có ý nghĩa chẩn đoán quan trọng chung cho mọi thể của ung thư biểu mô ống tại chỗ là hình ảnh của chất chứa trong lồng ống. Sự có mặt của các mảnh vụn nhẵn, bóng của những tế bào chết, những sản phẩm dạng hạt và những vật liệu có đặc nhuộm sẫm màu có thể là dấu hiệu nghi ngờ và cần tìm kiếm kỹ lưỡng một ung thư biểu mô ống tại chỗ.

#### d) Tiến triển

Tiến triển tự nhiên của ung thư biểu mô ống tại chỗ dẫn tới sự xuất hiện thành phần xâm nhập mặc dù sự chuyển dạng này diễn ra trong một thời gian dài (hàng năm hay có khi tới hàng thập kỷ) và có thể không bao giờ xảy ra. Những thông tin tốt nhất có thể thu được khi nghiên cứu hồi cứu ung thư biểu mô ống tại chỗ chỉ được điều trị bằng sinh thiết. Trong lô nghiên cứu của Page và cộng sự, 7 trong số 25 bệnh nhân ung thư biểu mô ống tại chỗ loại không trứng cá theo dõi trong 3 năm phát triển thành ung thư biểu mô vú xâm nhập một bên. Trong một nghiên cứu trước đó với số liệu ít hơn của Betsill và cộng sự, ung thư biểu mô phát triển ở 6 trong 10 bệnh nhân.

Khi cắt bỏ vú được tiến hành trong 6 tháng sau khi xác định ung thư biểu mô ống tại chỗ, tỷ lệ ung thư xâm nhập trên các mảnh cắt vú là 6% ở một lô nghiên cứu và 18% ở một lô khác. Đáng chú ý là ung thư biểu mô ống tại chỗ còn sót lại ở 60% số trường hợp.

##### 2.4.1.2. Ung thư biểu mô thuỷ tại chỗ

Ung thư biểu mô thuỷ tại chỗ còn được gọi là tân sản thuỷ (lobular neoplasia) không có đặc điểm riêng trên đại thể vì thường tìm thấy một cách ngẫu nhiên trên những vú được cắt bỏ vì những lý do khác. U thường có nhiều

trung tâm trong khoảng 70% trường hợp và 2 bên trong khoảng 30 - 40% trường hợp. Những ổ sót lại của ung thư biểu mô thuỳ tại chỗ tìm thấy ở 60% vú được cắt bỏ sau khi chẩn đoán ung thư biểu mô thuỳ tại chỗ dựa trên sinh thiết.

- Vi thể: các thùy giãn và bị lấp đầy bởi những tế bào kích thước từ nhỏ đến trung bình, tròn, tương đối đều với nhân tròn, bình sắc hoặc tăng sắc nhẹ. Nói chung các hình thái nhân không điển hình, đa hình thái của nhân, nhân chia và hoại tử gấp ở mức độ tối thiểu. Những biến thiên về hình thái tối thiểu có thể xảy ra: đa hình thái của nhân vừa phải, kích thước lớn, có nhân chia rõ, tụ tập các tế bào hình nhẵn (tương đối phổ biến), dị sản tuyến tiết rụng đầu, hoại tử thành ổ và các thay đổi hình dạng của tiểu thùy bị xâm nhập. Các ống tận xung quanh thường có sinh sản tế bào giống những tế bào xâm nhập vào tiểu thùy, những tế bào này có thể tạo thành một hàng liên tục dưới dạng biểu mô tiết, một dạng được gọi là dạng vách hoặc dạng Paget. Chúng cũng có thể phát triển thành dạng đặc, sangle hay vi nhú. Mặc dù đôi khi những thay đổi này có thể lan tới những ống rộng hơn, bệnh Paget num vú thực sự không được coi là kết quả phát triển của một ung thư biểu mô thuỳ. Sự thay đổi của các ống này có ý nghĩa về tạo mô học và đôi khi là mạnh mẽ đầu tiên về sự tồn tại của một ung thư biểu mô thuỳ tại chỗ điển hình ở cạnh đó, nhưng bản thân nó không có ý nghĩa tiên lượng.

Ung thư biểu mô thuỳ tại chỗ có thể tìm thấy trong các u xơ tuyến và trong các ổ tăng tuyến xơ (sclerosing adenosis). Chẩn đoán ung thư biểu mô thuỳ tại chỗ chỉ được áp dụng ở những trường hợp trong đó tăng sinh tế bào tạo nên các ổ đặc làm giãn rộng tiểu thùy trong khi từ quá sản thuỳ được sử dụng cho những tổn thương kèm theo những thùy kích thước bình thường trong đó các lồng ống còn nhận biết được. Ung thư biểu mô thuỳ tại chỗ cũng cần được phân biệt với ung thư biểu mô ống tại chỗ, đặc biệt là thể được gọi là ung thư hoá thùy. Thể này được xác định bởi một cấu trúc tế bào của một trong những thể ung thư biểu mô ống tại chỗ, đặc biệt là ung thư biểu mô trứng cá, có đa hình thái tế bào rõ rệt, hình ảnh nhân thường không điển hình, tạo các lồng ống nhỏ và hoại tử.

Nhuộm đặc biệt được thừa nhận có ý nghĩa trong việc xác định ung thư biểu mô thuỳ xâm nhập là nhuộm mucin, phản ứng dương tính ở các tế bào u ở ba phần tư trường hợp. Trên miễn dịch mô hoá học, các tế bào dương tính với cytokeratin, EMA (kháng nguyên màng tế bào biểu mô = Epithelial Membrane Antigen) và kháng nguyên màng cầu mõ sữa. Protein S - 100 phát hiện được 60% trường hợp. Nhuộm actin hoặc hiển vi điện tử cho thấy rõ những tế bào cơ biểu mô còn sót lại, nó có thể nằm dài trên màng đáy, vuông góc với nó hay xen lẫn với tế bào u. Khi xen lẫn với các tế bào u, nó không còn đặc điểm riêng của tế bào cơ biểu mô. Laminin và collagen tip IV có thể được phát hiện ở màng đáy nằm dưới.

- Tiến triển: một trong những vấn đề có nhiều ý kiến mâu thuẫn của bệnh vú là bản chất của ung thư biểu mô thùy tại chỗ, đặc biệt là khả năng phát triển ung thư xâm nhập sau chẩn đoán sinh thiết ung thư biểu mô thùy tại chỗ không có khả năng điều trị bổ sung. Mặc dù những nhận định thu được trên các công trình nghiên cứu khó được tổng hợp một cách chính xác, có thể rút ra một số kết luận là:

Khoảng 25 đến 30% bệnh nhân phát sinh ung thư biểu mô xâm nhập, tỷ lệ rủi ro cao hơn khoảng 10 lần so với nhóm kiểm tra.

Rủi ro tăng này xảy ra với cả hai vú mặc dầu cao hơn ở bên sinh thiết.

Ung thư biểu mô xâm nhập có thể loại thùy hay ống.

Số lượng của ung thư biểu mô thùy tại chỗ và những biến thể hình thái của nó ít hoặc không liên quan với mức độ rủi ro.

Nếu bệnh nhân được chẩn đoán sinh thiết là ung thư biểu mô thùy tại chỗ được thăm khám có định kỳ thì nguy cơ tử vong do vú ở mức tối thiểu.

Hầu hết các nhà nghiên cứu đồng ý rằng theo dõi lâu dài thận trọng là sự lựa chọn hợp lý và an toàn nhất với tổn thương này. Việc thực hiện cắt bỏ vú đơn thuần được thực hiện khi có lịch sử gia đình ung thư rõ rệt, bệnh xơ nang lan tỏa hoặc nếu việc theo dõi lâu dài không thể thực hiện được.

#### *2.4.2. Ung thư biểu mô xâm nhập*

U thuộc loại này là những u được phát hiện thấy có xâm nhập mô đệm dù thành phần tại chỗ được phát hiện hay không, người ta thường không chú ý tới tỷ lệ tương quan giữa hai thành phần. Giống như các tổn thương tại chỗ, phần lớn các u này có thể được chia làm hai loại: loại ống và loại thùy, đồng thời các thể hỗn hợp và không xác định được cũng được ghi nhận.

Việc xếp loại ung thư biểu mô vú xâm nhập đã được rút ra sau những nghiên cứu lâu dài và giới hạn về tiêu chuẩn rất rộng, như loại tế bào (như ung thư biểu mô tuyến tiết rụng đầu), loại và lượng chế tiết (như trong ung thư biểu mô nhày), đặc điểm cấu trúc (như ung thư biểu mô nhú) hoặc kiểu lan tràn (như ung thư biểu mô viêm). Vì vậy không lấy làm lạ là hay có sự lầm lẫn trong xếp loại.

##### *2.4.2.1. Ung thư biểu mô ống xâm nhập*

Có nhiều loại hình thái học của ung thư biểu mô ống xâm nhập đã được xếp loại, một số loại có đủ những đặc điểm hình thái để xếp vào những loại đặc biệt, nhất là khi kết hợp với một đặc điểm tiến triển riêng. 75% tất cả các trường hợp được xếp vào loại ung thư biểu mô ống kinh điển, thông thường hoặc không có gì đáng ghi chú.

a) Ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển (không có ghi chú đặc biệt):

Kích thước, hình thể, mật độ và giới hạn u rất thay đổi, các đặc điểm này phụ thuộc vào tỷ lệ tương đối của các tế bào u và mô đệm.

- **Đại thể:**

Trường hợp điển hình u cứng, giới hạn không rõ, cắt có cảm giác như sẹn cứng, và có diện cắt màu xám vàng nhạt. Có những bể toả ra nhu mô xung quanh tới tổ chức mỡ tạo nên hình con cua hay hình sao rõ rệt (đó cũng là nguồn gốc từ "cancer"). Đôi khi các giải này được nối với các u nằm ở xa u nguyên phát. Có thể thấy các vùng hoại tử, chảy máu và thoái hoá thành nang, đặc biệt ở các u có kích thước lớn, u có thể xâm nhập vào mô da ở trên hoặc cân nằm ở dưới và cơ ngực. Các u đặc biệt cứng do có một lượng lớn mô đệm, trước đây u đã được gọi là "ung thư biểu mô xơ chai", một từ hiện nay không được dùng nữa. Hình ảnh phổ biến cho các u này là các "vạch phấn" trên diện cắt, một hình ảnh không phải do hoại tử như trước đây người ta tin như vậy mà do tăng các sợi chun của ống.

Khi có hiện tượng này hình ảnh tổn thương giống một cách kỳ lạ với "quả lê còn xanh", thấy rõ hơn do mật độ và cảm giác khi cắt u.

Các u khác được mô tả rõ hơn, mềm hơn, tròn và có thùy. Các u này được gọi dưới các tên khác nhau như ung thư biểu mô có giới hạn, nhiều cục hay có biểu. Trước đây người ta còn gọi là ung thư biểu mô tủy, danh từ này ngày nay được dùng để chỉ một loại đặc hiệu của ung thư biểu mô vú.

- **Vi thể:**

U gồm nhiều loại, u có thể mọc thành những dải lan toả, những ổ tế bào ranh giới rõ, những dây tế bào hoặc tế bào riêng lẻ. Biết hoá tuyến hay ống nhỏ có thể hiện rõ, vừa đủ để phát hiện được hoặc hoàn toàn không có (đó là lý do vì sao danh từ ung thư biểu mô tuyến không được dùng như từ đồng nghĩa của ung thư biểu mô xâm nhập). Các tế bào u thay đổi về kích thước và hình dạng, chúng thường to hơn và đa hình hơn ung thư biểu mô thùy xâm nhập, nhân và hạt nhân to hơn, nhân chia nhiều hơn. Các vùng hoại tử gấp trong khoảng 60% trường hợp. Các ổ dị sản tế bào gai, dị sản tuyến tiết rụng dầu (tuyến mô hôi) hoặc thay đổi thành tế bào sáng có thể gấp. Lượng mô đệm thay đổi từ không có gì đến rất nhiều, hình thái của nó từ xơ dày đặc đến nhiều tế bào. Trong trường hợp mô đệm nhiều có thể khó phân biệt với tế bào u. Các đám mô chun lớn gấp trong khoảng 90% trường hợp, hiện tượng "tăng chun" có thể xâm nhập thành các ống và huyết quản (chủ yếu là tĩnh mạch) tạo nên những vạch phấn nhìn thấy trên đại thể. Vôi hoá có thể phát hiện trong 60% các trường hợp, dưới dạng các hạt thô hoặc mịn, hoặc hiếm hơn thành các thể cát (psammoma). Xâm nhập viêm đơn nhân ở mức độ khác nhau thường gấp trong các khoảng giữa u và mô đệm, xâm nhập viêm dạng u hạt hiếm gặp. Xâm nhập vào các khoảng quanh thần kinh, các mạch bạch huyết và mạch máu gấp theo thứ tự 28%, 33% và 5%.

xâm nhập mạch bạch huyết khó phân biệt với co kéo tổ chức do giả tạo (Fisher và cộng sự). Những đặc điểm giúp cho việc xác định các huyết khối mạch bạch huyết do ung thư là:

- Xảy ra ở những vùng ngoài giới hạn của ung thư biểu mô;

- Các huyết khối ung thư không phù hợp một cách chính xác với khoảng trống trong đó khối tế bào u nằm;

- Có tế bào nội mô phủ;

- Có các huyết quản ở vùng lân cận. Nếu có sự nghi ngờ nhuộm với actin I, Ulex europeaus hoặc kháng nguyên liên quan với yếu tố VIII giúp xác định. Phản ứng có thể thực hiện trên các tiêu bản nhuộm hematoxylin - eosin sau khi đã bỏ lá kính và tẩy màu tiêu bản. Chất nhầy có thể được xác định bằng nhuộm xanh lơ alcial - PAS, phản ứng có thể dương tính ở mức nhẹ, vừa hay mạnh ở khoảng gần một nửa số trường hợp. Glycogen nội bào được tìm thấy sau nhuộm PAS có kiểm tra bằng phản ứng thủy phân với diatase được tìm thấy ở trên 60% trường hợp. Các ổ tế bào ưa bạc (tế bào có chế tiết nội tiết tố) được tìm thấy ở khoảng 5% trường hợp.

- Siêu cấu trúc: các tế bào u có những đặc điểm của biệt hoá tuyến như các vi nhung mao ở phía lòng ống. Một điểm khác không phải là đặc hiệu cho riêng ung thư biểu mô tuyến vú là có các hốc sáng trong bào tương được lợp bởi các vi nhung mao. Điều nhận xét trước đây là đặc điểm siêu cấu trúc của ung thư biểu mô ống chứng minh nguồn gốc ung thư là tế bào cơ biểu mô đã bị bác bỏ. Mô đệm chằng (desmoplastic) kèm theo ung thư vú được hình thành từ những tế bào có đặc điểm siêu cấu trúc của tế bào xơ và xơ cơ.

- Về hoá mô miễn dịch, các tế bào u có phản ứng với keratin trọng lượng phân tử thấp (đặc biệt là các тип 8, 18, 9) và EMA. Một số u (đặc biệt là u có các ổ dị sản gai) cũng có phản ứng miễn dịch mô hoá học với keratin trọng lượng phân tử cao (loại biểu bì). Các tế bào ung thư biểu mô của vú còn phản ứng với một kháng nguyên đặc hiệu cho cơ quan hơn lấy từ các mảng cầu mỡ sữa. Khoảng 70% trường hợp các tế bào dương tính với lactalbumin, một dấu miễn dịch có vẻ đặc hiệu với biểu mô tuyến vú. Kháng nguyên ung thư biểu mô bào thai (CEA) dương tính trong khoảng 70% trường hợp. Một số ung thư biểu mô vú dương tính với protein S-100. Các thành phần của màng đáy laminin và collagen IV dương tính dưới dạng vạch không liên tục hoặc âm tính hoàn toàn. Một lượng lớn collagen IV được tìm thấy trong mô đệm chằng. Nhuộm actin âm tính chứng tỏ không có các tế bào cơ biểu mô xung quanh các ổ tế bào u. Một số ít các ung thư biểu mô phản ứng thành ổ với HCG hoặc với các protein rau thai khác, chromogranin hoặc lactoferrin.

#### b) Ung thư biểu mô ống nhỏ

Ung thư biểu mô ống nhỏ (tubular carcinoma) cũng được gọi là ung thư

biểu mô biệt hoá cao nhưng từ này không thích hợp vì nó cũng được dùng cho các ung thư biểu mô biệt hoá có kiểu phát triển khác. Đó là ung thư biểu mô xâm nhập biệt hoá cao, các tế bào đồng đều, xếp thành các ống nhỏ với một hàng tế bào và được vây quanh bởi mô đệm xơ dày đặc. Ung thư biểu mô ống nhỏ cần được phân biệt với ung thư biểu mô ống có cấu trúc dạng tuyến với các tế bào kém biệt hoá hơn.

Biểu hiện lâm sàng. Tuổi trung bình của bệnh nhân vào khoảng từ 44 - 49 tuổi, trẻ hơn so với ung thư biểu mô vú nói chung. Bệnh nhân có thể được phát hiện một cách ngẫu nhiên như một tổn thương nắn thấy được. Các u nồng có thể dính với da và gây nên dấu hiệu co kéo trong khoảng 15% trường hợp. U thường được phát hiện ở vùng ngoại vi của tuyến vú nhưng cũng có thể phát triển từ các ống tiết sữa chính ở vùng núm vú hay quầng vú.

- **Đại thể:** ung thư biểu mô ống nhỏ thể hiện tính chất ác tính ở giới hạn u không rõ và mật độ cứng. U nhỏ một cách điển hình với đường kính trung bình khoảng 1 cm, thường dưới 2 cm, tuy nhiên cũng có trường hợp u đạt tới 4cm đường kính. Trên diện cắt u thường có hình sao, mặt cắt thường co lại trở nên lõm xuống so với mô không ung thư xung quanh. Hình ảnh đại thể u có thể giống như bệnh u nhú xơ cứng với hình ảnh sẹo hình nan hoa ("radial scar").

- **Vi thể:** u giống các bệnh lành tính (đặc biệt là sẹo xuyên tâm và bệnh tuyến vi tuyến) vì bản chất biệt hoá cao của các tuyến, không có hoại tử hoặc nhân chia, chỉ có đa hình tế bào nhẹ. Các tuyến tương đối đồng đều chỉ được lợp bởi một hàng tế bào hình khối vuông hay hình trụ. Cơ sở để chẩn đoán là sự sắp xếp ngẫu nhiên của các tuyến trong mô đệm, không có hình ảnh cấu tạo của cơ quan, xâm nhập phổ biến vào mô mỡ xung quanh vùng tổn thương, mô đệm thuộc loại tế bào (nhưng cũng thường là loại chun), bờ tuyến không đều và thường có góc cạnh, lòng tuyến có chứa các chất xuất tiết ưa kiềm: "mū" kiểu tiết rụng đầu của phần đỉnh bào tương, hình thành các bè tế bào, không có thành phần tế bào cơ biểu mô (xác định rõ trên các tiêu bản nhuộm actin), không có màng đáy (nhìn rõ khi nhuộm PAS). U gặp trong 2/3 trường hợp hay nhiều hơn nữa ung thư biểu mô nội ống điển hình, hầu hết loại vi nhú hoặc dạng rãy.

Nghiên cứu mô học thường phát hiện không có màng đáy quanh các ống của ung thư biểu mô ống nhỏ, thường chỉ cần nhuộm PAS hay nhuộm sợi liên vông là đủ. Nhuộm laminin, sợi tạo keo typ IV và proteoglycan của màng đáy thường âm tính trong ung thư biểu mô ống nhỏ. Đặc điểm này giúp phân biệt ung thư biểu mô ống nhỏ với bệnh tăng sinh tuyến xơ cứng.

- **Siêu cấu trúc:** hiển vi điện tử thường phát hiện các ống tuyến chỉ được lợp bởi một hàng tế bào, không có các tế bào cơ biểu mô và không có màng đáy hoặc màng đáy được hình thành nhưng không hoàn thiện hoặc không liên tục.

Khi không có màng đáy, bào tương của các tế bào u có thể lồi về phía mô đệm. Các vi nhung mao thường được tìm thấy ở mặt lòng tuyến của tế bào. Các tế bào được nối với nhau bằng các thể chằng. Bào tương của tế bào có chứa các tiểu vật (mitochondria), lưới nội nguyên sinh có hạt và các tơ lực thường được sắp xếp quanh nhân. Mô đệm có sợi keo và sợi chun.

Tiến triển: Trong lô nghiên cứu của Lagios và cộng sự gồm 17 ung thư biểu mô ống nhỏ đã tìm thấy tỉ lệ cao của tổn thương trung tâm (56%), ung thư vú hai bên (40%) và tiểu sử gia đình ung thư vú (40%). Di căn tới hạch nách xảy ra trong khoảng 10% trường hợp. Tiên lượng rất tốt. Trong lô nghiên cứu của Mc Dinit và cộng sự chỉ có 4% trong số 135 bệnh nhân có tái phát hoặc di căn với thời gian theo dõi trung bình là 7,2 năm. Phương pháp điều trị được chọn lọc là phẫu thuật cắt bỏ u tại chỗ, tuy nhiên tỷ lệ tái phát trong một nghiên cứu khác là 50%.

Đôi khi hình thái ung thư biểu mô ống nhỏ gặp phôi hợp với một ung thư biểu mô ống xâm nhập đơn thuần. Chẩn đoán ung thư biểu mô ống nhỏ chỉ được xác định khi 75% diện u có hình thái ống nhỏ, nếu không u được gọi là ung thư biểu mô ống hỗn hợp hay ung thư biểu mô ống có hình thái ống nhỏ. Tiên lượng của những u hỗn hợp này xấu hơn nhiều so với ung thư biểu mô ống thông thường khi thành phần ống thông thường chiếm ưu thế. Hình như trong các lô nghiên cứu các ung thư biểu mô ống trong đó tỷ lệ di căn tới hạch bạch huyết cao có tỷ lệ ung thư hỗn hợp cao.

c) Ung thư biểu mô dạng sàng (cribriorm carcinoma)

Ung thư biểu mô dạng sàng xâm nhập là một thể hiếm của ung thư liên quan mật thiết với ung thư biểu mô ống nhỏ và cùng có một tiên lượng tốt. Như trên chỉ rõ u có dạng rãy tương tự như hình thái ung thư tại chỗ phổ biến hơn. Thể này thường kết hợp với hình thái ống nhỏ, tỷ lệ tương quan giữa hai thành phần quyết định tên gọi của ung thư.

d) Ung thư biểu mô nhầy

Ung thư biểu mô nhầy còn gọi là ung thư biểu mô dạng nhầy, dạng keo hay gelatin thường xảy ra ở phụ nữ sau mãn kinh.

Đại thể: u có tiếng kêu "lép bếp" khi nắn, được tạo thành bởi một khối giống kem được bọc bởi một vách mỏng.

Vi thể: mô tả kinh điển và thường được trích dẫn là những đám nhỏ bơi trong một "biển chất nhầy". Các đám tế bào này có thể đặc hoặc dạng túi. Chất nhầy hoàn toàn ở ngoài tế bào và có thể là loại acid hay trung tính. Đôi khi ung thư biểu mô nhầy chứa toàn chất nhầy và việc phát hiện tế bào u ở nhiều mẫu là rất cần thiết. Thành phần ung thư biểu mô tại chỗ thường không có

Đáng chú ý là 1/4 các ung thư biểu mô nhầy có các đặc điểm chứng tỏ tế

bảo biệt hoá nội tiết như các hạt ưa bạc trên hiển vi quang học và có các hạt chế tiết đặc điện tử trên hình siêu cấu trúc. Phát hiện này đặt ra khả năng về mối liên quan giữa ung thư biểu mô nhầy và các u carcinoid của vú.

Việc giới hạn sử dụng từ ung thư biểu mô vú có các đặc điểm chế nhầy thuần túy trên hình ảnh mô học (ung thư biểu mô nhầy đơn thuần) rất quan trọng trong việc tiên lượng bệnh. Vì vậy cần loại trừ khỏi nhóm này các u hỗn hợp trong đó thành phần u chế nhầy kết hợp với các ung thư biểu mô đơn thuần (ung thư biểu mô dạng nhầy) và các ung thư biểu mô tế bào nhẵn. Người ta cũng đã chứng minh rằng chế tiết chất nhầy có thể phát hiện được trên 60% ung thư biểu mô vú.

Ung thư biểu mô nhầy đơn thuần có tỷ lệ di căn tới hạch rất thấp (2 - 4%). Tỷ lệ di căn cao hơn trong một số công trình nghiên cứu có lẽ do việc hợp nhất các u nhầy hỗn hợp vào nhóm ung thư biểu mô nhầy. Vì vậy có thể ung thư biểu mô nhầy đơn thuần có tiên lượng ngắn hạn rất tốt đặc biệt khi có u đường kính nhỏ hơn 3 cm. Tuy nhiên tử vong do ung thư vú có thể xảy ra sau 12 năm hoặc lâu hơn sau điều trị, do đó cần theo dõi lâu dài. Hình như cũng có sự khác nhau giữa hai loại ung thư biểu mô nhầy có và không có hình ảnh biệt hoá nội tiết.

#### e) Ung thư biểu mô tủy

Ung thư biểu mô tủy là ung thư có giới hạn rõ gồm những tế bào kém biệt hoá với mô đệm ít và xâm nhập nhiều lympho bào.

- Biểu hiện lâm sàng: ung thư biểu mô tủy chiếm từ 5% đến 7% của ung thư vú. Ung thư biểu mô tủy thường xuất hiện ở bệnh nhân dưới 50 tuổi và có xu hướng tăng ở bệnh nhân tương đối trẻ, ít nhất có khoảng 10% bệnh nhân được chẩn đoán ở tuổi dưới 35 tuổi. Bệnh đặc biệt phổ biến ở phụ nữ Nhật Bản.

- Đại thể: u có giới hạn rõ và kích thước lớn, có thể nhầm về lâm sàng và đại thể với u xơ tuyến nhưng không có các bẹ tuyến, hoặc chỉ vây quanh các bẹ tuyến, mặt cắt đặc, thuần nhất, màu xám, đôi khi có các ổ hoại tử nhỏ.

- Vi thể: hình thức phát triển thường lan toả, biệt hoá tối thiểu hoặc không biệt hoá thành các cấu trúc tuyến hay nội ống và không chế chất nhầy. Tế bào u thường lớn và đa hình thái với các nhân lớn, hạt nhân to và nhiều nhân chia, một số nhân chia không điển hình. Màng tế bào không rõ làm các u có dạng hợp bào hoặc đôi khi gọi hình ảnh của u tế bào mầm của loại ung thư biểu mô bào thai. Một đặc điểm nổi bật nữa là các tế bào u nằm ở vùng rìa của các đám tế bào u có bào tương ưa acid hơn, đặc hơn làm cho có vẻ giống hợp bào nuôi. Các dị sản tế bào thoái, tế bào u khổng lồ đa dạng, hoại tử lan rộng và không có calci hoá là các đặc điểm phổ biến.

Một thành phần vi thể hằng định là một xâm nhập lympho - tương bào ở chu vi các đám tế bào u và được coi là biểu hiện phản ứng của mô vật chủ đối với khối u. Nhiều lympho bào thuộc tế bào T ngoại vi và không khác về

phenotyp miễn dịch với loại lympho thường gặp trong ung thư biểu mô ống đơn thuần. Nhiều tương bào là loại sản xuất IgA, một số tế bào u cũng nhuộm với IgA và với thành phần chế tiết.

- Siêu cấu trúc: các tế bào ung thư biểu mô tuy không có đặc điểm riêng biệt.

- Hoá mô miễn dịch: ung thư biểu mô tuy có dấu hiệu của ung thư biểu mô ống xâm nhập thông thường nhưng thường dương tính mạnh hơn với protein S-100.

- Tiến triển: di căn đến hạch nách thường phổ biến, nhưng thường ít về số lượng và giới hạn ở các nhóm hạch nách thấp. Tiêu lượng với ung thư biểu mô tuy thường tốt hơn so với ung thư ống xâm nhập thông thường, một sự thực luôn được nêu trong các báo cáo trước đây về loại khối u này. Trong lô theo dõi của Rudolfi và cộng sự, tỷ lệ sống thêm 10 năm là 84% so với 63% của ung thư biểu mô ống đơn thuần. Tiêu lượng đặc biệt tốt với các u nhỏ hơn 3cm và còn tốt hơn so với ung thư biểu mô ống ngay cả khi có di căn hạch.

Danh từ ung thư biểu mô tuy không điển hình và ung thư biểu mô ống có đặc điểm tuy (ung thư ống loại tuy) được sử dụng cho các u di chệch khỏi các định nghĩa trên, nhưng độ lệch của các tiêu chuẩn để nhận biết còn chưa rõ ràng. Danh từ ung thư biểu mô tuy thường được dùng nhầm cho ung thư biểu mô vú giàu tế bào tiến triển xâm lấn mạnh và do đó chỉ nên sử dụng danh từ này khi có tất cả các đặc điểm bệnh học cho chẩn đoán ung thư biểu mô tuy. Chỉ khi nào u đáp ứng những tiêu chuẩn chẩn đoán chặt chẽ mới có được sự khác biệt về tiêu lượng có ý nghĩa.

#### g) Ung thư biểu mô nhú

Phần lớn ung thư biểu mô nhú là những tổn thương đơn thuần hoàn toàn tại chỗ hoặc chủ yếu tại chỗ. Thành phần xâm nhập của ung thư biểu mô nhú có thể có cấu trúc nhú hoặc có đặc điểm của ung thư biểu mô ống đơn thuần, tiêu lượng về cơ bản tốt hơn loại đầu. Loại ung thư này gặp nhiều ở người da trắng và ở phụ nữ sau tuổi mãn kinh, nói chung nó thuộc loại rất hiếm gặp. Mặc dù sự nhận biết một ung thư biểu mô ống đơn thuần không gặp khó khăn, bằng chứng về sự xâm nhập của các khối u còn giữ được cấu trúc biệt hoá cao có thể không rõ. Chẳng hạn một số trường hợp ung thư biểu mô nhú nội nang có thể biểu hiện như một ung thư biểu mô nhú có biểu hiện chèn ép.

#### h) Ung thư tuyến tiết rụng đầu

Ung thư tuyến tiết rụng đầu là một thể rất hiếm của ung thư vú (dưới 1% các trường hợp) bao gồm hoàn toàn hoặc phần lớn là loại tuyến mồ hôi. Các tế bào u lớn có bào tương rộng, đôi khi có hạt, ưa toan, nhuộm PAS dương tính mạnh. Nhân hình túi và hạt nhân to. Thường gặp hiện tượng biệt hoá thành tuyến.

Siêu cấu trúc: các tế bào ung thư biểu mô tuyến rụng đầu chứa nhiều tiểu vật (một số có mào bất thường và một số lượng thay đổi các túi có màng bọc

(400 - 600nm) có các lõi ưa osmic, đặc, thuần nhất. Hoá mô miễn dịch phát hiện u có phản ứng với GCDFP-15.

Mặc dù những biến đổi tuyến rụng đầu ở vú thường là bằng chứng lành tính (ngay cả khi tế bào có hạt nhân to), chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến rụng đầu chỉ có thể thực hiện được khi đặc điểm cấu trúc thể hiện rõ là một u ác tính. Cũng cần cẩn thận trong khi chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến rụng đầu nếu chuyển dạng tuyến rụng đầu lan rộng. Biết hoá tuyến rụng đầu từng ổ (phát hiện bằng GCDFP - 15) có thể được phát hiện ở khoảng gần 10% các ung thư biểu mô thông thường. Cuối cùng có thể ghi nhận rằng ung thư tuyến rụng đầu thường là một loại của ung thư biểu mô ống, sự biệt hoá tuyến rụng đầu cũng được mô tả ở ung thư biểu mô thùy tại chỗ và xâm nhập.

#### i) Ung thư biểu mô ché tiết của thanh niên

Thể hiếm của ung thư biểu mô tuyến vú này chủ yếu ở trẻ em nhưng cũng gặp ở người trưởng thành.

- Đại thể: u thường có giới hạn rõ và thường nhỏ.

- Vi thể: hình ảnh vi thể rất đặc biệt. Vùng rìa có biểu hiện chèn ép xung quanh và hiện tượng kính hoá thường gặp ở vùng trung tâm. U có cấu tạo ống, túi và thành nhú, được lợp bởi các tế bào với bào tương có hốc (đôi khi có dạng tuyến thượng thận) tạo thành những lòng tuyến có chứa đầy chất ché tiết ưa toan, PAS dương tính. Các hạt nhân có thể nổi rõ. Nhân chia ít gặp.

- Siêu cấu trúc: các tế bào u chứa nhiều hốc ché tiết nội bào tương có màng bọc.

- Tiên lượng: rất tốt, trong 7 trường hợp MC Divitt và Stewart nghiên cứu, không có trường hợp di căn nào và tỷ lệ sống thêm 5 năm là 100% mặc dù có ba bệnh nhân chỉ được điều trị bằng cách cắt bỏ u tại chỗ. Trong lô nghiên cứu của Tavassoli và Norris, 4 trong số 29 bệnh nhân có di căn hạch và 1 bệnh nhân chết vì u di căn.

#### k) U carcinoid

U carcinoid là một danh từ được dùng cho mọi loại ung thư biểu mô ống có đặc điểm biệt hoá của tuyến nội tiết. Nhìn chung những đặc điểm lâm sàng không khác với ung thư vú thông thường. Đặc biệt không bệnh nhân nào có hội chứng carcinoid ngay cả khi có bệnh lan rộng. Có thể gặp u nhiều trung tâm hoặc hai bên. Không có đặc điểm đại thể đặc hiệu.

Vi thể: các tế bào u nhỏ xếp thành những ổ đặc phân cách bởi vách xơ. Có thể gặp dạng dải hoặc dạng hoa hồng. Sự có mặt của thành phần nội ống và chất nhầy được phát hiện ở một số trường hợp. Chẩn đoán phân biệt bao gồm ung thư biểu mô thùy và di căn vú của một u carcinoid khu trú ở một nơi khác.

Tế bào u của carcinoid của vú ưa bạc và có chứa các hạt ché tiết đặc trên hình siêu cấu trúc.

Bản chất của khối u này được tranh luận ngay từ những mô tả đầu tiên. Cũng có ý kiến gợi ý rằng tính ưa bạc và các hạt chế tiết lõi đặc không phải là một dấu hiệu của sự biệt hoá thần kinh nội tiết mà là dấu hiệu của sự chế tiết albumin của tế bào u, một nhận xét có lẽ là không đúng. Sự dương tính về miễn dịch mô hoá học đã thu được với chromogranin và enolase đặc hiệu thần kinh và trong một số trường hợp với peptid nội tiết tố đặc hiệu đã xác minh rằng các u này có những dấu hiệu biệt hoá nội tiết.

Vì vậy có cơ sở để khẳng định nó là u carcinoid. Hình như đó là một hiện tượng tương tự như hiện tượng được mô tả trên thực tế đối với tất cả các u khác có nghĩa đó là một ung thư xuất phát từ những tế bào biểu mô nguyên thủy có khả năng biệt hoá từng ổ hay lan rộng thành những tế bào dòng nội tiết. Tuy nhiên các loại ung thư biểu mô này giống ung thư biểu mô ống thông thường về nhiều mặt: đôi khi có các thành phần tại chỗ, thường dương tính với các thụ thể estrogen, hình thái di căn và hậu quả tương tự. Vì vậy một số tác giả thường ưa dùng từ ung thư biểu mô ống xâm nhập có biệt hoá nội tiết. Người ta cũng không có lý do phản đối từ ung thư biểu mô ưa bạc. U này chiếm khoảng 5% toàn bộ các ung thư biểu mô tuyến vú.

1) Ung thư biểu mô dạng biểu bì là một u vú rất hiếm của phụ nữ lớn tuổi. Các u nguồn gốc từ da và các u trong đó thành phần dạng biểu bì là một phần của u dạng lá cần được loại khỏi nhóm này. Cũng cần tránh nhầm lẫn các vùng hợp bào của ung thư biểu mô tuyỷ hoặc biến đổi tuyến tiết rụng đầu gập trong các u khác với ung thư biểu mô dạng biểu bì.

Hình ảnh đại thể của ung thư biểu mô dạng biểu bì không khác nhiều lắm với các ung thư biểu mô vú thông thường mặc dù đôi khi có thể thấy các nang trung tâm lớn chứa đầy chất sừng. Về vi thể, phần lớn các trường hợp giống những trường hợp cá biệt của dị sản vảy trong ung thư biểu mô ống, do đó có thể coi ung thư biểu mô dạng biểu bì là một thể đặc biệt của ung thư biểu mô dị sản. Quan điểm này được củng cố thêm do có cái gọi là ung thư biểu mô tế bào thoi trong đó các thành phần biểu bì biệt hóa cao hòa trộn với thành phần dạng sacôm tế bào thoi chiếm ưu thế. Hình thái u này giống với các u có tên tương tự u của đường hô hấp, tiêu hoá trên. Thường không có di căn hạch nách.

Hai biến thể khác là ung thư biểu mô dạng biểu bì tiêu gai (acantholytic epidermoid carcinoma) trong đó sự mất dính của tế bào u tạo nên hình thái giả huyết quản hay giả tuyến và ung thư biểu mô tuyến - vảy (adenoquamous carcinoma). Một số thể của u này được gọi là ung thư biểu mô nhạy biểu bì, danh từ được sử dụng cho các u có đặc điểm tế bào - cấu trúc giống như u của tuyến nước bọt.

Rất khó xác định tiên lượng của ung thư biểu mô dạng biểu bì và ung thư tế bào thoi của vú do sự khác nhau trong tiêu chuẩn chẩn đoán của các loạt

nghiên cứu và tính chất hiếm của hai loại u này. Nhìn chung diễn biến của nó không khác nhiều với ung thư biểu mô ống xâm nhập thông thường. Điều này có thể không đúng với loại tiêu gai hình như có tính xâm lấn mạnh và với loại ung thư biểu mô tuyến - độ ác tính thấp, có tiên lượng tốt hơn.

m) Ung thư biểu mô viêm

Từ ung thư biểu mô viêm được sử dụng với ý nghĩa lâm sàng cho một loại ung thư vú có đỏ và nóng toàn bộ vú. Nghiên cứu bệnh học của một số trường hợp này phát hiện tổn thương là một ung thư biểu mô không biệt hoá có lan tràn của ung thư biểu mô trong các mạch bạch huyết của trung bì. Điều đó dẫn đến sự tin tưởng rằng biểu hiện lâm sàng của viêm tương ứng về mặt bệnh lý với xâm nhập mạch bạch huyết của trung bì. Giả thuyết này không hoàn toàn đúng. Bệnh nhân có thể biểu hiện ung thư biểu mô viêm trên lâm sàng mà không có xâm nhập mạch bạch huyết trung bì hoặc ngược lại có xâm nhập mạch bạch huyết trung bì mà không có biểu hiện lâm sàng của ung thư biểu mô viêm (ung thư biểu mô viêm "thể ẩn"). Trên quan điểm tiên lượng, xâm nhập mạch huyết trung bì quan sát thấy trên vi thể là một dấu hiệu tiên lượng xấu dù có biểu hiện lâm sàng của một ung thư biểu mô viêm hay không. Việc nhận biết trên lâm sàng của một nhà lâm sàng có kinh nghiệm cũng đáng tin cậy nhưng cần phải tiến hành sinh thiết để xác định xâm nhập u vào mạch bạch huyết trung bì trước khi xác định là u không phẫu thuật được. Một số tác giả đề nghị loại bỏ hoàn toàn từ ung thư biểu mô viêm. Sự lựa chọn phương pháp điều trị cho loại ung thư này còn nhiều tranh cãi.

s) Bệnh Paget

Bệnh Paget là danh từ dùng chỉ một tổn thương đóng vảy của núm vú gây nên do ung thư biểu mô tuyến lần đầu tiên được Ser James Paget mô tả 1874. Bệnh đi kèm trong một số ung thư biểu mô vú nằm dưới loại ung thư biểu mô ống tại chỗ hoặc không có xâm nhập mô đệm. Về điểm này, sự hiện diện của bệnh Paget chỉ là thứ phát làm tăng tính "bi thảm" của bệnh. Xử lý và tiên lượng của loại u này phụ thuộc nhiều vào tính chất nội ống với tính chất xâm nhập của ung thư biểu mô nằm dưới và vào sự có hay không của xâm nhập hạch bạch huyết, hạch nách hơn là sự hiện diện hoặc hình thái của thành phần nội ống ở núm vú.

- Lâm sàng: các tổn thương chảy nước giống ezema tập trung ở núm vú. Muộn hơn u có thể gây tổn thương ở vùng quầng vú và vùng thượng bì xung quanh nhưng ít khi lan rộng hơn vài cm. Có thể nắn thấy được một khối u ở dưới vùng núm vú bị bệnh, khối u nằm dưới có thể hoàn toàn là xâm nhập. Mặt khác nếu không có khối u nắn thấy được thường cũng phải tìm kiếm một ung thư biểu mô nội ống thuần túy.

- Vi thể: những tế bào sáng lớn với nhân không điển hình được quan sát

thấy ở trong thượng bì, thường tập trung theo dọc lớp đáy nhưng cũng lan toả vào lớp gai. Các tế bào có thể đứng riêng lẻ hay hợp thành đám và đôi khi chúng tạo thành những cấu trúc ống. Đôi khi có thể có các hạt sắc tố melanin nội bào, có thể chẩn đoán nhầm là u hắc tố ác tính. Thể ung thư biểu mô này thường là loại ống và bao gồm các tế bào giống các tế bào ống trong núm vú. Nếu các mảnh cắt được lấy đầy đủ, liên quan giữa biểu mô nội ống và bệnh Paget sẽ được chứng minh trong nhiều trường hợp. Nhuộm mucin có thể dương tính hoặc không, khác với sự có mặt gần như thường xuyên của nó trong bệnh Paget ngoài núm vú.

- Siêu cấu trúc: các tế bào u có các vi nhung mao và các đặc điểm khác chứng minh sự biệt hóa của tế bào tuyến.

- Miễn dịch mô hoá học: U có phản ứng với EMA (kháng nguyên màng tế bào) và kháng nguyên màng liên quan với các cầu mõ của sữa, kháng nguyên ung thư phổi CEA, keratin trọng lượng phân tử thấp, và trong nửa số trường hợp với GCDFP - 15. Nói chung u dương tính với protein S-100 và involucrin.

Chẩn đoán phân biệt chính là với bệnh Bowen và u hắc tố ác tính. Cả hai bệnh này có thể gây tổn thương vú: thực ra những ví dụ nêu trên đã có, chỉ có thể nói rằng trên kinh nghiệm thực tế khi chẩn đoán phân biệt này đặt ra cho một tổn thương ở núm vú, chẩn đoán xác định bao giờ cũng hướng về bệnh Paget.

Những cuộc tranh cãi sôi nổi trong quá khứ về nguồn gốc tuyến, tế bào sừng hay hắc tố của bệnh Paget đã lắng đi. Không còn nghi ngờ gì rằng các tế bào Paget biệt hóa tuyến. Tuy nhiên một vấn đề còn chưa được giải quyết là liệu các tế bào Paget của núm vú di chuyển đến đây từ những cấu trúc sâu hơn hay chúng là sự chuyển dạng ác tính tại chỗ của phần nội biểu bì của ống dẫn sữa hoặc những tế bào biểu mô đa tiềm năng có khả năng hóa tuyến nằm ở phía đáy. Sự hiện diện của những trường hợp hiếm bệnh Paget không có ung thư biểu mô ống nằm dưới hoặc ung thư biểu mô ống tại chỗ rất giới hạn của những ống dẫn sữa gần nhất chứng minh khả năng vừa nêu trên. Một vấn đề cần được chú ý là sự có mặt của những tế bào sáng ở núm vú mà không có bằng chứng lâm sàng của bệnh Paget và không có bằng chứng vi thể của ung thư biểu mô. Những tế bào này không những có phản ứng hoá mô miễn dịch giống các tế bào của bệnh Paget mà còn có những thay đổi không điển hình của nhân gọi ý khả năng của một thay đổi loạn sản hay "tiền Paget" (pre - Paget's change). Trên quan điểm thực hành, những tổn thương này cần được phân biệt với bệnh Paget vì không có những thay đổi trên lâm sàng giống eczema và không có những đặc điểm tế bào rõ ràng của bệnh ác tính.

#### 2.4.2.2. Ung thư biểu mô thuỷ xâm nhập

##### a) Loại điển hình

Ở thể điển hình nhất, ung thư biểu mô thuỷ xâm nhập có đặc điểm là có

những tế bào u nhỏ, tương đối đồng đều, xếp thành hàng, hoặc xếp theo kiểu đồng tâm dạng Paget xung quanh các thuỷ của ung thư biểu mô thuỷ tại chỗ. Nhiều u vú trước đây được gọi là ung thư biểu mô tế bào nhỏ thuộc loại này. Sự hình thành tuyến không phải là đặc điểm của ung thư biểu mô thùy xâm nhập. Mô dệm thường nhiều loại xơ đặc và có chứa các ống tạng sợi chun quanh ống và quanh tĩnh mạch ở mọi trường hợp.

Hiện nay người ta đã thừa nhận rằng chẩn đoán ung thư biểu mô thùy xâm nhập có thể được xác nhận khi có những đặc điểm tế bào - cấu trúc này ngay cả khi không có thành phần tại chỗ.

Đặc điểm mô hoá học, siêu cấu trúc và hoá mô miễn dịch của ung thư biểu mô thùy xâm nhập giống như ung thư biểu mô tại chỗ.

Chẩn đoán phân biệt chính của ung thư biểu mô thùy xâm nhập là ung thư biểu mô ống xâm nhập. Kích thước tế bào nhỏ, tính chất đồng đều của tế bào u và sự mất tính chất dinh của tế bào là đặc điểm phân biệt quan trọng nhất. Tuy nhiên cũng cần chú ý rằng trong nhiều trường hợp, việc phân biệt rất khó với sự chủ quan rất lớn tạo nên một thực tế là tỷ lệ ung thư biểu mô thùy xâm nhập được xếp từ 0.7% đến 20% trong các lô đã được công bố. Các nhóm khác có thể nhầm với ung thư biểu mô thùy xâm nhập là các u carcinoid và u lympho ác tính. Khả năng thử hai thường xảy ra khi ung thư biểu mô thùy xâm nhập di căn tới hạch nách và các vị trí khác, đặc biệt là hố mắt; nhiều trường hợp chẩn đoán nhầm là u lympho tế bào lớn hoặc bệnh mô bào ác tính vì hình thái phát triển lan toả của nó và hình ảnh giống mô bào của tế bào u. Tất nhiên cái gọi là ung thư biểu mô dạng mô bào có thể coi là một biến thể của ung thư biểu mô thùy xâm nhập kinh điển. Các phản ứng hoá mô miễn dịch với keratin, EMA, CEA, LCA (kháng nguyên chung của bạch cầu) và nhuộm mucicarmin giúp giải quyết khó khăn trong chẩn đoán khi xem xét các tiêu bản nhuộm thông thường.

Ung thư biểu mô dạng mô bào cũng cần phải được phân biệt với ung thư biểu mô giàu lipid, loại sau này có liên quan với sự tích luỹ mỡ bào tương của tế bào u, một phát hiện có ý nghĩa mơ hồ.

#### b) Ung thư biểu mô tế bào nhẵn

Ung thư biểu mô tế bào nhẵn là loại ung thư vú trong đó phần lớn các tế bào có tích luỹ mucin nội bào tạo nên hình ảnh nhẵn điển hình. Cần phải phân biệt loại u này với ung thư biểu mô nhạy vì rằng tiên lượng rất khác nhau, đôi khi hai loại cùng tồn tại.

Nhiều trường hợp ung thư tế bào nhẵn có đặc điểm tế bào và cấu trúc (như kích thước tế bào nhỏ, tính chất đồng đều và sự phân tách của tế bào) tương tự như đặc điểm của ung thư biểu mô thùy xâm nhập kinh điển và đôi khi cùng tồn tại với nó. Hơn nữa cũng không hiếm những trường hợp ung thư

biểu mô thùy xâm nhập có các đám tế bào nhẵn tụ tập lại. Vì lý do đó, nhiều trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhẵn được coi như những biến thể của ung thư biểu mô thùy xâm nhập. Tuy nhiên một số có lẽ liên quan chặt chẽ hơn với ung thư ống hoặc tại chỗ hoặc xâm nhập.

c) Các loại khác

Một số tác giả giới hạn chẩn đoán ung thư biểu mô thùy xâm nhập với các khối u có đặc điểm mô tả cho các thể kinh điển và một số ung thư biểu mô tế bào nhẵn. Một số tác giả khác có quan điểm rộng rãi hơn cũng gộp vào loại này cả những khối u theo truyền thống được xếp vào loại ung thư biểu mô ống xâm nhập. Các trường hợp có các tế bào liên kết một cách chặt chẽ, thể đặc, thể bè, thể nang rộng và các chuỗi tế bào thoi được thừa nhận là ung thư biểu mô thùy xâm nhập với điều kiện là hình ảnh tế bào tương đối nhỏ và đồng nhất vẫn được duy trì. Có lẽ thể đặc biệt của các loại này là các loại nang, trong đó tế bào u được xếp thành từng nhóm có giới hạn rõ, được phân tách bởi mô xơ. Một loại khác được gọi là ung thư biểu mô ống nhỏ - thùy trong đó những vùng ung thư biểu mô thùy xâm nhập diễn hình hoà lẫn với các ống nhỏ có lòng nhỏ hoặc không (ống kín hoặc hoàn toàn kín).

Sự giống nhau về cấu trúc tế bào và siêu cấu trúc giữa các thể này của ung thư biểu mô thùy xâm nhập là không chối cãi được. Vì vậy vấn đề quan niệm về ung thư biểu mô thùy xâm nhập mở rộng hơn, nhóm bệnh trở nên ít đặc hiệu và ý nghĩa lâm sàng cũng kém đi.

d) Ung thư biểu mô thùy và ống hỗn hợp

Ung thư biểu mô hai pha bao gồm một phần là thành phần của ung thư biểu mô thùy xâm nhập và một phần là thành phần của ung thư biểu mô ống xâm nhập có gặp nhưng rất hiếm. Các khối u này tất nhiên là phải được phân biệt với những trường hợp trong đó hai khối u biệt lập có hình thái vi thể khác nhau cùng gặp trên một vú.

e) Ung thư biểu mô không xác định (không xếp loại được)

Loại này bao gồm tất cả các trường hợp ung thư biểu mô xâm nhập trong đó đặc điểm của ung thư biểu mô thùy hay ống không xác định được để xếp vào loại nào. Khoảng 3 - 4% ung thư vú thuộc vào loại này.

# U HẮC TỐ

## 1. U HẮC TỐ LÀNH (nơ vi)

Nơ vi là loại u phổi biến nhất ở người. Có thể nói phần lớn chúng thường có ít nhất là một loại nơ vi. Nói đúng hơn danh từ nơ vi được dùng để chỉ một tổn thương của da. Tuy nhiên nơ vi tế bào hắc tố mới có thể coi là một tân sản bẩm sinh hay mắc phải của tế bào hắc tố.

Lâm sàng:

Nơ vi tế bào hắc tố là những vùng có màu nâu nhạt đến màu nâu, nhiễm sắc tố đồng đều, kích thước nhỏ (thường nhỏ hơn 6mm), đặc, nổi lên trên mặt da, có bờ tròn đều, giới hạn rõ. Có nhiều loại mô học và lâm sàng của nơ vi tế bào hắc tố.

Hình thái học:

Nơ vi tế bào hắc tố được hình thành từ những tế bào hắc tố được chuyển dạng từ những tế bào riêng lẻ hình sao thường phân tán giữa các tế bào sừng ở lớp đáy thượng bì. Nhân của các tế bào hắc tố đồng đều, hình tròn, có hạt nhân không rõ và thường có ít hoặc không có nhân chia. Những tổn thương này được coi là giai đoạn sớm của sự phát triển nơ vi tế bào hắc tố và được gọi là nơ vi chan bì - biểu bì. Phần lớn nơ vi lớn phát triển vào dưới trung bì thành những ổ hoặc những giải tế bào (nơ vi hỗn hợp) và những tổn thương cũ hơn những ổ thương bì có thể bị mất hoàn toàn thành để tạo thành nơ vi trung bì. Về lâm sàng nơ vi hỗn hợp và nơ vi trung bì thường nổi cao hơn nơ vi chân bì - biểu bì.

Sự phát triển tiến dần của các tế bào tiến dần từ vùng nội thương bì-trung bì vào lớp trung bì nằm dưới thường kèm theo một "quá trình" thuần thục. Khi kém thuần hơn, những tế bào của nơ vi nông hơn thường lớn hơn và có xu hướng sản sinh ra sắc tố melamin và phát triển thành ổ. Các tế bào nơ vi ở sâu hơn và thuần thục hơn thường nhỏ hơn, sản xuất ít hoặc không sinh sắc tố và phát triển thành dải. Những tế bào nơ vi thuần thục nhất có thể được tìm thấy ở những chỗ lan tràn sâu nhất của tổn thương, các tế bào thường có hình thoi và phát triển thành bó giống mô thần kinh. Sự biến hình này liên quan với thay đổi men (mất dần hoạt tính tyronase và có hoạt tính cholinesterase thu được ở những tế bào nơ vi giống thần kinh, không sắc tố hơn. Hậu quả của sự thuần thục của từng tế bào nơ vi này có ý nghĩa chẩn đoán để phân biệt một số nốt ruồi lành tính với u hắc tố thường ít hoặc không thuần thục.

## 2. NƠ VI LOẠN SẢN

- Sự kết hợp giữa nơ vi tế bào hắc tố và của u hắc tố đã được biết từ lâu nhưng mãi đến năm 1978, tổn thương tiền ung thư của u hắc tố ác tính mới được mô tả một cách chi tiết.

- Về lâm sàng, nơ vi loạn sản thường lớn hơn hầu hết các nơ vi mắc phải (thường bề ngang lớn hơn 5mm). Tổn thương có thể là những nốt tàn nhang phẳng đến những mảng hơi gồ cao, nhiễm sắc tố không đồng đều, ranh giới không rõ. Nơ vi loạn sản có thể xuất hiện ở cả những phần da của cơ thể tiếp xúc với ánh mặt trời cũng như không tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Nơ vi loạn sản có thể gặp ở nhiều thành viên trong một gia đình và có xu hướng phát triển thành u hắc tố ác tính (hội chứng u hắc tố di truyền). Trong những trường hợp này phân tích di truyền đã chứng minh yếu tố di truyền là do một gen trội có thể là một gen gây bệnh nằm trên tay ngắn của chromosom 1 gần vị trí Rh. Những nơ vi loạn sản cũng có thể xảy ra như những tổn thương riêng lẻ không liên quan với hội chứng u hắc tố di truyền, trong trường hợp này nguy cơ chuyển dạng ác tính thấp hơn. Sự chuyển tiếp từ những tổn thương này thành những u hắc tố sớm đã được chứng minh trên lâm sàng và mô học trong một thời gian ngắn nhiều tuần. Tuy nhiên phần lớn các nơ vi loạn sản là những tổn thương ổn định về lâm sàng.

### - Hình thái học

Về mô học nơ vi loạn sản bao gồm nơ vi hỗn hợp có bằng chứng cả về cấu trúc và tế bào của sự phát triển bất thường. Các ổ tế bào nơ vi nằm trong thương bì có thể lan rộng và có thể hợp nhất bất thường hoặc dính với các ổ tế bào ở phụ cận. Những tế bào của nơ vi đơn độc bắt đầu thay thế lớp tế bào dày bình thường theo dọc vùng nỗi thương bì và trung bì tạo nên hiện tượng quá sản. Sự bất thường về tế bào học bao gồm các nhân có bờ nhân không đều, thường có góc cạnh và tăng nhiễm sắc. Các tổn thương kết hợp cũng xảy ra ở trung bì nồng. Những tổn thương này bao gồm xâm nhập lympho bào rải rác, mất sắc tố từ những tế bào nơ vi có lẽ đã bị phá hủy, các sắc tố bị thực bào bởi các đại thực bào của trung bì và một viền xơ mỏng bao quanh các ổ tế bào. Tất cả những hình ảnh này giúp cho sự nhận biết về mô học một nơ vi loạn sản.

Nhiều bằng chứng ủng hộ quan niệm là một số nơ vi loạn sản là tiền thân của u hắc tố ác tính... Trong một công trình nghiên cứu người ta đã chứng minh được rằng ở một số lượng lớn các gia đình có nguy cơ phát triển u hắc tố ác tính, trên 5% các thành viên trong các gia đình mắc u hắc tố trong thời gian theo dõi 8 năm và các u hắc tố chỉ xảy ra ở những người có u hắc tố loạn sản. Nơ vi loạn sản có biểu hiện một số kháng nguyên bề mặt bất thường, bất thường về công thức nhiễm sắc thể và cũng dễ bị ảnh hưởng bởi tác động gây đột biến in vitro bởi tia cực tím.

### 3. U HẮC TỐ ÁC TÍNH

U hắc tố ác tính là loại u tương đối phổ biến ở người và cách đây không lâu còn được coi là loại u rất ác tính và chắc chắn gây chết người. Mặc dù phần lớn các u hắc tố ác tính phát sinh trên da, u cũng có thể xuất phát từ các vị trí khác như niêm mạc miệng và hậu môn sinh dục, thực quản, màng não và nhất là ở mắt. Ngày nay nhờ việc tuyên truyền thường xuyên về các dấu hiệu sớm nhất của u hắc tố ác tính, phần lớn u được chữa khỏi bằng phẫu thuật. Tuy nhiên tỷ lệ các tổn thương này ngày càng tăng nên vẫn cần theo dõi các tổn thương này một cách chặt chẽ.

Cũng như các u ác tính khác của da, ánh nắng mặt trời giữ vị trí quan trọng trong việc phát sinh các u hắc tố ác tính của da. Tuy nhiên ánh nắng mặt trời không phải là yếu tố duy nhất gây bệnh, sự có mặt của các nơ vi có từ trước (nhất là nơ vi loạn sản), các yếu tố di truyền hoặc kể cả tiếp xúc với một yếu tố sinh ung thư có thể có vai trò nhất định trong sự phát sinh và phát triển u hắc tố ác tính.

- Về lâm sàng, các u hắc tố ác tính thường không có triệu chứng mặc dù ngay có thể là một biểu hiện sớm. Dấu hiệu quan trọng nhất là sự thay đổi màu sắc của một tổn thương sắc tố. Khác với một nơ vi lành tính không loạn sản, các u hắc tố ác tính có sự thay đổi lớn về sự nhiễm sắc tố thể hiện là những vết màu đen, nâu, đỏ, xanh đen và xám. Đôi khi tổn thương lại là mất hoặc giảm sắc tố. Bờ của các u hắc tố thường không nhẵn, tròn, đồng nhất như các nơ vi tế bào hắc tố, mà thường không đều là do những vết khía. Nói tóm lại những dấu hiệu lâm sàng thể hiện nguy cơ phát sinh u hắc tố ác tính là: một nơ vi có săn to lên, ngứa hoặc đau ở một nốt ruồi có săn, phát sinh những tổn thương nhiễm sắc tố mới ở người trưởng thành, bờ của một tổn thương nhiễm sắc tố không đều và thay đổi màu sắc trên một tổn thương nhiễm sắc tố. Vấn đề cơ bản để hiểu tính chất phức tạp về mô học của u hắc tố ác tính là quan niệm về sự phát triển theo chiều đứng. Để đơn giản hóa, có thể hiểu rằng phát triển theo hình rẽ quạt là phát triển của u hắc tố theo chiều ngang giữa các lớp thượng bì và trung bì và thường kéo dài.

- Hình thái học: những tế bào u hắc tố thường lớn hơn rõ rệt so với tế bào của nơ vi bình thường. Nhân tế bào u thường lớn, bờ nhân không đều, chất nhiễm sắc tạo thành những hạt lớn ở dưới màng nhân, hạt nhân thường to bắt màu đỏ. Những tế bào tạo thành những ổ không rõ hoặc đứng phân tán trong thượng bì và ở trung bì các tế bào u phát triển bành trướng mạnh tạo thành những đám hình tròn. Bản chất và sự lan tràn của giai đoạn phát triển đứng quyết định tính chất sinh học của u hắc tố và vì vậy cần quan sát và mô tả kỹ các chi tiết của giai đoạn phát triển thẳng đứng và phát triển theo hình rẽ quạt.

# BỆNH CỦA HỆ THẦN KINH

## VIÊM NÃO DO VIRUS

### 1. ĐỊNH NGHĨA

Viêm não do virus là những quá trình phản ứng của mô não đối với tác động trực tiếp của virus hoặc gián tiếp do dị ứng.

### 2. VẤN ĐỀ VIÊM NÃO Ở VIỆT NAM VÀ TRÊN THẾ GIỚI

Bệnh viêm não trên thế giới được chú ý đến từ năm 1912, sau nỗi kinh hoàng vụ dịch yế "bệnh gây ngủ", nhưng cho mãi đến năm 1916 và 1917 bệnh mới được Gruchet và Von Economo mô tả kỹ mĩ, xác định những tổn thương chính khu trú ở chất xám của não, nặng nhất ở não giữa. Cho đến năm 1928, theo tài liệu của Rivers, người ta mới biết vài loại viêm não như bệnh Von Economo, viêm não sau vaccin, bệnh viêm não Nhật bản B, viêm não tuỷ dại...

Trong vòng vài chục năm nay, với sự phát triển của virus học, bệnh học phân tử, miễn dịch học, người ta đã phát hiện được viêm não ở khắp nơi trên thế giới và có khoảng 50 loại virus gây bệnh ở người, trên số 200 loại virus nói chung.

Virus xâm nhập vào hệ thần kinh, gây nên những phản ứng hết sức phức tạp ở các đơn vị thần kinh, tế bào thần kinh đệm, mô liên kết - huyết quản, hệ lympho - liên vũng, vì vậy nên các biểu hiện lâm sàng đa dạng, không cho phép chẩn đoán các loại virus, thậm chí còn nhầm lẫn phản ứng não - màng não hậu quả của một bệnh ở phủ tạng khác ngoài thần kinh, với một viêm não thực thụ.

Về mặt hình thái học, do những mổ tử thi các trường hợp viêm não, nghiên cứu những viêm não thực nghiệm, người ta có thể phân định được một phần nào một số loại viêm não do virus, tuy theo sự khu trú vào các vùng khác nhau của tổn thương, mức độ trầm trọng của thoái hoá tế bào thần kinh, phản ứng viêm. Tất nhiên việc chẩn đoán này phải dựa vào tính chất dịch tủy học, virus học mới đưa đến kết quả chính xác.

Hiện nay người ta tập trung vào nghiên cứu các kiểu phản ứng của cơ thể, đặc biệt sức đề kháng của hệ thần kinh, chủ yếu là của "hàng rào huyết - não", miễn dịch tế bào, đặc biệt vấn đề bệnh học của màng tế bào. Ngoài ra, còn một số bệnh viêm não bán cấp và mạn tính gây nên những tổn thương tiến triển rất chậm, có thể hàng tháng, hàng năm như bệnh Kuru của thổ dân ở Tân Ghinê, bệnh "run", bệnh Visna của cừu, trong đó vai trò của loại virus gọi là loại "virus chậm" (slow-virus) tương đối rõ ràng cũng được đặc biệt chú ý.

Ở Việt Nam, sau vụ dịch bại liệt (1959), rồi tiếp đến 1960, về mùa hè thường có nhiều trẻ em chết do những phản ứng não - màng não cấp tính. Trong những năm qua ở Bệnh viện Bạch Mai, trên khoảng 500 trường hợp có biểu hiện của bệnh não cấp tính được mổ tử thi, ước chừng 10 - 15% là viêm não nguyên phát Nhật Bản B (có xác định về virus viêm não Nhật Bản B); các trường hợp khác chỉ là phản ứng ở não do nhiễm khuẩn ở nhiều phủ tạng khác nhau. Hiện nay chưa phát hiện được loại viêm não nào khác ngoài loại Nhật Bản B, song ở nước ta, gần miễn nhiệt đới, có thể còn nhiều virus thần kinh mà ta chưa phát hiện hết. Sự phối hợp của nhiều chuyên ngành (sinh học, virus học, dịch tễ học, hình thái học, ký sinh trùng học, v.v..) sẽ có thể mang lại nhiều kết quả trong việc tìm ra loại virus, các côn trùng, súc vật trung gian, tìm ra vaccine để phòng ngừa bệnh.

Trước khi đi vào phân loại viêm não, chúng ta cần nắm một cách khái quát các tổn thương cơ bản của viêm não để có thể ứng dụng vào các thể viêm não khác nhau.

### 3. CÁC TỔN THƯƠNG CƠ BẢN CỦA VIÊM NÃO

Các tổn thương cơ bản của viêm não là những tổn thương có thể xảy ra ở hầu hết mọi loại viêm não, nhưng mức độ trầm trọng rất khác nhau, và vị trí cũng khác nhau. Đặc tính trên giúp ta hướng định loại virus gây bệnh. Chúng ta có thể chia viêm não làm ba giai đoạn:

- Giai đoạn rối loạn huyết quản - huyết
- Giai đoạn phản ứng mô
- Giai đoạn sửa chữa hoặc huỷ hoại

#### 3.1. Giai đoạn rối loạn huyết quản - huyết

Trong hệ thần kinh trung ương, các mao quản hợp thành một mạng lưới mỏng mảnh và hết sức dồi dào, dễ bị tác động của các kích thích ngoại cảnh. Các tế bào nội mô bị sưng. Vách mao quản thoái hoá trong, đôi khi gặp những huyết khối làm lấp lòng mạch, nhưng hiện tượng này ít gặp, xung huyết thường nặng.

Trong khoảng Virchow-Robin, nhiều dịch phù tích tụ làm cho khoảng này sáng và rộng ra, trong đó có thể thấy một số hồng cầu thoát quản. Đó là hiện tượng chảy máu do thoát quản. Như trong viêm nói chung, chúng ta có thể gặp hình ảnh vách tụ bạch cầu, rồi bạch cầu đa nhân xuyên mạch, nhưng đối với viêm não do virus, hiện tượng này xảy ra rất nhanh, các bạch cầu đa nhân mau chóng bị thay thế bởi các lympho bào, tương bào, .v.v..

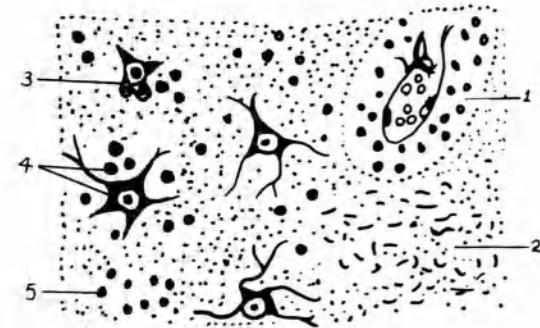
Hiện tượng huyết quản - huyết có thể rất trầm trọng, gây nên phù mạn trong mô của não, chèn ép các tế bào thần kinh và các rễ thần kinh, gây nên những rối loạn gọi là rối loạn huyết động đủ để gây tử vong nhanh chóng nếu xảy ra ở khu vực hành tuy.

### 3.2. Giai đoạn phản ứng mô

#### 3.2.1. Phản ứng thần kinh đệm - trung diệp

##### a) Vỏ ngoại quản

Vỏ ngoại quản là hiện tượng các tế bào viêm tụ tập xung quanh áo ngoài của các tinh mạch, thường là tinh mạch trung bình hoặc nhỏ. Các tế bào viêm bao gồm các lympho bào, mô bào, bạch cầu đơn nhân, tương bào, đôi khi có ít bạch cầu đa nhân.



Hình 52. Viêm não do virus

1. Vỏ ngoại quản; 2. Hoại tử thưa; 3. Thực quản; 4. Vệ tinh; 5. TB thần kinh đệm

Ngoài ra, còn có thể thấy tế bào thần kinh đệm nhỏ bị kích động trở thành những tế bào tròn, nguyên sinh chất sáng, nhân bị đẩy về một bên thành hình bán nguyệt. Vỏ ngoại quản có thể chỉ có một hay vài hàng tế bào viêm, nhưng có những trường hợp tế bào viêm dày đặc, lan toả cả ra xung quanh huyết quản thành những ổ lớn. Vỏ ngoại quản là hình ảnh đặc hiệu cho một viêm não có thể tìm thấy ở tất cả các vùng của não, nơi nhiều, nơi ít khác nhau, nhưng cần chú ý là trong nhiều trường hợp, chỉ có một số vùng của não là có vỏ ngoại quản, vì vậy việc cắt nhiều vùng khác nhau của não rất cần thiết cho việc chẩn đoán một viêm não.

##### b) Thâm nhập tế bào viêm trong mô kẽ

- Đối với một số tế bào từ máu đến, như lympho bào, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu đa nhân, .v.v... thì danh từ thâm nhập là đúng, nhưng thực ra trong viêm não có tăng sinh tế bào tại chỗ của mô thần kinh đệm, chủ yếu là thần kinh đệm nhỏ, thì danh từ tăng sinh thần kinh đệm thích hợp hơn.

- **Tăng sinh tế bào đệm nhỏ:** trong mô não, chỗ nào cũng có tế bào đệm nhỏ. Đó là loại tế bào thuộc về hệ lympho - liên vông, coi như là loại mô bào cố định, dễ dàng biến thành đại thực bào. Nguyên sinh chất của tế bào rất ít, hình bầu dục, có rất nhiều đuôi gai, nhân có nhiều chất màu nâu đen thâm. Khi có một tác nhân kích thích (vi khuẩn, virus, sản phẩm của tế bào thoái hoá hoặc hoại tử) tế bào đệm nhỏ mau chóng sinh sản và được huy động đến để làm nhiệm vụ thực bào. Chúng mất đuôi gai, trở thành hình tròn hay bầu dục, nguyên sinh chất sáng, chứa nhiều chất bị thực bào, và nhân thâm màu nâu lèch về một bên. Chúng có thể xuất hiện quanh huyết quản, hoặc rải rác trong mô kẽ của thần kinh, họp thành những ổ hình tròn, hoặc thành những dải lớn, hoặc thành những đám dày đặc. Các tế bào đệm nhỏ, đôi khi có chứa sắc tố melanin được giải phóng từ các đơn vị thần kinh bị hoại tử, hoặc khi chứa nhiều chất myelin thì nguyên sinh chất sáng, trong có nhiều hốc. Các tế bào đệm nhỏ có thể xuất hiện một cách đơn thuần (nếu muộn), còn trong các trường hợp cấp có thể xen kẽ cùng với bạch cầu đa nhân hoặc các tế bào viêm khác.

- **Tăng sinh tế bào sao:** tế bào sao có hai loại: tế bào sao sợi và tế bào sao nguyên sinh chất.

Tế bào sao sợi là loại có ít nguyên sinh chất, nhiều đuôi và nhánh, nhiều chân bám vào huyết quản. Tế bào sao nguyên sinh chất là loại có nguyên sinh chất rộng, nhiều đuôi không đều và ít chân bám vào huyết quản. Tế bào sao ít tham gia vào phản ứng viêm nói chung. Thường trong trường hợp viêm mạn tính, khi có mất chất nhiều, tế bào sao tăng sinh để bù đắp, gây nên những mô seо rất cứng.

### 3.2.2. Phản ứng của đơn vị thần kinh

Đơn vị thần kinh nằm trong chất xám của não. Các tế bào có thể hình sao, hình tháp, hình lê, có một cực hay nhiều cực, nhưng chúng có đặc điểm là nhân tròn, to, chất màu sáng, hạt nhân rất rõ, trong nguyên sinh chất có những vằn gọi là vằn Nissl hay là vằn hổ, màu tím; ngoài ra còn có nhiều những tơ thần kinh phân bố ở trong nguyên sinh chất, và tập trung vào một đuôi lớn để hình thành một trục thần kinh, khi ra khỏi nguyên sinh chất thì được bao bọc bởi một vỏ myelin.

Trong hoàn cảnh bệnh lý, đơn vị thần kinh trước tiên có nhiều thay đổi của vằn Nissl. Vằn Nissl biến mất ở xung quanh nhân (đó là tiêu màu trung tâm), hoặc biến đi ở bờ của nguyên sinh chất (tiêu màu chu vi) hoặc biến đi hoàn toàn (tiêu màu toàn bộ). Nặng hơn, tế bào bị sưng đục, hốc hoá, tích tụ các lipid, sắc tố và nhiễm calci. Nhân tế bào thoái hoá, di chuyển ra chu vi của tế bào, đồng lại, tan rã và tiêu đi.

Nhuộm bạc có thể phát hiện được sự dứt rời, rồi tan rã của các sợi thần kinh, đưa đến sự tiêu sợi. Tế bào thần kinh co rầm, đặc lại, teo dét hoặc thoái

hoá hạt, lỏng rồi bị hoại tử hoàn toàn. Đơn vị thần kinh, khi chết, giải phóng ra những chất giáng hoá bị biến tính kích thích sự sinh sản của tế bào đệm nhỏ hoặc tế bào đệm ít đuôi gây nên hiện tượng vệ tinh. Các tế bào đệm tăng sinh trở thành những đại thực bào, tiêu hoá các đơn vị thần kinh bị chết: đó là hiện tượng thực thần kinh.

Thực thần kinh có thể có sự tham gia của những tế bào viêm của máu như bạch cầu đa nhân, bạch cầu đơn nhân v.v.. hợp thành những hình ảnh gọi là hoa hồng tế bào đệm.

### 3.2.3. Hậu quả của phản ứng viêm

Sự thiếu oxy hoặc không có ôxy, sự co bóp các mao mạch kéo dài hoặc sự thâm nhập của các tế bào viêm quanh huyết quản hoặc trong nhu mô não, tổn thương trực tiếp các thành mạch mao quản, gây nên huyết khối, sẽ đưa đến những kiểu hoại tử khác nhau.

#### a) Hoại tử xốp

Nhu mô não bị lõi rỗ, hoại tử không đều, trong đó có nhiều loại tế bào viêm khác nhau, nhiều bạch cầu đa nhân, tơ huyết, đơn vị thần kinh thoái hoá, xung quanh có thể có những vành tế bào thần kinh đệm, chủ yếu là tế bào đệm nhỏ. Hoại tử xốp thường xảy ra quanh huyết quản lớn hoặc nhỏ.

#### b) Hoại tử thưa

Hoại tử thưa gặp chủ yếu trong chất xám, làm thành những ổ rõ rệt, hình tròn hay bầu dục, có xu hướng sát nhập vào nhau. Mô như bị lỏng, tiêu tan đi, sinh ra những hốc sáng. Vị trí thường ở quanh các tiểu động mạch tiền mao quản, nhưng có thể ở xa mọi huyết quản. Phản ứng tế bào viêm không có, hoặc rất ít, lơ thơ một vài tế bào thần kinh đệm kích động hoặc bạch cầu đa nhân. Mô não thoái hoá, tan rã mau chóng. Các đơn vị thần kinh ở gần các ổ hoại tử thưa như bị chết mau chóng, nhuộm toan tính, không có vệ tinh, không có thực thần kinh.

Hoại tử thưa mới chỉ thấy trên người trong các loại viêm não do muỗi là chủ yếu, chưa thể gây trên súc vật thực nghiệm được. Theo một số tác giả (Wake, Suwa, Shiraki, Bednar, v.v..) hoại tử thưa là hậu quả của những co bóp mao quản kéo dài vì họ đã thấy không có sự trùng hợp giữa các viêm quanh huyết quản, các hột thần kinh đệm và các ổ hoại tử thưa. Nhưng nếu chỉ nhìn vào vùng tổn thương thôi thì không đủ, mà phải xem xét các vùng kế cận và cả những vùng xa hơn nữa, và có thể chính những vùng này vì tác động của các chất trung gian hoá học, thay đổi pH, thâm nhập tế bào viêm đã tác động từ xa, gây nên thiếu hoặc không có oxy ở những vùng tùy thuộc, đưa đến hoại tử thưa, một loại nhũn não cấp tính.

### c) Nhũn não

Trong những trường hợp viêm não kéo dài, có thể gặp những ổ nhũn não lớn, trong đó mô não bị hủy hoại, tiêu lỏng đi. Trong vùng cũng như xung quanh vùng có rất nhiều đại thực bào rất sáng trong nguyên sinh chất chứa nhiều hemosiderin, lipid. Nếu có chảy máu lớn, kèm theo nhiều tơ huyết có thể thấy rất nhiều bạch cầu đa nhân. Lâu ngày có sự lắng đọng của calci thành những hạt vôi, bắt màu hematoxylin tím thâm. Các ổ viêm não có thể khỏi, xơ hóa hoặc có tăng sinh rất mạnh tế bào sao để lại những ổ sẹo làm huỷ hoại chức năng từng vùng của não.

## 4. PHÂN LOẠI VIÊM NÃO

Phân loại viêm não rất phức tạp. Cách đơn giản nhất là phân loại theo vị trí và theo nguyên nhân.

### 4.1 Theo vị trí

Viêm màng não - não

Viêm não

Viêm tủy sống

Viêm não - tủy sống

Viêm chất xám não

Viêm chất trắng não, hay viêm não quanh tĩnh mạch

Viêm não toàn diện (chất trắng, chất xám, màng não đều bị tổn thương).

### 4.2. Theo nguyên nhân

Viêm não do vi khuẩn (giang mai, lao.v.v.)

Viêm não do virus

Viêm não thứ phát sau nhiễm khuẩn, chủ yếu là sau sốt nổi mẩn do virus (đậu, sởi, sốt phát ban (rubeon), vaccin...)

Viêm não do Rickettsia

Viêm não do độc tố

Trong tài liệu này, chúng tôi chỉ trình bày một số loại viêm não do virus hay gặp và một vài loại viêm não thứ phát.

## 5. VIÊM NÃO NGUYÊN PHÁT DO VIRUS

Viêm não nguyên phát do virus bao gồm nhiều loại:

Bệnh bại liệt (Heine Meine, 1840,1909) hay là viêm tủy xám trước cấp tính.

### Bệnh dại (1881)

Viêm não truyền do tiết túc, danh từ do Hammon và Reeves đề nghị năm 1945, bao gồm nhiều loại, ngày càng phong phú:

\* Viêm não do muỗi:

- Viêm não ngựa miền Đông (1933)
- Viêm não ngựa miền Tây (1930)
- Viêm não Saint Louis (1933)
- Viêm não Nhật Bản B (1921, 1936)
- Viêm não thung lũng Murray
- Viêm não ngựa Venezuela

\* Viêm não do bọ chét (nhóm B):

- Viêm não xuân hạ Nga
- Viêm não trung tâm Châu Âu
- Bệnh cùu run (louping III)
- Viêm não Viễn Đông Nga (1937)
- Bệnh viêm não ngủ Von Economo
- Nhiều loại viêm não khác do các virus ít ái tính thần kinh: Herpes giản đơn, Cocsakie, Dengue

Viêm não nguyên phát do virus, theo Mollaret, có những đặc điểm sau đây:

Về lâm sàng: không phải là biến chứng của một bệnh riêng biệt, mà là một bệnh có cá tính riêng

Về dịch tỦ học: bệnh thuộc vào vòng bệnh ở người hoặc của súc vật, hoặc của người và súc vật.

Về mô học: có tổn thương các đơn vị thần kinh rõ rệt, chứng tỏ virus có ái tính thần kinh và kèm theo đó có tất cả mức độ khác nhau của một viêm não xám đơn thuần hay hỗn hợp (viêm não xám - trắng)

Về nguồn gốc: bệnh gây nên do virus, thuộc loại virus thần kinh

### 5.1. Bệnh bại liệt

Còn gọi là viêm tủy xám trước, cấp tính, bệnh liệt trẻ em, bệnh Heine Medin. Bệnh bại liệt là một bệnh do virus, có những triệu chứng về hô hấp và đường ruột, nhưng chủ yếu có những biến chứng thần kinh do tổn thương các đơn vị thần kinh vận động của tuỷ sống, gây liệt nhèo các cơ

Bệnh bại liệt được mô tả lần đầu tiên do Heine năm 1840, nhưng cho đến năm 1891 Medin mới nêu lên tính chất dịch tỦ của bệnh (44 trường hợp).

Virus gây bệnh có đường kính 8 đến 12 $\mu$ m gồm 3 loại: I, II và III gọi là Brunhilde, lansing và Leon. Các khi bị chủng virus bại liệt có thời gian ủ bệnh là 9 ngày, sau đó bị liệt mềm các chi dưới, một đôi khi chi trên, chết do liệt hô hấp. Virus được phân lập ở các trung tâm thần kinh, hạch mạc treo ruột, niêm mạc ruột.

Ở người, virus thường được tìm thấy ở họng, phân, và đó là nguồn lây bệnh hết sức quan trọng.

Về dịch tỦ học, bệnh bại liệt căn bản xảy ra ở trẻ em dưới 10 tuổi, tuy nhiên một số người lớn tuổi cũng có thể mắc bệnh. Bệnh thường phát sinh cao nhất vào khoảng tháng 8 đến tháng 10 và nguyên nhân tán trợ có thể do cắt hạch nhân, tiêm chủng, mệt mỏi; cho nên vào các vụ dịch bại liệt người ta hạn chế các chấn thương. Ở Việt Nam, 1959 đã có vụ dịch bại liệt rất lớn gây bệnh cho hàng nghìn trẻ em và biến chứng liệt chi tương đối nhiều. Tử vong chiếm khoảng 5%. Nhờ cách ly tốt, tiêm chủng vaccin Sabin kịp thời, nên cho đến nay không có dịch, và hàn hữu mới xảy ra một trường hợp tản phát.

\* Giải phẫu bệnh:

- Đại thể: tổn thương tương đối rõ ràng ở tuỷ sống. Cắt ngang tuỷ, soi kính lúp có thể thấy chảy máu ở vùng sừng trước, nhiều nhất ở tuỷ thắt lưng và tuỷ cổ. Hành tuỷ và cầu não có tổn thương tới 1/3 các trường hợp.

Đặc biệt, hầu hết các trường hợp bại liệt đều có xẹp phổi. Các đường khí phế quản xung huyết nặng và chế nhiều chất nhầy.

Ở ruột, các mảng Peyer đều sưng to, nhưng không loét. Các hạch mạc treo ruột cũng to, mặt cắt hơi đòn và nhão.

- Vị thể:

Vùng sừng trước của tuỷ, và đôi khi cả sừng sau, tổn thương nặng. Các đơn vị thần kinh thoái hoá, hoại tử, có nhiều hình ảnh thực thần kinh. Các huyết quản của chất xám trong tuỷ có vỏ ngoại quản lympho - thần kinh đậm dày. Nếu tổn thương mới, có nhiều bạch cầu đa nhân. Tế bào nội mô của các mao mạch sưng to, vách quản để thoát hồng cầu ra ngoài gây nên chảy máu từng ổ nhỏ. Trong bệnh bại liệt, các tế bào đậm nhở chiếm ưu thế, thường hợp thành ổ nhỏ, ít khi thành đám lớn, sự tăng sinh tế bào đậm nhở yếu ở quanh các đơn vị thần kinh hoại tử.

Theo thứ tự tổn thương từ nhiều đến ít, ta thấy vùng tuỷ bị xâm phạm nhiều nhất ở thắt lưng, tuỷ cổ, rồi đến tuỷ lưng, hành tuỷ và cầu não, ít gặp ở vị trí cao hơn. Đối chiếu với lâm sàng, ta cũng thường thấy liệt chi dưới và liệt chi trên và nếu tổn thương ở cao, thuộc hành tuỷ, thì liệt hô hấp đưa đến tử vong nhanh chóng.

Do sự xuất tiết rất nhiều chất nhầy trong hệ khí phế quản nên, dù có mở khí quản, cũng phải hút hết các đờm dài, thậm chí phải làm hô hấp nhân tạo mới có thể cứu sống được người bệnh.

## 5.2. Bệnh dại

Bệnh dại là một bệnh nhiễm khuẩn cấp tính của hệ thần kinh trung ương gây nên do một virus và súc vật mang nguồn bệnh chủ yếu là chó, có khi là cáo, chó sói, mèo, v.v... Virus gây bệnh có đường kính từ 100 đến 150 $\mu\text{m}$ , gấp trong nước bọt của các súc vật bị bệnh dại và truyền bệnh bằng những vết cắn. Trong những điều kiện thuận lợi, virus qua vết thương, theo các dây thần kinh lan tới não, và sinh sản ở đó với thời gian ủ bệnh khoảng 10 ngày cho tới nhiều tháng (3 đến 6 tháng), gây nên một viêm não cấp tính trầm trọng hầu hết đưa đến tử vong.

Từ lâu, người ta đã biết bệnh dại và đã được mô tả ở súc vật do Democrite (500 năm trước Công nguyên) và Aristote (322 năm trước C.n), Celsus (100 sau Công nguyên). Galen (sau Công nguyên) đã chủ trương cắt bỏ vết thương sớm để ngăn ngừa bệnh. Ở Châu Âu, bệnh dại đã được phát hiện từ thế kỷ thứ 12 và đã có lúc gây nên những vụ dịch lớn, sau đó đến tận thế kỷ 19 mới xuất hiện ở châu Mỹ.

Quan niệm bệnh dại gây nên do một sinh vật nhỏ hơn vi khuẩn gọi là virus (chất độc: virus theo tiếng Latin), do Pasteur, Roux và cộng sự đề xướng (1881). Pasteur cũng là người đầu tiên làm yếu virus và tiêm truyền nhiều lần vào não thỏ và các súc vật khác mà không gây bệnh, Pasteur đã thành công trong việc tiêm chủng phòng bệnh dại (1885). Ngày nay tinh khiết hóa các virus trong mô não cũng như nuôi cấy virus dại trên tế bào, đã đưa vào sản xuất những loại vaccine ít gây tai biến.

### \* Giải phẫu bệnh:

- **Đại thể:** không có những biến đổi lớn đặc hiệu của các phủ tạng trong bệnh dại

Não xung huyết rất nặng và do phù nề các cuộn não to và bẹt. Mặt cắt có những đốm chảy máu, rõ rệt nhất ở hành tủy, tủy sống, thùy Ammon, khôi thị. Khi vết cắn vào một chi nào thì mặt cắt của tủy sống tương ứng với chi đó màu hồng xám, rõ rệt nhất ở sừng trước. Phổi thường bị xẹp và niêm mạc khí phế quản xung huyết. Tuyến ức có thể to và phù. Ruột thường bị liệt, nên phình giãn và niêm mạc của hệ tiêu hoá xung huyết.

- **Vi thể:** màng não phù và có vỏ ngoại quản mỏng, gồm các tế bào một nhân.

Vỏ đại não và tiểu não xung huyết nặng, các đơn vị thần kinh thoái hoá. Ở vùng trung não, khôi thị, các tế bào thần kinh teo nhỏ, nhân đông nhất là ở cạnh những huyết quản bị xung huyết chảy máu. Tổn thương thần kinh nặng nhất ở thùy Ammon, thùy hải mã, thùy thái dương, đồi thị, thể đen (cuống đại não) và các nhân của thần kinh sọ-não. Các huyết quản ở các vùng này có vỏ

ngoại quản nhẹ gồm lympho bào, tế bào đệm nhỏ, ít bạch cầu đa nhân. Sừng sau của tủy sống tương ứng với nơi cắn ở chỉ bị xung huyết nặng, thực thắn kinh, và xâm nhập tế bào viêm, đặc biệt các bô Goll và Burdach có trực thắn kinh bị thoái hoá nặng và mất myelin lan rộng. Trục thắn kinh có thể bị đứt đoạn, tiêu di, và các lá myelin có nhiều hốc. Hành tủy trong nhiều trường hợp bị tổn thương nặng. Bệnh càng kéo dài thì hiện tượng xâm nhập tế bào viêm một nhân càng mạnh; nếu bệnh nhân chết sớm, thì sự xâm nhập viêm nhẹ hơn.

Các thể vùi trong tế bào thắn kinh gọi là thể Négri. Đó là hình ảnh rất đặc hiệu cho bệnh dại. Các thể vùi này thấy nhiều nhất ở sừng Ammon và thuỷ hải mã, nhưng cũng có thể thấy ở các tế bào tháp của vỏ não, tế bào Purkinje của tiểu não, và trong các đơn vị thắn kinh lớn, ở các nhân thắn kinh nền và các nhân của các dây thắn kinh sọ não. Ngoài ra một số tế bào thắn kinh khác (tuỷ sống, hạch thắn kinh tuỷ lưng, hạch giao cảm) cũng có thể có thể Négri. Thể Négri nằm trong nguyên sinh chất của các đơn vị thắn kinh lớn, hình tròn, hoặc bầu dục, bờ rõ rệt, ưa eozin, có đường kính khoảng 2 đến 10 micromet. Có thể có nhiều thể Négri trong một tế bào, thường nằm ở khoảng giữa nhân và đuôi thắn kinh, có khi chứa một số hạt ưa kiềm từ 0,2 đến 0,5 micromet, xung quanh có một quầng sáng. Một số thể Négri có thể mang virus, nhưng có thể chúng chỉ là những chất sinh ra từ nguyên sinh chất của tế bào thoái hoá. Các thể Négri không có acid ribonucleic, do đó phản ứng Feulgen âm tính, nhưng chứa nhiều lipid, và có thể một phần sinh ra từ tơ thắn kinh, theo Goodpasture.

Các đơn vị thắn kinh của các hạch giao cảm cũng thoái hoá giống như ở não tuy; mô kẽ của hạch có xâm nhập tế bào viêm một nhân. Các tơ thắn kinh của các dây thắn kinh ngoại vi bị thoái hoá, dính vào nhau, và trực thắn kinh bị đứt đoạn myelin hốc hoá, và cũng có xâm nhập viêm ở các đường bạch huyết quanh thắn kinh.

Nếu các tuyến nước bọt chứa virus thì có thể thấy thoái hoá của các tế bào tuyến chẽ nhầy, đồng thời có xâm nhập viêm trong mô kẽ. Các ống tiết phình giãn và chứa những mảnh tế bào long rụng. Nói chung, phủ tạng nào có virus đều thấy có thoái hoá tế bào cơ sở và xâm nhập viêm, như tuyến lệ, tuỷ thượng thận, tuyến tuy, niêm mạc hệ tiêu hoá.

### 5.3. Viêm não do tiết túc

Trong các loại viêm não do tiết túc, chúng tôi chỉ nói đến loại viêm não Nhật Bản B, là loại hay gặp ở miền Bắc Việt Nam.

Viêm não Nhật Bản B còn gọi là viêm não mùa thu Nga, viêm não Nhật Bản, viêm não mùa hè, có lẽ giống bệnh X - Australia.

Viêm não Nhật Bản B là một trong những loại viêm não mùa hè phát triển thành dịch ở các vùng Đông Nam Châu Á, chủ yếu ở Nhật Bản. Vì trước

kia ở Nhật Bản đã có viêm não ngủ Von Economo, nên Nhật Bản đặt tên cho loại viêm não của họ là loại B để phân biệt với viêm não Von Economo là loại A.

Ở Nhật Bản, người ta đã phát hiện viêm não Nhật Bản B từ năm 1871 nhưng đặc biệt năm 1924 có một vụ dịch lớn làm cho 6.000 người bị bệnh trong đó tới 60% tử vong. Và từ đây cứ đến mùa hè lại có dịch xảy ra, vài năm lại có vụ dịch lớn hàng nghìn người mắc bệnh, như năm 1935, 1945, 1948. Hầu hết bệnh nhân là những người lớn tuổi, nhưng hiện nay bệnh có xu hướng xảy ra nhiều hơn ở trẻ em.

Hayashi (1934) truyền được cho khỉ bệnh viêm não bằng cách tiêm não người bệnh tử vong vào não của khỉ. Năm 1936, Kashara, Kawamura, Mitamura, Takenouchi tìm thấy kháng thể đặc hiệu ở bệnh nhân dương bệnh và kết luận viêm não Nhật Bản B gây nên do một virus và đồng thời cũng tìm thấy giống muỗi trung gian truyền bệnh. Virus Nhật Bản B có đường kính từ 15 đến  $22\mu\text{m}$  (Yaoi 1939, Sabin và Duffy). Sau thế giới đại chiến lần thứ 2, người ta đã tìm được loại vaccine lấy từ chủng của Nakayama.

Ở Việt Nam từ năm 1953, Puyuelo và Prevot đã phân lập được virus viêm não Nhật Bản B từ một bệnh nhân lính Âu Phi trong quân đội viễn chinh Pháp, nhưng bệnh đó hầu như bị bỏ quên. Sau vụ dịch bại liệt năm 1959, người ta bắt đầu chú ý đến bệnh não nói chung. Vào giữa mùa hè (tháng 6, 7, 8) có nhiều trường hợp trẻ em dưới 10 tuổi sốt cao, có triệu chứng thần kinh não-tủy và tử vong nhanh được mổ tử thi và phát hiện được các tổn thương giải phẫu bệnh rõ rệt của viêm não, có lẽ thuộc loại viêm não Nhật Bản B. Sau đó các phản ứng huyết thanh của bệnh nhân đã đưa đến kết luận là miền Bắc nước ta có viêm não do virus Nhật Bản B. Năm 1964, từ một số bệnh phẩm mổ tử thi ở Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội, đã phân lập được chủng virus viêm não Nhật Bản B. Loại vật trung gian mang bệnh được xác định là chim liếu điếu, chào mào, và loại muỗi truyền bệnh là loại Culex tritaeniorhynchus. Ở miền Bắc Việt Nam cho đến những năm gần đây chưa có vụ dịch nào đáng kể về viêm não Nhật Bản B, mà chỉ khoảng 10 - 20% số tử vong có triệu chứng viêm não có dấu hiệu giải phẫu bệnh của viêm não thực sự.

### Giải phẫu bệnh

#### a) Đại thể:

##### - Hệ não tủy:

Không tổn thương nào đặc hiệu cho viêm não Nhật Bản B ở hệ thần kinh não tủy. Não sung huyết, phù rất nặng, mặt cắt đỏ rực, có nhiều đốm chảy máu, cả trong chất xám lẫn chất trắng. Trong một số trường hợp có thể thấy những ổ hoại tử nhỏ lõi rõ ở khói cầu-thị não. Chính hai vùng này là nơi gặp nhiều tổn thương viêm não điển hình. Nhưng muốn chẩn đoán thật chính xác,

cần phải lấy tất cả các vùng của não và tuỷ sống, vì viêm não Nhật Bản B là loại viêm não tuỷ - màng não chất xám khuếch tán.

- Phổi và hệ hô hấp:

Đường hô hấp xung huyết nặng, khí quản và phế quản đầy chất nhầy. Trên màng phổi có thể gặp những đốm chảy máu, ít thấy trường hợp xẹp phổi.

Các phủ tạng khác xung huyết nặng, đặc biệt ở ruột cuối, các mảng Peyer sưng, nhưng không loét.

b) Vi thể

Khối thi bị tổn thương nặng nhất, trong đó có đủ mọi tổn thương, từ vỏ viêm ngoại quản có vài ba hàng tế bào cho đến hàng chục hàng tế bào toả rộng ra một vùng lớn. Thành phần của vỏ ngoại quản gồm tế bào đệm nhỏ, lympho bào, thường xen lẫn với bạch cầu đa nhân. Tổn thương càng sớm thì bạch cầu đa nhân càng nhiều. Phù và chảy máu trong khoảng Virchow - Robin. Tế bào thần kinh đệm phản ứng có thể khuếch tán hoặc hợp thành đám, thành ổ. Đơn vị thần kinh thoái hoá, hoại tử, thường kèm theo hiện tượng vệ tinh, thực thần kinh. Tế bào viêm trong viêm não Nhật Bản B gồm chủ yếu là các tế bào đệm nhỏ biến thành những tế bào tròn to, nhân hình bán nguyệt nằm lệch về một bên và nguyên sinh chất sáng có hốc. Bạch cầu đa nhân thường xen lẩn với loại tế bào đệm. Hoại tử gặp nhiều nhất là hoại tử thưa; ở một số trường hợp bệnh kéo dài, có thể thấy những ổ nhũn não vây quanh có nhiều đại thực bào nguyên sinh chất chứa lipid.

- Thể vân:

Hay gặp tổn thương loại chảy máu quanh huyết quản và vỏ ngoại quản nhẹ. Xâm nhập viêm nhẹ, ít thực thần kinh, ít hoại tử thưa.

- Vỏ não:

Bao giờ cũng có phản ứng ở các vùng của vỏ não, nhất là các thùy thái dương, thùy trán. Tế bào đệm nhỏ và bạch cầu một nhân, thường hợp thành những ổ nhỏ quanh những tế bào thần kinh đã hoại tử hoặc thoái hoá. Hoại tử thưa ít, trừ ở sừng Ammon, thùy thái dương.

Vỏ ngoại quản nhiều nhưng mỏng.

- Cuống đại não:

Thể đen có nhiều tế bào thần kinh bị thực bào hợp thành đám nhỏ. Đôi khi có hoại tử thưa.

- Cầu não có tổn thương như trên.

- Các vùng hành tuỷ (nhân trám dưới), tiểu não (tế bào Purkinje), tuỷ sống (sừng trước) ít nhiều đều có tổn thương nhưng nhẹ.

- Màng não có xâm nhập viêm nhẹ, khoảng 1/4 các trường hợp.
- Các phủ tạng khác: sung huyết, riêng phổi thường hay có viêm phế quản - phổi.

## 6. VIÊM NÃO THÚ PHÁT SAU NHIỄM KHUẨN

Còn gọi là viêm não tủy mất myelin cấp, viêm não tủy rải rác cấp, viêm não sau chủng vaccin, thoái hoá myelin quanh tĩnh mạch cấp, thoái hoá myelin nguyên phát cấp.

Viêm não sau nhiễm khuẩn là một biến chứng cấp tính của hệ thần kinh não tủy hàn hữu xảy ra trong thời kỳ dưỡng bệnh của một nhiễm khuẩn do virus hoặc đến sau tiêm chủng (đậu, dại). Bệnh có thể xảy ra trước mà không có tiền sử bệnh hoặc tiêm chủng, nhưng hiếm.

Từ năm 1838, đã có những công trình nói về các thể tiên phát của bệnh. Năm 1872 người ta đã thấy viêm não tủy rải rác cấp tính thứ phát sau thủy đậu; năm 1886 sau bệnh sởi; năm 1887 sau tiêm chủng chống bệnh dại. Ngoài ra, còn gặp sau những bệnh quai bị, thủy đậu và cúm.

Đa số các viêm não tủy thứ phát đều đến sau sởi và chủng đậu mùa.

Viêm não sau chủng đậu xảy ra đột nhiên, ngày thứ hai đến ngày thứ 24, tính trung bình ngày thứ 10. Bệnh tử vong từ 37 đến 50% bệnh nhân, nhưng khi khỏi thường khỏi nhanh và hồi phục hoàn toàn.

Viêm não sau sởi xảy ra sau khi nốt sởi đã lặn vào khoảng ngày thứ 4 đến ngày thứ 6 sau khi hết sốt. Thường trẻ em khỏi, nhưng cũng có thể còn những di chứng như liệt, run, rối loạn vận động, rối loạn tâm thần.

Có rất nhiều giả thuyết về bệnh sinh, nhưng người ta ủng hộ nhiều luận thuyết của Glanzman và Van Bogaert cho rằng các tổn thương não tủy sau nhiễm khuẩn có nhiều tính chất của một phản ứng kháng nguyên - kháng thể vì:

- Viêm não xảy ra vào giai đoạn dưỡng bệnh, tức là vào thời kỳ đã hình thành những kháng thể ở người bệnh.
- Viêm não thường thấy ở một số nước và một số giống người nhất định, rất giống các phản ứng dị ứng.
- Phản ứng phụ thuộc vào cơ địa hơn vào chủng loại virus.
- Chưa phân lập được virus ở não người bị viêm não thứ phát.
- Các tổn thương ở người bệnh rất giống các tổn thương ở những súc vật thí nghiệm được gây viêm não dị ứng thực nghiệm.

### Giải phẫu bệnh

Theo F. Lhermitte, sự tiến triển của viêm não tiến hành theo 4 giai đoạn:

- Giai đoạn huyết quản - huyết:

Màng não và não xung huyết nặng, phù mạnh ở khoảng Virchow - Robin. bướu đâu có xâm nhập lympho - tương bào, giai đoạn này kéo dài từ 24 đến 48 giờ.

- Giai đoạn phản ứng mô: các vỏ ngoại quản dày quanh các tĩnh mạch của chất trắng gồm các lympho tương bào và có xen kẽ các tế bào đệm nhỏ, càng muộn thì thành phần tế bào đệm nhỏ càng nhiều.

- Giai đoạn huỷ hoại myelin:

Các ổ tế bào viêm quanh huyết quản thường có những vùng hoại tử myelin, có khi khá rộng, chứa nhiều thể hạt trong khi các trụ trực còn nguyên vẹn.

- Giai đoạn muộn:

Các ổ mất myelin to ra, sát nhập với nhau, các thể hạt ngày càng nhiều, hình ảnh viêm giảm. Hoặc bệnh nhân tử vong với các thương tổn nặng của các trực thần kinh, hoặc bệnh nhân khỏi với các sẹo do mô xơ và các tế bào thần kinh đệm hình thành.

Các trường hợp khỏi hẳn không có di chứng là những trường hợp viêm kết thúc ở giai đoạn chưa có huỷ hoại myelin và các trực thần kinh.



# GIẢI PHẪU BỆNH HỌC

## MỤC LỤC

### Phần I. GIẢI PHẪU BỆNH ĐẠI CƯƠNG

		Trang
1. Giới thiệu môn Giải phẫu bệnh học	VŨ CÔNG HOË	5
2. Giới thiệu về chẩn đoán tế bào bệnh học	NGUYỄN VƯỢNG	11
3. Tổn thương cơ bản của tế bào và mô	TRỊNH QUANG HUY	15
4. Rối loạn chuyển hoá	VŨ CÔNG HOË	27
5. Tổn thương huyết quản - huyết và rối loạn tuần hoàn	LÊ ĐÌNH HOË	59
6. Bệnh học u	VI HUYỀN TRÁC	84
U ác tính hay ung thư	VI HUYỀN TRÁC	115
7. Bệnh học viêm	VI HUYỀN TRÁC	129
Viêm đặc hiệu	VI HUYỀN TRÁC	157
8. Các bệnh nhiễm khuẩn	LÊ ĐÌNH ROANH	183

### Phần II. GIẢI PHẪU BỆNH BỘ PHẬN

1. Bệnh của bộ tuần hoàn		
Bệnh tim	LÊ ĐÌNH ROANH	207
Bệnh mạch	NGUYỄN VĂN PHI	236
2. Bệnh của bộ hô hấp	NGUYỄN VƯỢNG	248
3. Bệnh của bộ tiêu hoá		
Bệnh của tuyến nước bọt	TRẦN VĂN HỢP	306
Bệnh của dạ dày	TRẦN VĂN HỢP	318
Bệnh của tụy	NGUYỄN VƯỢNG	346
Bệnh của gan	TRỊNH QUANG HUY	361

**4. Bệnh của bộ sinh dục**

Bệnh của buồng trứng	VI HUYỀN TRÁC	390
Bệnh của vòi tử cung	VI HUYỀN TRÁC	409
Bệnh của thân tử cung	VI HUYỀN TRÁC	414
Bệnh của cổ tử cung	VI HUYỀN TRÁC	430
Phát hiện sớm về tế bào ung thư cổ tử cung	NGUYỄN VƯỢNG	443
Bệnh của âm đạo - âm hộ	VI HUYỀN TRÁC	454
Các bệnh nguyên bào nuôi trong chữa đẻ	VI HUYỀN TRÁC	460

**5. Bệnh của bộ tiết niệu**

Bệnh thận	LÊ ĐÌNH ROANH	470
-----------	---------------	-----

**6. Bệnh của hệ lympho tạo huyết**

Bệnh hạch lympho	LÊ ĐÌNH HOÈ	499
------------------	-------------	-----

**7. Bệnh của hệ nội tiết**

NGUYỄN VƯỢNG

Bệnh của tuyến giáp	530
---------------------	-----

Chẩn đoán tế bào học một số bệnh tuyến giáp qua chọc hút kim nhỏ	543
--	-----

**8. Bệnh của vú và da**

LÊ ĐÌNH ROANH

U vú	577
------	-----

U hắc tố	597
----------	-----

**9. Bệnh của hệ thần kinh**

Viêm não do virus	VI HUYỀN TRÁC	600
-------------------	---------------	-----

NHÀ XUẤT BẢN Y NỌC

# GIẢI PHẪU BỆNH HỌC

*Chịu trách nhiệm xuất bản*

**HQÀNG TRỌNG QUANG**

*Biên tập* BS. VŨ THỊ BÌNH

*Sửa bản in:* VŨ THỊ BÌNH

*Trình bày bìa:* DOANH VƯỢNG

---

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.

Giấy phép xuất bản số: 519-13/XB-QLXB ngày 10/01/2005.

In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2005.

