

Bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính (ALL)/ung thư hạch lymphoblastic (LBL) ở trẻ em

Trần Ngọc Tuấn

2024

Bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính (acute lymphoblastic leukemia = ALL) / ung thư hạch lymphoblastic (lymphoblastic lymphoma = LBL) là bệnh ác tính phổ biến nhất ở trẻ em. Theo quy ước, thuật ngữ ung thư hạch được sử dụng khi bệnh chỉ giới hạn ở tổn thương khối, có ít hoặc không có liên quan đến máu và tủy. Nhưng thuật ngữ ALL/LBL được sử dụng vì cách chẩn đoán và phân loại hiện tại không phân biệt biểu hiện lâm sàng là bệnh bạch cầu hay ung thư hạch.

Trình bày lâm sàng, đánh giá và chẩn đoán ALL/LBL ở trẻ em được bàn tới trong bài này, trong khi việc phân nhóm nguy cơ (risk group stratification) và việc điều trị ALL/LBL ở trẻ em sẽ được thảo luận riêng.

1. DỊCH TỄ HỌC:

ALL/LBL là dạng ung thư phổ biến nhất ở trẻ em và chiếm khoảng 1/3 tổng số ca bệnh ác tính ở trẻ em; ALL/LBL phổ biến ở trẻ em gấp 5 lần so với bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (acute myeloid leukemia = AML). Các dòng khác nhau của ALL/LBL là: dòng B (85%), dòng T (10 đến 15%) và dòng NK (<1%).

Khoảng 2500 đến 3500 trường hợp ALL/LBL mới được chẩn đoán ở trẻ em mỗi năm tại Hoa Kỳ, với tỷ lệ mắc khoảng 3,4 trường hợp trên 100.000.

Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ mắc bệnh ALL/LBL ở người gốc La tinh và người da trắng cao hơn người da đen và người châu Á. Tỷ lệ mắc ALL/LBL cao nhất xảy ra ở độ tuổi từ 2 đến 5 tuổi và phổ biến ở bé trai hơn bé gái. Tỷ lệ mắc bệnh bạch cầu ở trẻ em dường như đang gia tăng, nhưng tỷ lệ mắc ALL/LBL tăng lên cũng có thể phản ánh việc chẩn đoán chính xác nhiều hơn.

2. CÁC YẾU TỐ RỦI RO CHO ALL/LBL

Một số yếu tố di truyền và môi trường có liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển ALL/LBL:

- Yếu tố di truyền:

- o Hội chứng di truyền: Các tình trạng như hội chứng Down, u xơ thần kinh loại 1, hội chứng Bloom và thiếu máu Fanconi làm tăng nguy cơ mắc ALL/LBL.

- o Khuynh hướng di truyền: Đột biến ở một số gen nhất định (ví dụ: PAX5, IKZF1, ETV6) có thể làm tăng nguy cơ mắc ALL/LBL.

- Yếu tố môi trường:

- o Tiếp xúc với bức xạ: Phơi nhiễm trước hoặc sau khi sinh với mức phóng xạ cao (ví dụ: những người sống sót sau bom nguyên tử, bức xạ trị liệu).

- o Hóa chất: Tiếp xúc với hóa chất như benzen có thể tăng .

- o Nhiễm trùng: có thể có mối liên hệ tiềm tàng giữa nhiễm trùng (ví dụ: virus Epstein-Barr) và sự phát triển của ALL/LBL..

3. CÁC BIỂU HIỆN CỦA ALL/LBL:

Các biểu hiện phổ biến nhất liên quan đến ALL/LBL không đặc hiệu và có thể khó phân biệt với các bệnh thông thường, tự khởi ở trẻ em, và có xu hướng thay đổi tùy thuộc vào mức độ liên quan của tủy xương và cơ quan.

3.1. Khi nào nghi ngờ ALL/LBL?

Cần nghi ngờ ALL/LBL ở trẻ có tình trạng xanh xao dai dẳng không rõ nguyên nhân, sốt, chảy máu/bầm tím, đau xương, gan lách to, nhiễm trùng thường xuyên, và/hoặc hạch to và sụt cân.

Trong một số trường hợp, các phát hiện ít phổ biến hơn (ví dụ, bệnh hạch bạch huyết (lymphadenopathy): Đặc biệt là ở ngực, dẫn đến các triệu chứng về hô hấp như ho, khó thở hoặc hội chứng tĩnh mạch chủ trên (superior vena cava syndrome)) có thể là biểu hiện duy nhất.

Các triệu chứng liên quan đến ngoại bào (extranodal involvement): Liên quan đến da, hệ thần kinh trung ương (Central Nervous System = CNS), tuyến sinh dục (gonads).

3.2. Các triệu chứng lâm sàng có thể được phát hiện qua bệnh sử hoặc lượt khám bao gồm:

3.2.1. Gan lách to: Gan lách to có thể được phát hiện qua lượt khám hoặc trẻ/thành viên gia đình báo cáo chán ăn, sụt cân, chướng bụng hoặc đau bụng. Đánh giá trẻ bị lách to không rõ nguyên nhân, bao gồm cả hình ảnh và xét nghiệm, sẽ không được trình bày ở đây.

3.2.2. Bệnh hạch bạch huyết (lymphadenopathy): Bệnh hạch bạch huyết dai dẳng hoặc tiến triển không đáp ứng với kháng sinh nên được đánh giá để xem có phải là ALL/LBL không. Bệnh hạch bạch huyết điển hình liên quan đến ALL/LBL là không đau, chắc, dai và bết. Hạch bạch huyết (lymph node) thường được coi là to khi >10 mm, ngoại trừ các hạch sau đây được coi là bất thường: epitrochlear (>5 mm), bẹn (>15 mm) và cổ (>20 mm). Các nghiên cứu đánh giá và chẩn đoán bệnh hạch bạch huyết sẽ không được mô tả ở đây.

3.2.3. Sốt: Sốt tái phát, không đáp ứng với điều trị có vẻ phù hợp, đổ mồ hôi đêm đìa hoặc sụt cân không rõ nguyên nhân nên được đánh giá để tìm bệnh bạch cầu tiềm ẩn. Sốt có thể do nhiễm trùng hoặc có thể là triệu chứng do chính bệnh bạch cầu gây ra.

Đánh giá trẻ bị sốt không rõ nguyên nhân hoặc các triệu chứng khác có thể do bệnh bạch cầu gây ra sẽ không được mô tả ở đây.

3.2.4. Đau cơ xương: Đau xương là triệu chứng thường gặp, nhưng trẻ nhỏ có thể không than đau nhưng đi khập khiễng hoặc từ chối chịu trọng lượng. Đau khớp do ALL/LBL có thể bị nhầm lẫn với đau do thấp khớp.

Đánh giá ở trẻ em và sự phân biệt đau cơ xương vì bệnh bạch cầu với các nguyên nhân khác sẽ không được thảo luận ở đây.

3.2.5. Khó thở: Thở nhanh, thở rít khi hít vào, thở khò khè, co kéo xương ức/trên đòn, thời gian hít vào kéo dài, chảy nước dãi hoặc các phát hiện khác có thể gợi ý tắc nghẽn đường thở trên cần được đánh giá và xử trí.

3.2.6. Sưng mắt, cổ hoặc chi trên: Một khối u trung thất trước lớn (thường liên quan đến ALL/LBL dòng T) có thể biểu hiện dưới dạng sưng cổ, mặt và chi trên hoặc kèm theo đau, khó nuốt hoặc khó thở.

3.2.7. **Phì đại tinh hoàn:** Một khối u tinh hoàn rắn, không đau, dai dẳng nên được chuyển đến để sinh thiết sau khi đánh giá bằng siêu âm.

3.2.8. **Dấu hiệu thần kinh:** Bệnh bạch cầu liên quan đến hệ thần kinh trung ương có thể biểu hiện các triệu chứng liên quan đến tăng áp lực nội sọ, bao gồm đau đầu, nôn mửa, lơ đãng và/hoặc cứng gáy. Hiếm khi, bệnh bạch cầu có thể biểu hiện với các bất thường về dây thần kinh sọ. Các phát hiện thần kinh từ tiền sử và khám nên được đánh giá kịp thời bằng hình ảnh và/hoặc chọc dò tủy sống (Lumbar Puncture = LP). Tất cả trẻ em mắc ALL/LBL phải được LP (chẩn đoán/điều trị) tai thời điểm bắt đầu điều trị, bất kể có thấy bất thường về thần kinh hay không.

3.2.9. **Triệu chứng về huyết học:** Xanh xao, mệt mỏi dai dẳng, chảy máu/bầm tím bất thường hoặc phát ban xuất huyết là những biểu hiện phổ biến của ALL/LBL ở trẻ em. Đánh giá trẻ em bị thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu sẽ được mô tả riêng.

4. XÉT NGHIỆM ALL-LBL:

Nhiều kỹ thuật xét nghiệm chuyên biệt được sử dụng để đánh giá ALL-LBL:

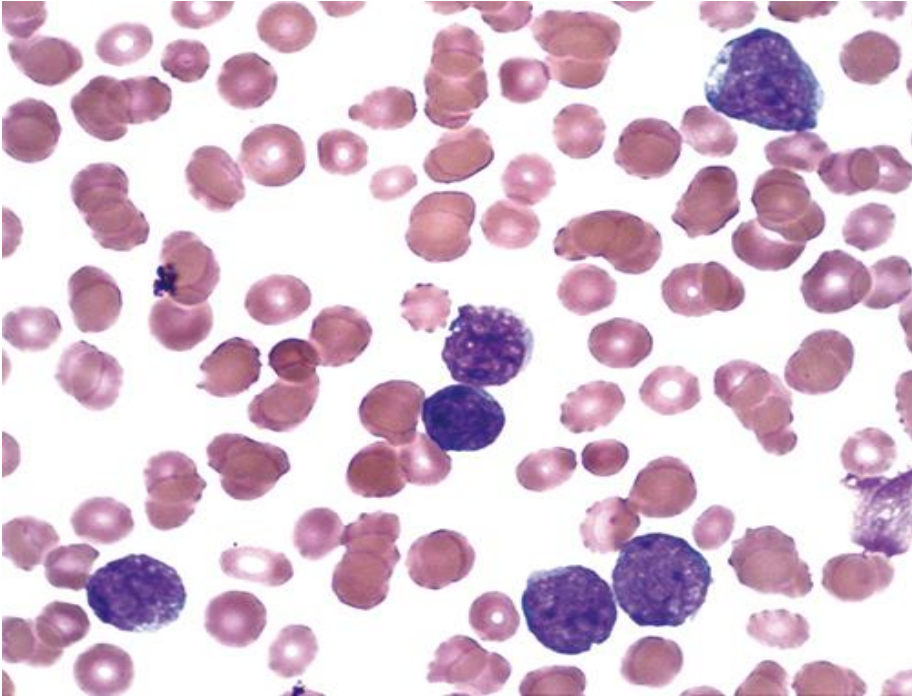
4.1. Hóa học tế bào (Cytochemistry):

- o Các chất nhuộm enzym (chẳng hạn như myeloperoxidase (MPO)) thường âm tính với ALL, giúp phân biệt bệnh này với bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (Acute Myeloid Leukemia = AML).
- o Nonspecific esterase (NSE) – Thường không có vết nhuộm, nhưng có thể thấy dấu chấm yếu hoặc vết nhuộm vùng Golgi.
- o Periodic acid-Schiff (PAS) – Nguyên bào lympho (lymphoblasts) có thể cho thấy các hạt dương tính với PAS thô; kiểu nhuộm màu này là do sự hiện diện của glycogen, chất này cũng có thể có trong một số nguyên bào có nguồn gốc từ tủy (đặc biệt là nguyên hồng cầu (erythroblasts))

4.2. Hình thái học:

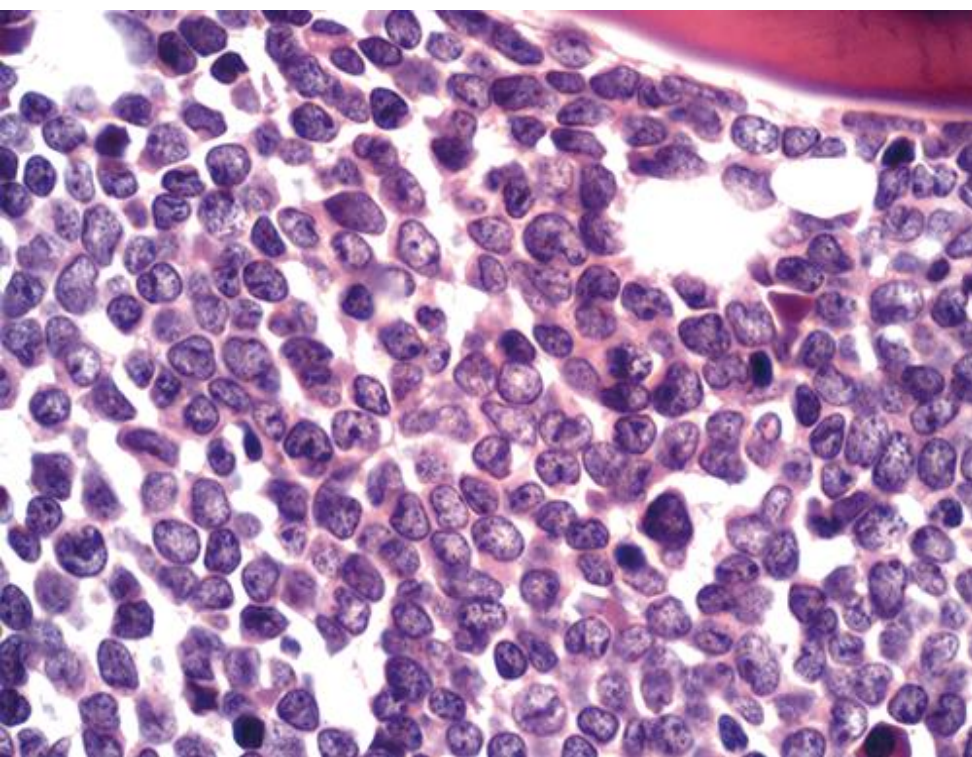
- o Phết máu ngoại vi và chọc hút tủy xương cho thấy các nguyên bào lympho chưa trưởng thành, là những tế bào có kích thước nhỏ đến trung bình với tế bào chất ít, chất nhiễm sắc mở và nhân nổi

bật.



Hình 1:

Xét nghiệm máu ngoại vi cho thấy các tế bào nhỏ, đồng nhất với tế bào chất ít và nhân con không rõ ràng. Wright-Giemsa, độ phóng đại 100 lần. Bản quyền © 2012 Lippincott Williams & Wilkins. www.lww.com.



HÌNH 2 (DƯỚI ĐÂY): SINH THIẾT TỦY XƯƠNG CỦA TRƯỜNG HỢP ALL TẾ BÀO B.

Sinh thiết tủy xương cho thấy sự thay thế hoàn toàn các tế bào tạo máu bình thường bằng các tế bào lymphoblast cho thấy nhân tế bào bị xoắn hoặc gấp khúc. (Hematoxylin và eosin, độ phóng đại 100 lần). Bản quyền © 2012 Lippincott Williams & Wilkins.

4.3. Đo tế bào dòng chảy (Flow Cytometry):

Đây là công cụ chẩn đoán quan trọng trong ALL. Phương pháp đo tế bào học dòng chảy có thể xác định các quần thể lymphoblast bất thường dựa trên các dấu hiệu bề mặt tế bào, có thể phân biệt giữa ALL tế bào B và ALL tế bào T. Đặc điểm miễn dịch bao gồm:

- Kháng nguyên lympho: tế bào B (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5), tế bào T (CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8), tế bào NK (CD56) và các dấu hiệu của tế bào lympho chưa trưởng thành (CD10, terminal deoxyribonucleotide transferase = TdT).

- Kháng nguyên myeloid: (CD13, CD33, CD11b, CD64)

- Kháng nguyên trưởng thành: (CD34, CD117, HLA-DR)

4.4. Hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry):

o Tương tự như phương pháp đo tế bào học dòng chảy, các kháng thể đặc hiệu được sử dụng để phát hiện các dấu hiệu bạch huyết trong các phần mô.

Đặc điểm HMMD (Tiên lượng tốt hơn)	Cơ chế	Đặc điểm HMMD (Tiên lượng xấu hơn)	Cơ chế
CD10 + (CALLA)	CD10 (common acute lymphoblastic leukemia antigen = CALLA) được biểu hiện ở bệnh ALL tiền B và có liên quan đến tiên lượng tốt, đặc biệt ở trẻ em.	CD10 -	Việc thiếu biểu hiện CD10 có liên quan đến kiểu hình miễn dịch chưa trưởng thành, thường thấy ở các nhóm có tiên lượng xấu hơn như bệnh ALL tế bào T.
TdT +	Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) được biểu hiện ở tế bào B và T giai đoạn đầu; mức TdT cao chỉ ra nguồn gốc từ mô lympho và có liên quan đến kết quả tốt.	TdT -	TdT âm tính (-) thường được thấy ở bệnh ALL tế bào B trưởng thành, có xu hướng tiên lượng xấu hơn và nguy cơ tái phát cao hơn.
CD19 +	CD19 là dấu hiệu của tế bào B biểu hiện tiên thân của bệnh ALL tế bào B, thường có tiên lượng tốt hơn ở trẻ em.	CD19 -	Sự vắng mặt của CD19 trong bệnh ALL tế bào B có liên quan đến bệnh tiến triển nặng hơn hoặc tái phát, đặc biệt là ở người lớn.
CD34 +	CD34 là một dấu hiệu tế bào gốc được tìm thấy ở giai đoạn đầu của bệnh ALL tế bào B và T và thường liên quan đến tiên lượng thuận lợi do độ nhạy cảm với hóa trị tốt hơn.	CD34 -	Việc thiếu biểu hiện CD34 cho thấy dòng tế bào bạch cầu trưởng thành hơn, thường đi kèm với kết quả xấu hơn, đặc biệt là ở người lớn.

Đặc điểm HMMD (Tiên lượng tốt hơn)	Cơ chế	Đặc điểm HMMD (Tiên lượng xấu hơn)	Cơ chế
PAX5 + (dòng tế bào B)	PAX5 là yếu tố phiên mã quan trọng cho sự phát triển tế bào B; biểu hiện của nó tương quan với kết quả thuận lợi trong ALL dòng tế bào B.	PAX5 - hoặc giảm	Mất PAX5 có liên quan đến khả năng biệt hóa kém và bệnh bạch cầu ác tính hơn, đặc biệt ở bệnh nhân ALL tái phát.
HLA-DR +	HLA-DR được biểu hiện sớm ở các tế bào tiền thân bạch huyết và sự hiện diện của nó dẫn đến đáp ứng tốt hơn với liệu pháp miễn dịch và tiên lượng tổng thể tốt hơn.	HLA-DR -	Thiếu biểu hiện HLA-DR thường thấy nhiều hơn ở ALL tế bào T và có liên quan đến bệnh xấu hơn.
CD45 (Leukocyte Common Antigen) yếu hoặc -	CD45 ⁻ hoặc yếu, đặc biệt ở tiền thân ALL (dòng tế bào B), thường liên quan đến đáp ứng điều trị tốt hơn.	CD45: Biểu hiện mạnh mẽ	Biểu hiện CD45 mạnh, thường thấy ở ALL tế bào T hoặc tế bào T trưởng thành hơn, có liên quan đến bệnh tiến triển nặng hơn và tiên lượng xấu hơn.
CD38 + (Biểu hiện mạnh mẽ)	CD38 là dấu ấn kích hoạt và biệt hóa trong các tế bào bạch huyết và biểu hiện mạnh của nó có liên quan đến tiên lượng tốt, đặc biệt là ở trẻ em.	CD38 yếu hoặc -	CD38 yếu hoặc - dẫn đến tiên lượng xấu, đặc biệt ở ALL tế bào T.
BCL2 thấp hoặc -	Biểu hiện thấp của BCL2, một loại protein chống apoptosis, cho phép phản ứng tự diệt của tế bào tốt hơn với hóa trị, dẫn đến tiên lượng tốt.	BCL2 cao hoặc +	Biểu hiện BCL2 cao dẫn đến khả năng kháng apoptosis, tình trạng kháng hóa trị, và tiên lượng xấu hơn.
CD22 +	CD22 là dấu ấn của tế bào B có liên quan đến kết quả tốt hơn, đặc biệt là ở ALL tế bào B tiền thân (precursor B-cell ALL) và là mục tiêu của liệu pháp miễn dịch (ví dụ, inotuzumab).	CD22 -	Sự vắng mặt của CD22 có liên quan đến bệnh tiến triển nặng hơn và tiên lượng xấu, vì CD22 là mục tiêu điều trị ở ALL tế bào B.

Những dấu hiệu hóa mô miễn dịch này được sử dụng rộng rãi để dự đoán tiên lượng và hướng dẫn điều trị A.L.L. Kiểu biểu hiện của chúng thường tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh và khả năng đáp ứng với điều trị, khiến chúng quan trọng trong chiến lược chẩn đoán và điều trị.

4.5. Gen học tế bào & Gen học tế bào phân tử (Classical & Molecular CytoGenetics):

o Phân tích nhiễm sắc thể có thể xác định các bất thường về cấu trúc, chẳng hạn như lưỡng bội (tiên lượng tốt), t(9;22) (nhiễm sắc thể Philadelphia, tiên lượng xấu) hoặc các chuyển đoạn khác như t(12;21).

o Phép lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescence in situ Hybridization = FISH) có thể phát hiện sự chuyển đoạn nhiễm sắc thể hoặc sự hợp nhất gen cụ thể, chẳng hạn như BCR-ABL1 trong Ph+ ALL.

Bảng karyotypes/FISH ở A.L.L. với tiên lượng tốt/xấu

Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng tốt)	Cơ Chế	Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng xấu)	Cơ Chế
t(12;21) tạo ra gen liên hợp ETV6-RUNX1	Sự gián đoạn điều hòa phiên mã, đáp ứng thuận lợi với hóa trị, đặc biệt là ở bệnh ALL trẻ em.	t(9;22) tạo ra gen hợp nhất BCR-ABL1	Hoạt động của tyrosine kinase cấu thành thúc đẩy sự tăng sinh không kiểm soát và làm đáp ứng với điều trị kém đi.
Siêu bội thể (>50 nhiễm sắc thể)	Tăng liều lượng gen ức chế khối u và cải thiện phản ứng với hóa trị.	t(4;11) gây nên sự sắp xếp lại của MLL/KMT2A	Sự gián đoạn trong quá trình điều hòa gen HOX, dẫn đến bệnh bạch cầu ác tính, đặc biệt là ở trẻ sơ sinh.
Tăng nhiễm sắc thể 4, 10 và 21	tương quan với độ nhạy hóa học tốt và tiên lượng tốt hơn	Tái sắp xếp KMT2A (t(4;11))	Dẫn đến sự biểu hiện không được kiểm soát của gen HOXA, thúc đẩy sự tăng sinh và tính kháng hóa.

Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng tốt)	Cơ Chế	Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng xấu)	Cơ Chế
Sắp xếp lại PAX5 (bao gồm cả khuếch đại PAX5)	Tăng cường sự biệt hóa tế bào B và mang lại kết quả tốt hơn.	Giảm bội thể (<44 nhiễm sắc thể)	Sự bất ổn định của bộ gen, dẫn đến điều hòa chu kỳ tế bào kém và kháng trị liệu.
Karyotype bình thường	liên quan đến những kết quả thuận lợi hơn.	IKZF1 Deletion	Việc mất IKZF1 làm suy yếu quá trình biệt hóa mô lymphoid, dẫn đến tỷ lệ tái phát cao hơn và kết quả không thuận lợi.
IKZF1 wild-type (bình thường)	Duy trì sự biệt hóa mô lymphoid và tiên lượng tốt hơn.	TP53 đột biến	Việc mất chức năng TP53 làm suy yếu quá trình apoptosis và kiểm soát chu kỳ tế bào, dẫn đến tình trạng kháng thuốc và tiên lượng xấu.
CRLF2 biểu hiện bình thường	Không có sự sắp xếp lại hoặc biểu hiện quá mức của gen CRLF2, kết quả tốt hơn.	FLT3-ITD (Internal Tandem Duplication)	Kích hoạt tín hiệu JAK-STAT, dẫn đến tăng sinh không kiểm soát và nguy cơ tái phát cao.
Karyotype bình thường	Không có bất thường về tế bào gen học, liên quan đến tiên lượng tốt hơn.	Sắp xếp lại CRLF2 (IGH-CRLF2)	Kích hoạt tín hiệu JAK-STAT, liên quan đến tiên lượng kém ở bệnh Ph-like ALL.
Sắp xếp lại TAL1 (với biểu hiện bình thường)	Đột biến TAL1 ở bệnh ALL dòng tế bào T có liên quan đến kết quả tốt hơn, đặc biệt là khi kiểm soát được biểu hiện TAL1.	JAK2 đột biến (ví dụ: V617F)	Kích hoạt liên tục tín hiệu cytokine, thúc đẩy bệnh tiến triển nặng và tiên lượng xấu.

Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng tốt)	Cơ Chế	Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng xấu)	Cơ Chế
Sự sắp xếp lại BCL2 (khi không biểu hiện quá mức bình thường)	Trong trường hợp biểu hiện BCL2 không quá mức bình thường, phản ứng điều trị sẽ được cải thiện.	KRAS đột biến (G12V, G13D)	Đẩy tín hiệu gây ung thư thông qua con đường RAS-MAPK, dẫn đến đáp ứng hóa trị kém và nguy cơ tái phát cao.
CDKN2A/B ít bị xóa (khi thấp)	Tần suất xóa gen CDKN2A/B thấp dẫn đến tiên lượng tốt hơn.	PAX5 bị xóa	Việc mất PAX5 sẽ phá vỡ quá trình biệt hóa tế bào B, dẫn đến bệnh trở nên hung dữ hơn và tỷ lệ tái phát cao hơn.
RUNX1 wild-type (bình thường)	Duy trì sự biệt hóa tạo máu và tiên lượng tốt hơn.	RUNX1 đột biến	Làm suy yếu quá trình điều hòa phiên mã của quá trình tạo máu, dẫn đến kết quả xấu.
GATA3: biểu hiện bình thường	Biểu hiện bình thường của GATA3 có liên quan đến kết quả thuận lợi trong bệnh ALL dòng tế bào T.	SH2B3 (LNK) đột biến.	Việc mất chức năng LNK sẽ phá vỡ tín hiệu cytokine, góp phần gây ra bệnh ác tính, đặc biệt là ở bệnh Ph-like ALL.
DDX3X wild-type	Chức năng DDX3X bình thường dẫn đến kết quả tốt.	EBF1 bị xóa	Mất khả năng điều hòa biệt hóa tế bào B, dẫn đến đáp ứng điều trị kém và tỷ lệ tái phát cao hơn.
Sắp xếp lại BCR (không phải BCR-ABL1)	Sự hiện diện của sự sắp xếp lại BCR không liên quan đến ABL1 có thể ít bất lợi hơn.	RB1 bị xóa	Mất hoạt động của RB1 ức chế khối u dẫn đến sự tiến triển chu kỳ tế bào không

Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng tốt)	Cơ Chế	Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng xấu)	Cơ Chế
			kiểm soát và bệnh bạch cầu trở nên hung hãn hơn. Tiên lượng XẤU .
Notch1 wild-type	Việc không đột biến Notch1 dẫn đến kết quả tốt hơn ở bệnh ALL dòng tế bào T.	WT1 đột biến	Đột biến làm suy yếu chức năng ức chế khối u, dẫn đến bệnh tiến triển nặng và đáp ứng điều trị kém. Tiên lượng XẤU .
DYNLL1 bình thường	Dẫn đến kết quả tốt trong ALL.	PHF6 đột biến	Phá vỡ quá trình điều hòa chromatin, và tiên lượng xấu ở bệnh ALL dòng tế bào T.
NUP214-ABL1 hợp nhất (khi thấp)	Mức độ NUP214-ABL1 thấp dẫn đến tiên lượng tốt hơn.	NR3C1 đột biến	Làm suy yếu chức năng thụ thể glucocorticoid, dẫn đến tình trạng kháng thuốc steroid và kết quả xấu .
Notch1 đột biến (thêm chức năng)	Thêm chức năng ở Notch1 có liên quan đến kết quả tốt hơn ở bệnh ALL dòng tế bào T.	SETBP1 đột biến	Làm quá trình điều hòa phiên mã gen và cấu trúc chromatin suy yếu, dẫn đến bệnh tiến triển nặng hơn và tiên lượng xấu .
GATA1 đột biến (với biểu hiện bình thường)	Biểu hiện GATA1 bình thường liên quan đến kết quả thuận lợi.	CEBPA đột biến	Đột biến CEBPA thường dẫn đến kết quả xấu hơn.

Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng tốt)	Cơ Chế	Đặc điểm karyotype/FISH (Tiên lượng xấu)	Cơ Chế
NUP98-HOXA9 hợp nhất (biểu hiện thấp)	NUP98-HOXA9 thấp đưa đến tiên lượng tốt hơn.	TBL1XR1 đột biến.	Gián đoạn điều hòa phiên mã và dẫn đến tiên lượng xấu hơn.
XPO1 đột biến (biểu hiện thấp)	Đột biến XPO1 thấp có liên quan đến tiên lượng tốt hơn.	GATA2 đột biến	Đột biến dẫn đến suy giảm quá trình tạo máu và liên quan đến tiên lượng xấu .
Kết hợp MLL-AF4 cao (nhưng biểu hiện thấp)	Biểu hiện MLL-AF4 thấp dẫn đến kết quả tốt hơn trong một số trường hợp.	IKZF3 đột biến	Đột biến ở IKZF3 làm gián đoạn quá trình biệt hóa tế bào lympho, dẫn đến kết quả xấu hơn.
		Chuyển vị TCF3-HLF (t(17;19))	liên quan đến bệnh rất nặng và kết quả xấu .
		CDKN2A/B bị xóa.	Việc xóa các gen ức chế khối u CDKN2A/B (FISH phát hiện), có liên quan đến nguy cơ tái phát cao hơn.
		Chuyển vị MYC (t(8;14))	Sự sắp xếp lại của gen MYC (FISH phát hiện) cho thấy một dạng ALL hung hãn hơn.
		Monosomy 7	Một bản sao của nhiễm sắc thể số 7 có tiên lượng xấu .
		Sự kết hợp E2A-PBX1	sự hợp nhất này (t(1;19)) có liên quan đến tiên lượng xấu

4.6. Microarray:

Các bất thường về bộ gen thường được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật "So sánh bộ gen đã lai ghép" (Comparative Genomic Hybridization = CGH) và các công nghệ MicroArray tương tự, và được tóm tắt trong bảng dưới đây, cùng với cơ chế, tác động lâm sàng và tiên lượng của chúng.

Bảng đột biến DNA bởi Microarray ở ALL/LBL

Tiên lượng	Gen/Đột biến	Cơ chế	Tác động lâm sàng
TỐT HƠN	Gen liên hợp ETV6-RUNX1 (t(12;21))	Sự gián đoạn của yếu tố phiên mã RUNX1	Liên quan đến tiên lượng thuận lợi ở A.L.L. trẻ em.
	Mức độ lưỡng bội cao (>50 nhiễm sắc thể)	Thêm nhiều nhiễm sắc thể	Liên quan đến khả năng sống sót tốt hơn và tăng hiệu quả hóa trị.
	PAX5 wild-type	Duy trì sự biệt hóa tế bào B	PAX5 không bị biến đổi dẫn đến sự biệt hóa tốt hơn và kết quả thuận lợi.
	CDKN2A/B wild-type	Ức chế khối u nguyên vẹn	CDKN2A/B bình thường sẽ ức chế chu kỳ tế bào, giúp khả năng sống sót tốt hơn.
	BCL2 wild-type	Điều hòa apoptosis	Sự vắng mặt của đột biến BCL2 dẫn đến kiểm soát quá trình apoptosis tốt hơn, cải thiện tiên lượng.
	FLT3 wild-type	Tín hiệu kinase bình thường	Không có hoạt động kinase bất thường, liên quan đến tiên lượng tốt hơn.
	Đột biến kích hoạt NOTCH1	Sự phát triển tế bào T bình thường	Một số đột biến kích hoạt liên quan đến tiên lượng thuận lợi ở T-ALL.
	IKZF1 wild-type	Chức năng yếu tố phiên mã nguyên vẹn	IKZF1 bình thường rất quan trọng cho sự biệt hóa tế bào lympho, liên quan đến kết quả tốt hơn.

Tiên lượng	Gen/Đột biến	Cơ chế	Tác động lâm sàng
	CPSF2 wild-type	Việc xử lý RNA còn nguyên vẹn	CPSF2 không đột biến (wild-type) tương quan với chức năng tế bào tốt hơn.
	STAG2 wild-type	Phức hợp Cohesin nguyên vẹn	STAG2 không bị biến đổi đảm bảo sự gắn kết của nhiễm sắc thể, liên quan đến tiên lượng tốt hơn.
	NPM1 wild-type	Chức năng nucleophosmin nguyên vẹn	Tiên lượng tốt hơn do sự tăng sinh được kiểm soát.
	DNMT3A wild-type	Điều hòa methyl hóa DNA còn nguyên vẹn	Đáp ứng tốt hơn với điều trị.
	JAK2 wild-type	Tín hiệu cytokine được kiểm soát	Tín hiệu thích hợp và cải thiện tiên lượng.
	ASXL1 wild-type	Maintains chromatin regulation	Biểu hiện gen được kiểm soát tốt hơn.
	TET2 wild-type	Normal methylation status	Appropriate DNA demethylation, leading to better outcomes.
	CREBBP wild-type	Intact histone acetylation	Better prognosis in ALL.
	GATA3 wild-type	Sự biệt hóa tế bào T thích hợp	GATA3 wild-type góp phần kiểm soát sự trưởng thành của tế bào T.
	EP300 wild-type	Duy trì đồng kích hoạt phiên mã	Phiên mã gen hiệu quả, dẫn đến kết quả tốt hơn.
	TBL1XR1 wild-type	Chức năng thụ thể hạt nhân thích hợp	Đáp ứng điều trị tốt hơn.
	SETD2 wild-type	Methyl hóa histone nguyên vẹn	Biểu hiện gen bình thường, dẫn đến tiên lượng thuận lợi.

Tiên lượng	Gen/Đột biến	Cơ chế	Tác động lâm sàng
Xấu Hơn	Sự liên hợp BCR-ABL1 (t(9;22))	Hoạt động tyrosine kinase.	Dẫn đến bệnh lý ác tính và phản ứng kém với liệu pháp điều trị.
	Sắp xếp lại MLL (KMT2A)	Methyl hóa histone bị phá vỡ	Nguy cơ cao và tiên lượng xấu cho ALL (trẻ em & người lớn).
	IKZF1: XÓA	Mất kiểm soát sự biệt hóa tế bào lympho	Việc mất IKZF1 làm suy quá trình biệt hóa mô lymphoid, dẫn đến tỷ lệ tái phát cao hơn và kết quả không thuận lợi.
	CDKN2A/B: Xóa gen đồng hợp tử	Mất điều hòa chu kỳ tế bào	Sự tăng sinh tế bào không kiểm soát, làm tăng nguy cơ tái phát.
	FLT3-ITD: đột biến	Kinase signal bất thường	Bệnh lý ác tính và kết quả xấu.
	TP53: đột biến	Mất khả năng ức chế khối u	Phản ứng kém với liệu pháp và tỷ lệ tái phát cao.
	NRAS: đột biến	Tuyến RAS-MAPK bất thường	Tăng sinh và tiên lượng xấu.
	Đột biến bất hoạt NOTCH1	Sự phân hóa tế bào T bị phá vỡ	Việc vô hiệu hóa các đột biến ở T-ALL dẫn đến kết quả tồi tệ hơn.
	PAX5 bị xóa	Sự phân hóa tế bào B bị suy yếu	Việc mất chức năng của PAX5 góp phần làm giảm tỷ lệ sống sót.
	Đột biến EZH2	Sự Methyl hóa histon bất thường	Đột biến liên quan đến rối loạn biểu hiện gen và hậu quả tệ hơn.
	Đột biến CREBBP	Sự acetyl hóa histon bị phá vỡ.	Đột biến gây ra tình trạng kháng glucocorticoid, dẫn đến tái phát.
	Đột biến JAK2	Tín hiệu cytokine hoạt động quá mức	Các đột biến kích hoạt có liên quan đến bệnh ALL nguy cơ cao.

Tiên lượng	Gen/Đột biến	Cơ chế	Tác động lâm sàng
	Đột biến SETD2	Methyl hóa histon bị lỗi.	Đột biến làm suy yếu tổ chức chromatin và dẫn đến tiên lượng xấu.
	Đột biến RUNX1	Mất chức năng của yếu tố phiên mã	Đột biến RUNX1 có liên quan đến thất bại điều trị và tỷ lệ sống sót thấp.
	Đột biến DNMT3A	Methyl hóa DNA bất thường	Mô hình methyl hóa bị gián đoạn dẫn đến kết quả lâm sàng xấu.
	Đột biến ASXL1	Điều hòa chromatin bị lỗi	Đột biến có liên quan đến tình trạng kháng thuốc và tái phát.
	Đột biến GATA3	Sự trưởng thành của tế bào T bị suy yếu.	Đột biến góp phần làm bệnh tiến triển nặng hơn.
	Đột biến TET2	Sự khử methyl DNA bất thường	Đột biến có liên quan đến kết quả kém do rối loạn biểu sinh.
	Đột biến WT1	Mất khả năng ức chế khối u	Liên quan đến tỷ lệ tái phát cao hơn và kết quả điều trị tệ hơn.
	Sự biểu hiện quá mức của HOXA9	Biểu hiện gen bất thường	Thường xảy ra trong MLL-rearranged ALL, dẫn đến tiên lượng xấu .

LƯU Ý: Gen bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp 1 (Mixed Lineage Leukemia 1 = MLL1) (hiện được đổi tên thành Lysine [K]-specific MethylTransferase 2A hoặc KMT2A) trên nhiễm sắc thể 11q23 bị phá vỡ trong một nhóm bệnh bạch cầu cấp tính độc đáo. Khoảng 10% trong số tất cả các bệnh bạch cầu đều có sự chuyển đoạn MLL1. Trong số này, hai nhóm bệnh nhân chiếm phần lớn các trường hợp: bệnh nhân dưới 1 tuổi khi được chẩn đoán (chủ yếu là bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính) và người lớn từ trẻ đến trung niên (chủ yếu là bệnh bạch cầu tủy cấp tính). Kết quả đối với tất cả

những bệnh nhân này vẫn xấu khi so sánh với những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu không sắp xếp lại MLL1 (non-*MLL1* r leukemias).

Phần lớn các bệnh bạch cầu MLL-r liên quan đến sự hợp nhất của MLL với một trong sáu gen đối tác phổ biến: **AF4** [t(4,11)], **AF9** [t(9,11)], **ENL** [t(11,19)(q23,p13.3)], **AF10** [t(10,11)], **ELL** [t(11,19)(q23,p13.1)] hoặc **AF6** [t(6,11)].

Các gen chuyển vị phổ biến nhất là AFF1 (còn gọi là AF4), MLLT3 (trước đây là AF9) và MLLT1 (trước đây là ENL).

Bằng chứng lâm sàng cho thấy đối tác liên hợp của MLL1 là yếu tố chính quyết định kiểu hình bệnh bạch cầu cuối cùng: Ở bệnh nhân, MLL-**AF4** chủ yếu liên quan đến các bệnh ác tính dạng **lympho**, trong khi MLL-**AF9** thường dẫn đến các bệnh ác tính dạng **tủy**.

Những thông tin chi tiết hữu ích này cung cấp những hiểu biết quan trọng về các đột biến được phát hiện bằng FISH và CGH Array trong bệnh ALL, cùng với tiên lượng của chúng từ **tốt** hơn (ví dụ: hợp nhất ETV6-RUNX1, đa bội thể,...) đến **xấu** hơn (ví dụ: BCR-ABL1, giảm lưỡng bội,...).

4.7. Gen Học Phân Tử, bao gồm PCR, Giải trình tự.

Bảng đột biến ở ALL/LBL với Tiên lượng & Cơ chế

Đột biến (Tiên lượng tốt hơn)	Cơ Chế	Đột biến (Tiên lượng xấu hơn)	Cơ Chế
ETV6-RUNX1 hợp nhất (t(12;21))	Hoán vị thúc đẩy sự điều hòa phiên mã bất thường nhưng đáp ứng tốt với liệu pháp hóa trị, đặc biệt ở trẻ em ALL.	BCR-ABL1 hợp nhất (t(9;22))	Hoạt động tyrosine kinase liên tục, thúc đẩy sự tăng sinh không kiểm soát và đáp ứng liệu pháp hóa trị kém.
Đa bội thể (> 50 nhiễm sắc thể)	Nhiễm sắc thể bổ sung (ví dụ: 4, 10, 17) làm tăng liều lượng gen ức chế khối u, cải thiện phản ứng với hóa trị.	Tái sắp xếp KMT2A (t(4;11))	Phá vỡ sự điều hòa gen HOX, dẫn đến bệnh bạch cầu cấp tính, đặc biệt ở trẻ sơ sinh.

Đột biến (Tiên lượng tốt hơn)	Cơ Chế	Đột biến (Tiên lượng xấu hơn)	Cơ Chế
Đột biến NRAS (G12D, G13D)	Kích hoạt con đường RAS-MAPK nhưng có liên quan đến phản ứng tốt hơn với hóa trị.	Thiếu Bội thể (<44 chromosomes)	Sự mất ổn định về gen và mất gen ức chế khối u dẫn đến điều hòa chu kỳ tế bào kém hơn và khả năng kháng trị.
Kích hoạt đột biến PAX5	Thúc đẩy sự biệt hóa tế bào B và dẫn đến kết quả thuận lợi.	Xóa IKZF1	Mất IKZF1 làm suy yếu khả năng biệt hóa bạch huyết, liên quan đến tỷ lệ tái phát cao và kết quả xấu.
IKZF1 Wild-Type	Bảo tồn sự biệt hóa bạch huyết và dẫn đến tiên lượng tốt hơn.	Đột biến TP53	Mất chức năng TP53 làm suy yếu khả năng kiểm soát chu kỳ tế bào và quá trình chết theo chương trình (apoptosis), dẫn đến khả năng kháng trị và tiên lượng xấu.
NOTCH1 Kích hoạt đột biến	Thúc đẩy sự biệt hóa tế bào T và có liên quan đến kết quả thuận lợi trong ALL tế bào T.	FLT3-ITD (Sao chép song song nội bộ)	Kích hoạt tín hiệu JAK-STAT, gây ra sự tăng sinh không kiểm soát được và nguy cơ tái phát cao.
Đột biến CEBPA (trên cả 2 alleles)	Thúc đẩy sự biệt hóa tế bào tủy, giúp cải thiện kết quả ở một số loại ALL.	Sắp xếp lại CRLF2 (IGH-CRLF2)	Kích hoạt tín hiệu JAK-STAT và dẫn đến tiên lượng xấu ở bệnh Ph-like ALL.
FLT3 Wild-Type	Sự điều hòa FLT3 bình thường dẫn đến sự tăng sinh tế bào được kiểm soát và kết quả tốt hơn.	Đột biến JAK2 (ví dụ: V617F)	Việc kích hoạt tín hiệu cytokine sẽ thúc đẩy bệnh tiến triển nặng và tiên lượng xấu .

Đột biến (Tiên lượng tốt hơn)	Cơ Chế	Đột biến (Tiên lượng xấu hơn)	Cơ Chế
WT1 Wild-Type	Gen ức chế khối u WT1 vẫn còn nguyên vẹn nên tiên lượng tốt hơn .	Đột biến KRAS (G12V, G13D)	Thúc đẩy tín hiệu gây ung thư thông qua con đường RAS-MAPK, dẫn đến đáp ứng kém với điều trị và nguy cơ tái phát.
Đột biến TAL1 (ALL tế bào T)	Thúc đẩy sự biệt hóa tế bào T và liên quan đến kết quả tốt hơn của ALL tế bào T.	Mất PAX5	Mất PAX5 làm gián đoạn quá trình biệt hóa tế bào B, liên quan đến bệnh tiến triển nặng và tỷ lệ tái phát cao hơn.
ASNS Wild-Type	Thiếu đột biến asparagine synthetase giúp cải thiện phản ứng với các liệu pháp điều trị dựa trên asparaginase.	Đột Biến RUNX1	Làm suy yếu sự điều hòa phiên mã của quá trình tạo máu, liên quan đến kết quả xấu, đặc biệt ở người lớn.
Đột biến DDX3X (ĐB Thêm-chức-năng)	Tăng cường hoạt động của RNA helicase, thúc đẩy đáp ứng trị liệu tốt hơn.	Đột Biến (ĐB) SH2B3 (LNK)	Mất chức năng LNK dẫn đến rối loạn điều hòa tín hiệu cytokine, góp phần gây ra bệnh nặng, đặc biệt là ở bệnh ALL có-Ph.
ĐB GATA3	Thúc đẩy <u>sự biệt hóa bạch huyết (lymphoid differentiation)</u> và có liên quan đến tiên lượng cải thiện ở ALL tế bào T.	Đột biến (đb) mất chức năng của NOTCH1	Đột biến mất chức năng ức chế sự biệt hóa tế bào T, liên quan đến tiên lượng xấu ở ALL tế bào T.
Đột biến thêm-chức-năng IL7R	Tăng cường tín hiệu sinh tồn trong tế bào lympho, dẫn đến kết	Mất EBF1	Mất khả năng điều hòa phát triển tế bào B, liên quan đến

Đột biến (Tiên lượng tốt hơn)	Cơ Chế	Đột biến (Tiên lượng xấu hơn)	Cơ Chế
	quả tốt hơn trong một số trường hợp ALL.		đáp ứng điều trị kém và tỷ lệ tái phát cao hơn.
PTPN11 Wild-Type	Ngăn chặn sự tăng sinh không được điều hòa, mang lại kết quả thuận lợi.	Mất RB1	Mất hoạt động ức chế khối u RB1 dẫn đến sự tiến triển của chu kỳ tế bào không được kiểm soát và bệnh bạch cầu ác tính hơn.
Liên hợp ZBTB16-RARA	Liên hợp tăng cường tín hiệu phân biệt, dẫn đến kết quả tốt hơn ở một số <u>dòng ALL hỗn hợp (mixed lineage)</u>	ĐB WT1	Đb WT1 làm suy giảm chức năng ức chế khối u, dẫn đến bệnh tiến triển hung hãn hơn và đáp ứng kém với điều trị.
Mất ERG	Liên quan đến kết quả thuận lợi do cải thiện sự điều hòa biểu hiện gen trong các tế bào ung thư bạch cầu.	ĐB PHF6	Đột biến PHF6 phá vỡ sự điều hòa chromatin, liên quan đến tiên lượng xấu ở ALL tế bào T.
RUNX1: Wild-Type	Wild-type RUNX1 bảo tồn sự biệt hóa tạo máu và có liên quan đến tiên lượng tốt hơn.	ĐB NR3C1	Làm suy giảm chức năng thụ thể glucocorticoid, dẫn đến kháng thuốc steroid và dẫn đến kết quả kém.
ĐB RAG1/2	Đột biến RAG1/2 thúc đẩy đáp ứng tốt hơn với trị liệu do khả năng biệt hóa tế bào cao hơn.	ĐB SETBP1	Làm suy yếu quá trình điều hòa phiên mã gen và cấu trúc chromatin, có liên quan đến tình trạng bệnh nặng hơn và tiên lượng xấu hơn.

Đột biến (Tiên lượng tốt hơn)	Cơ Chế	Đột biến (Tiên lượng xấu hơn)	Cơ Chế
Đột biến kích hoạt IKZF3 (Aiolos).	Tăng cường sự biệt hóa tế bào lympho và có liên quan đến kết quả thuận lợi trong ALL.	Mất ERG	Liên quan đến tiên lượng xấu do sự điều hòa gen bị gián đoạn trong các tế bào ung thư bạch cầu.

5. CHẨN ĐOÁN ALL/LBL:

Việc chẩn đoán ALL/LBL đòi hỏi hình thái đặc trưng và chẩn đoán miễn dịch của các tế bào từ máu ngoại vi, tủy xương, hạch bạch huyết và/hoặc các mô liên quan khác:

5.1. Hình thái học: (xem Hình 1 ở trang 5)

- tế bào nhỏ với tế bào chất ít, chất nhiễm sắc nhân cô đặc và nucleoli không rõ ràng, hoặc
- tế bào lớn hơn với lượng tế bào chất vừa phải, chất nhiễm sắc phân tán và nhiều nhân;
- có thể có các hạt tế bào chất thô azurophilic,
- Thanh Auer luôn không có.

5.2. Chẩn đoán miễn dịch của ALL/LBL:

- đòi hỏi phải xác nhận dòng lymphoblast và loại trừ dòng tủy (myeloblast) bằng phương pháp đo dòng chảy tế bào (Flow Cytometry) và/hoặc hóa học tế bào (cytochemistry).

- Dòng lympho được định nghĩa như sau:

Các tế bào lympho dòng B hầu như luôn dương tính với các dấu ấn tế bào B CD19, CD79a và CD22 trong tế bào chất, âm tính với CD3 (kháng nguyên tế bào T) và myeloperoxidase (MPO).

Các dấu ấn tế bào B nếu xét một cách riêng lẻ thì không đặc trưng cho ALL/LBL dòng B, nhưng khi kết hợp chúng lại với nhau, chúng có thể giúp chẩn đoán chính xác hơn.

Mặc dù không có sự đồng thuận về tỷ lệ tối thiểu của các nguyên bào lympho (lymphoblast) trong tủy xương, vẫn nên tránh chẩn đoán B-ALL/LBL khi có <20% nguyên bào lympho.

6. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT:

Các dấu hiệu và triệu chứng hiện tại của ALL/LBL thường không đặc hiệu và hình thái học đơn thuần không đủ giá trị phân biệt, vì vậy điều quan trọng là phải xem xét các đặc điểm giúp phân biệt ALL/LBL với một loạt các bệnh lý ác tính và không ác tính.

6.1. Bệnh lý ác tính:

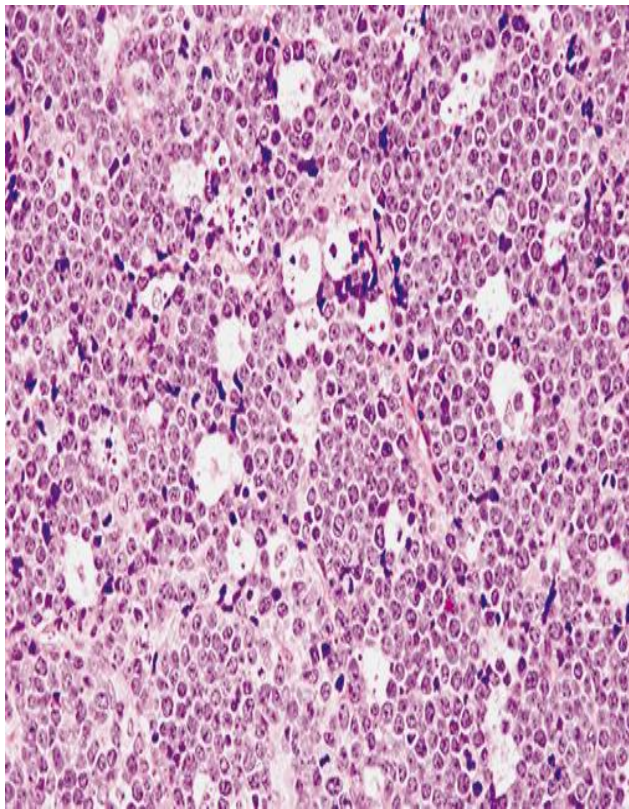
6.1.1. Ung thư hạch Burkitt (Burkitt lymphoma):

Ung thư hạch Burkitt (Burkitt Lymphoma = BL) là một loại ung thư hạch không Hodgkin tế bào B có tính xâm lấn cao, có thể xuất hiện với khối u phát triển nhanh chóng (ví dụ như khối ở hàm hoặc bụng) và/hoặc dưới dạng bệnh bạch cầu.

BL có thể có sự trùng lặp về mặt lâm sàng và hình thái với ALL/LBL.

Mô học của BL thường cho thấy các tế bào cỡ trung bình đơn hình có khả năng tăng sinh cao với tế bào chất ưa bazơ (thường có hình dạng "bầu trời đầy sao") thường lớn hơn nguyên bào lympho của ALL/LBL. (HÌNH 3)

BL được phân biệt với ALL/LBL bởi kiểu hình miễn dịch tế bào B với trung tâm mầm trưởng thành đặc trưng và sự hoán vị liên quan đến sự sắp xếp lại của nhiễm sắc thể 8 và/hoặc gen MYC.



HÌNH 3: Tế bào ung thư lymphoma Burkitt

Các tế bào ung thư có kích thước trung bình, tương tự như kích thước của nhân mô bào lành tính. Chúng có đường viền hạt nhân tròn, nhiều hạt nhân, nguyên phân thường xuyên và tế bào chất ưa bazơ. Các đại thực bào với nhân pyknotic chìm và các mảnh vụn hạt nhân cũng có mặt.

Nhuộm với hematoxylin-eosin.

Với sự cho phép của: loachim HL, Medeiros LJ. Ung thư hạch Burkitt. Trong: Bệnh lý hạch bạch huyết của loachim, tái bản lần thứ 4, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. Bản quyền © 2009 Lippincott Williams & Wilkins.

© 2024 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. Mọi quyền

được bảo lưu.

6.1.2. Những bệnh bạch cầu cấp tính khác (Other acute leukemias):

i. Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (Acute myeloid leukemia = AML):

Nguyên bào tủy của AML thường là những tế bào chưa trưởng thành với nhân lớn, nhân nổi rõ và một lượng tế bào chất màu xanh nhạt thay đổi (đôi khi có hạt mờ và/hoặc hình que Auer). Các tế bào AML thường nhuộm màu myeloperoxidase (MPO) hoặc lysozyme và thường âm tính với kháng nguyên tế bào B và T cũng như TdT; một số trường hợp biểu hiện kháng nguyên AML liên quan đến tế bào gốc hoặc dòng bạch huyết.

Biểu hiện kháng nguyên trong bệnh bạch cầu cấp tính dòng tủy

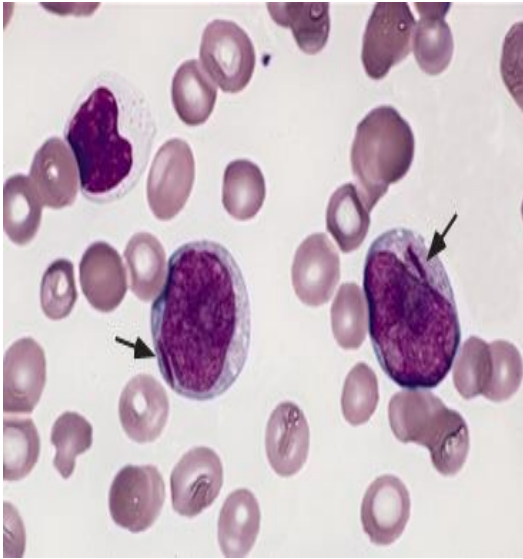
Antigen	Expressed at diagnosis (percent)	Expressed at relapse (percent)
CD2	11	22
CD3	2	0
CD4dim	72	78
CD7	22	30

CD11b	41	37
CD13	98	97
CD14	12	8
CD15	82	78
CD32	76	74
CD33	75	78
CD34	64	74
CD38	96	94
CD56	17	21
CD64	50	45
HLADr	76	74

Bảng này cho biết tần suất biểu hiện kháng nguyên khi chẩn đoán và khi tái phát ở 153 bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính de novo đã đăng ký tham gia CALGB 8361. Xét nghiệm được thực hiện bằng phương pháp tế bào học dòng chảy đa thông số từ một phòng thí nghiệm tham chiếu duy nhất. Những kháng nguyên có mặt trong phần lớn các trường hợp được thể hiện bằng chữ in đậm.

Trích dẫn từ: Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). Blood 2001; 97:3574.

Nguyên bào tủy với que Auer trong bệnh bạch cầu cấp tính dòng tủy



HÌNH 4: Phết tế bào ngoại vi từ một bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính. Có hai nguyên bào tủy, là những tế bào lớn có tỷ lệ hạt nhân và tế bào chất cao và nucleoli. Mỗi nguyên bào tủy có cấu trúc giống hình que màu hồng/đỏ (thanh Auer) trong tế bào chất (mũi tên).

Từ Brunning RD, McKenna RW. Tumors of the bone marrow. Atlas of tumor pathology (electronic fascicle), 1994, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology.

AML là bệnh bạch cầu cấp tính phổ biến nhất ở người lớn và chiếm khoảng 80% trường hợp ở nhóm tuổi này. Ngược lại, AML chiếm ít hơn 10% bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em < 10 tuổi.

Gần như tất cả các trường hợp AML đều có liên quan đến đột biến gen mắc phải, nhưng nguyên nhân cơ bản vẫn chưa rõ ràng đối với hầu hết các ca.

Đôi khi, nó liên quan đến các bất thường gen ở dòng mầm (thường là do di truyền) (ví dụ: trisomy 21; thiếu máu Fanconi; các biến thể gây bệnh dòng mầm của CEBPA, DDX41 và RUNX1).

Trong một số trường hợp, AML xuất hiện trước quá trình tạo clone máu (Clonal Hematopoiesis = CH), chẳng hạn như CH có tiềm năng không xác định (CH of indeterminate potential = CHIP), giảm clone tế bào có ý nghĩa không xác định (clonal cytopenia of undetermined significance = CCUS), hội chứng rối loạn sinh tủy/u tân sinh (myelodysplastic syndromes/neoplasms), u tăng sinh tủy (myeloproliferative neoplasms) hoặc tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria).

ii. Bệnh bạch cầu cấp tính không phân biệt (acute undifferentiated leukemia = AUL):

Nhìn chung, các tế bào blast AUL không thể phân biệt được với các tế bào B-ALL/LBL về mặt hình thái, nhưng được phân biệt bằng phenotype miễn dịch:

Các blasts AUL không biểu hiện các kháng nguyên đặc hiệu của dòng dõi bằng kỹ thuật tế bào học dòng chảy hoặc hóa mô miễn dịch, trong khi blast của ALL/LBL biểu hiện kháng nguyên B- hoặc T-lymphoid.

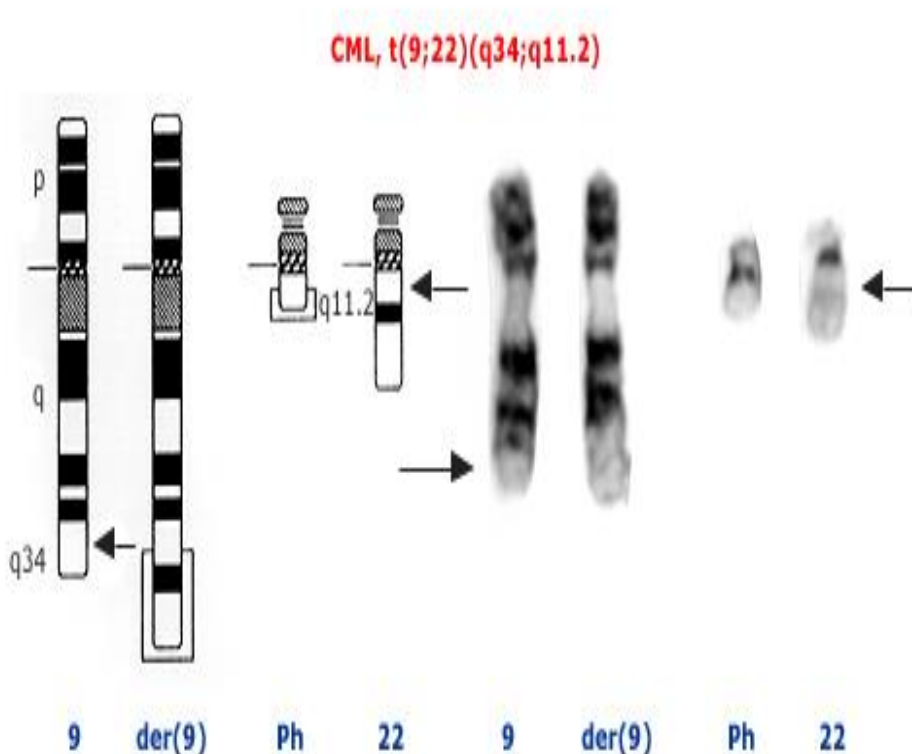
iii. Bệnh bạch cầu cấp tính phenotype hỗn hợp (mixed phenotype acute leukemia (MPAL):

Chẩn đoán MPAL đòi hỏi phải có **cả** dấu ấn dòng tủy (myeloid) và dòng bạch huyết (lymphoid) bằng kỹ thuật tế bào học dòng chảy (flow cytometry) và/hoặc hóa mô miễn dịch (immunohistochemistry).

6.1.3. Bệnh bạch cầu mãn tính cầu dòng tủy (Chronic myeloid leukemia = CML):

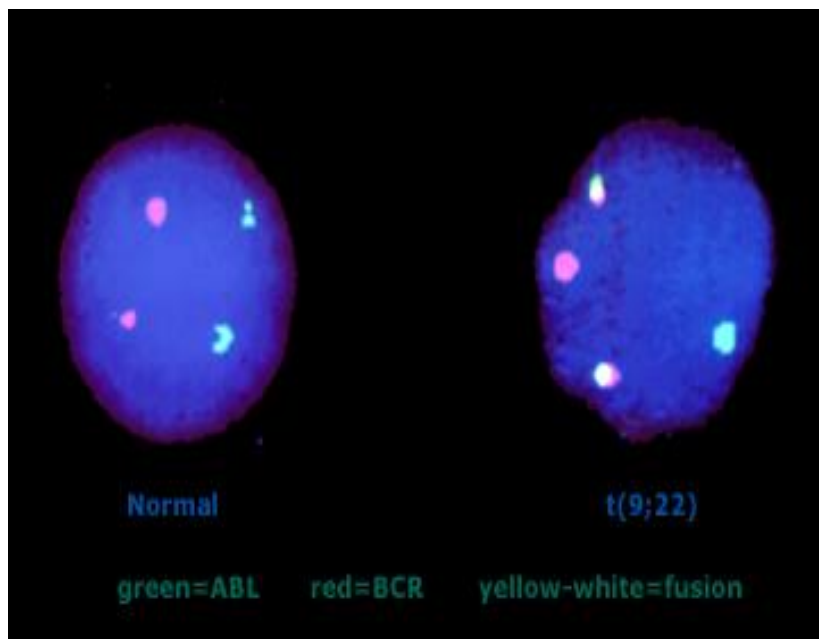
CML được coi là một quần thể mở rộng của các tế bào tủy ở các giai đoạn biệt hóa khác nhau với đặc tính t(9;22) (nhiễm sắc thể Philadelphia) với sự sắp xếp lại BCR-ABL1, có thể đi kèm với các triệu chứng lách to và/hoặc lâm sàng khác của leukemia. Tuy nhiên, khoảng 10% CML trong giai đoạn BLAST có thể có quần thể nguyên bào lympho chiếm ưu thế. CML có thể được phân biệt với ALL/LBL bằng cách phát hiện t(9;22) hoặc BCR-ABL1 trong tế bào tủy.

HÌNH 5: NST Philadelphia trong CML:



Hình nhuộm Giemsa (TRÁI) and một phần karyotype (PHẢI) của t(9;22)(q34;q11.2). Điểm gãy (breakpoints) được biểu thị bằng các mũi tên trên các nhiễm sắc thể tương đồng bình thường (normal chromosome homologs). Các đoạn chuyển vị được biểu hiện trên hình der(9) và Ph. Sự chuyển vị dẫn đến nhiễm sắc thể 9 [der(9)] dài hơn một chút và nhiễm sắc thể 22 [der(22)] ngắn hơn một chút, được gọi là nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph).

HÌNH 6: Phép lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) của hạt nhân bình thường và hạt nhân có t(9;22):



Đầu dò ABL (xanh lá cây) và BCR (đỏ) hai màu trải dài các vùng điểm gãy tương ứng của chúng, tạo ra hai tín hiệu đỏ và hai tín hiệu xanh trong một nhân bình thường (ở bên trái).

Trong tế bào t(9;22) (ở bên phải), các tín hiệu màu đỏ và xanh lục tương ứng với các gen ABL và BCR bình thường, trong khi hai tín hiệu hợp nhất màu trắng vàng tương ứng với nhiễm sắc thể Ph và sản phẩm chuyển vị cân bằng đối ứng NST 9.

Chẩn đoán CML trước tiên được nghi ngờ bằng cách xác định các dấu hiệu điển hình trong máu và tủy xương, sau đó được xác nhận bằng xét nghiệm nhiễm sắc thể Philadelphia, gen tổng hợp BCR::ABL1 hoặc mRNA tổng hợp BCR::ABL1 bằng phương pháp gen học tế bào cổ điển, huỳnh quang phân tích lai tại chỗ (FISH) hoặc phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược (RT-PCR). Có một số rối loạn khác giống với CML về mặt lâm sàng, bao gồm phản ứng bạch cầu (leukemoid reaction), bệnh bạch cầu tủy bào ở trẻ vị thành niên (juvenile myelomonocytic leukemia), bệnh bạch cầu tủy bào đơn nhân mãn tính (chronic myelomonocytic leukemia), bệnh bạch cầu bạch cầu eosin mãn tính (chronic eosinophilic leukemia), bệnh bạch cầu bạch cầu trung tính mãn tính (chronic neutrophilic leukemia), các bệnh tăng sinh tủy khác (other myeloproliferative neoplasms) và bệnh bạch cầu nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph) khác (other Philadelphia chromosome (Ph)-positive leukemias).

6.1.4. Bệnh bạch cầu tủy bào ở trẻ vị thành niên (Juvenile myelomonocytic leukemia = JMML):

JMML, còn được gọi là "CML vị thành niên" là một rối loạn gây tử vong hiếm gặp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, đặc trưng bởi sự kết hợp của gan lách to, bệnh hạch bạch huyết (lymphadenopathy), xanh xao, sốt và phát ban trên da.

Ngược lại với CML, karyotype trong JMML là bình thường hoặc đôi khi biểu hiện đơn NST 7, và hiếm khi tiến triển thành bệnh bạch cầu cấp tính.

Many patients with JMML have mutations in genes that encode elements of the () GM-CSF signal transduction pathway, including *PTPN11*, *NRAS* and *KRAS2*, *CBL*, and *NF1*

Nhiều bệnh nhân mắc JMML có đột biến gen mã hóa các yếu tố của đường dẫn truyền tín hiệu GM-CSF (yếu tố kích thích đại thực bào bạch cầu hạt = granulocyte macrophage colony-stimulating factor), bao gồm PTPN11, NRAS và KRAS2, CBL và NF1

Tiêu chuẩn chẩn đoán JMML của WHO

I. Đặc điểm lâm sàng và huyết học (bắt buộc phải có cả 4 đặc điểm)

▪ Số lượng bạch cầu đơn nhân máu ngoại vi $\geq 1 \times 10^9/L$
▪ Tỷ lệ blast trong máu ngoại vi và tủy xương <20%
▪ Lách to
▪ Thiếu nhiễm sắc thể Philadelphia (BCR/ABL1)

II. Đặc điểm Gen (1 phát hiện là đủ)

- Đột biến soma ở PTPN11*, KRAS*, NRAS*, NF1 hoặc CBL
- Mất tính dị hợp tử của CBL[¶]

III. Đối với những bệnh nhân không có đặc điểm di truyền, ngoài các đặc điểm lâm sàng và huyết học nêu ở mục I, phải đáp ứng các tiêu chí sau:

- Monosomy 7 hoặc
- Bất kỳ nhiễm sắc thể bất thường nào khác hoặc
- Ít nhất 2 trong các tiêu chuẩn sau:
 - Hemoglobin F tăng theo tuổi

- Tế bào tủy tiền thân hoặc hồng cầu tiền thân trên phết máu ngoại vi
- GM-CSF phản ứng rất nhạy trong xn (colony assay)
- Quá trình tăng phospho của STAT5

Chú Giải:

WHO: World Health Organization; NF1: neurofibromatosis type 1; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; JMML: juvenile myelomonocytic leukemia.

* Đột biến dòng mầm (chỉ ra hội chứng Noonan) cần được loại trừ.

Thình thoảng db dị hợp tử của splice site.

Với sự cho phép của Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ, từ Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 2015; 125:1083. Copyright © 2015.

6.1.5. Bệnh bạch cầu mãn tính myelomonocytic (Chronic myelomonocytic leukemia = CMML):

Bệnh bạch cầu tủy bào đơn nhân mãn tính (CMML) là một bệnh u sinh tủy/tăng sinh tủy (myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm) đặc trưng bởi sự sản xuất quá mức các tế bào bạch cầu đơn nhân trưởng thành (maturing monocytic cells) và đôi khi là bạch cầu trung tính loạn sản (dysplastic neutrophils), thường đi kèm với thiếu máu (anemia) và/hoặc giảm tiểu cầu (thrombocytopenia, platelets = thrombocytes) .

Không giống như CML, hình thái tủy xương trong CMML cho thấy những thay đổi loạn sản nổi bật trong ít nhất hai của ba dòng tủy. Ngoài ra, xét nghiệm gen không chứng minh được có BCR::ABL1, nhiễm sắc thể Ph hoặc các sản phẩm của chúng.

6.1.6. Bệnh bạch cầu mãn tính eosinophilic (Chronic eosinophilic leukemia = CEL):

Bệnh bạch cầu mãn tính eosinophilic là một bệnh rối loạn tăng sinh tủy mãn tính hiếm gặp, đặc trưng bởi sự sản xuất quá mức bạch cầu eosinophils có vẻ bình thường trong tủy xương với sự tăng sinh trong máu và xâm nhập vào các cơ quan dẫn đến tổn thương cơ quan đích.

Tiêu chuẩn của WHO về CEL và hội chứng tăng bạch cầu eosinophil :

◆ Yêu Cầu

Tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi (>1500/microl)
Tăng số lượng bạch cầu ái toan trong tủy xương
Nguyên bào tủy (myeloblast) <20% trong máu ngoại vi hoặc tủy xương

◆ Điều Kiện bị Loại Trừ

Tăng bạch cầu ái toan phản ứng (Reactive eosinophilia)

Dị ứng (Allergy)
Bệnh ký sinh trùng (Parasitic diseases)
Bệnh truyền nhiễm (Infectious diseases)
Bệnh phổi (ví dụ, viêm phổi quá mẫn (hypersensitivity pneumonia), viêm phổi Loeffler)
Rối loạn collagen mạch máu (collagen vascular disorders)

Rối loạn khối u với tăng bạch cầu ái toan phản ứng thứ phát (Neoplastic disorders with secondary reactive eosinophilia)

U lympho tế bào T (T cell lymphomas), (ví dụ, Bệnh nấm mycosis fungoides, Hội chứng Sézary)
Ung thư hạch Hodgkin (Hodgkin lymphoma)
Bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính (Acute lymphoblastic leukemia)
Bệnh tế bào mast (Mastocytosis)

Rối loạn tân sinh trong đó bạch cầu ái toan là một phần của bản sao tân sinh (Neoplastic disorders in which eosinophils are part of the neoplastic clone)

-Bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (Chronic myeloid leukemia) (Ph1 + or BCR/ABL +)
-Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (Acute myeloid leukemia) [ví dụ, FAB M4Eo với inv(16), t(16;16)(p13;q22)]
-Các rối loạn tăng sinh tủy khác (Other myeloproliferative disorders) ví dụ, bệnh đa hồng cầu (polycythemia vera); bệnh tăng tiểu cầu không rõ nguyên nhân (= essential thrombocytosis): số lượng tiểu cầu lớn hơn 450000 với sự đb của Janus kinase 2 (JAK2), Calreticulin (CALR) hoặc đột biến

của virus gây bệnh bạch cầu tủy xương (myeloproliferative leukemia virus oncogene = MPL); **bệnh xơ tủy mãn tính không nguyên nhân** (chronic idiopathic myelofibrosis).

◆ **Chẩn Đoán Phân Biệt**

Hội chứng tăng bạch cầu ái toan:

Chẩn đoán này được thể hiện nếu không có căn bệnh nào có thể làm tăng bạch cầu ái toan, không có quần thể tế bào T bất thường nào và không có bằng chứng cho bệnh ác tính dòng tủy.

Bệnh bạch cầu ái toan mãn tính (Chronic eosinophilic leukemia=CEL):

Chẩn đoán này được đưa ra nếu các tế bào tủy chứng minh được sự bất thường của một dòng của nhiễm sắc thể, hoặc tế bào blast có trong máu ngoại vi (>2%) hoặc trong tủy xương (>5 đến <19 % của tế bào có nhân).

Gen học tế bào trong CEL có thể bình thường hoặc biểu hiện các bất thường về dòng bất thường bao gồm del(4q12), sắp xếp lại 5q22, 12p12-13 hoặc 8p11. Về mặt phân tử, một số trường hợp có sự sắp xếp lại liên quan đến tyrosine kinase PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 hoặc JAK2.

6.1.7. Bệnh bạch cầu mãn tính trung tính (Chronic neutrophilic leukemia = CNL)

CNL là một rối loạn hiếm gặp, đặc trưng bởi sự tăng sinh bạch cầu hạt trưởng thành trong máu và tủy, và thâm nhiễm vào các cơ quan dẫn đến gan lách to. Thường có sự tạo hạt độc hại trong bạch cầu trung tính, tăng phân chia hạt nhân và tăng alkaline phosphatase trong bạch cầu (leukocyte alkaline phosphatase = LAP).

Tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO đối với CNL

i. Bạch cầu máu ngoại vi $\geq 25 \times 10^9/L$

Bạch cầu trung tính phân đoạn là $\geq 80\%$ số lượng bạch cầu
Tiền bạch cầu trung tính (promyelocytes, myelocytes và metamyelocytes) là $< 10\%$ of WBC
Nguyên bào tủy (myeloblasts) hiếm khi được thấy.
Số lượng bạch cầu đơn nhân $< 1 \times 10^9/L$
Không có rối loạn u hạt (dysgranulopoiesis)
ii. Tủy xương nhiều tế bào
Bạch cầu hạt trung tính (neutrophil granulocytes) tăng về tỷ lệ và số lượng
Sự trưởng thành của bạch cầu trung tính (neutrophil) có vẻ bình thường
Nguyên bào tủy (Myeloblast) $< 5\%$ tế bào có nhân
iii. Không đáp ứng tiêu chí của WHO cho <i>BCR-ABL1⁺</i> CML, PV, ET, or PMF
iv. Không sắp xếp lại <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , or <i>FGFR1</i> , or <i>PCM1-JAK2</i>
v. Sự hiện diện của CSF3R T618I hoặc đột biến CSF3R kích hoạt khác
HOẶC
Trong trường hợp không có đột biến CSF3R, sự hiện diện bạch cầu trung tính (neutrophilia) dai dẳng (ít nhất 3 tháng), lách to và không xác định được nguyên nhân gây ra bạch cầu trung tính phản ứng bao gồm không có khối u tế bào plasma hoặc, nếu có, chứng minh sự định dòng (clonality) của tế bào tủy bằng các cách nghiên cứu gen học tế bào hoặc phân tử

Việc chẩn đoán bệnh bạch cầu trung tính mãn tính đòi hỏi tất cả 5 tiêu chí.

CHÚ GIẢI:

CML: chronic myeloid leukemia; ET: essential thrombocythemia; PV: polycythemia vera; PMF:

primary myelofibrosis; WBC: white blood cell count; WHO: World Health Organization

6.1.8. Các khối u tủy/bạch huyết liên quan đến tăng bạch cầu ái toan và sắp xếp lại PDGFRA, PDGFRB hoặc FGFR1 hoặc với liên hợp PCM1-JAK2 (Myeloid/lymphoid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 or with PCM1-JAK2 fusion)

Những khối u hiếm gặp này thường xuất hiện với bệnh hạch bạch huyết (lymphadenopathy) do sự tăng sinh của các nguyên bào lympho dòng T có hình thái và kiểu hình miễn dịch không thể phân biệt được với LBL thông thường

Những sự sắp xếp lại gen này cũng hiện diện trong các tế bào dòng tủy cũng như các nguyên bào lympho, và những rối loạn này nên được nghi ngờ nếu xét nghiệm máu cho thấy tăng bạch cầu ái toan. Chúng được chẩn đoán dựa trên việc xác định một trong những sự sắp xếp lại gen gây bệnh (được liệt kê ở trên), điển hình là bằng phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (FISH)

6.1.9. Thiếu máu không tái tạo (Aplastic anemia = AA)

Thiếu máu bất sản (AA) có thể xuất hiện ở trẻ em dưới dạng giảm toàn thể huyết cầu

(pancytopenia) với giảm hồng cầu lưới (reticulocytopenia) (thường < 10.000/microL) và tủy xương giảm tế bào rất sâu với sự giảm tất cả các yếu tố tạo máu. Ngược lại với ALL/LBL, AA không có sự xâm nhập của các tế bào ác tính; thay vào đó, khoang tủy phần lớn bao gồm các tế bào mỡ và mô đệm (stroma) của tủy.

6.1.10. Khối u tế bào xanh tròn nhỏ (small round blue cell tumors =

SRBCT)

Ở trẻ em, **srbct**, bao gồm **Ewing sarcoma (ES)** và **khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy ngoại biên (peripheral primitive neuroectodermal tumor = PNET)** có thể giống B-ALL/LBL về mặt hình thái, nhưng những rối loạn này được phân biệt bằng một quần thể đồng nhất gồm các tế bào nhỏ, tròn, màu xanh dương với nhân tăng sắc tố và tế bào chất ít ỏi; không có dấu ấn B-lymphoid; và

có thể bao gồm một số phát hiện về gen học tế bào và/hoặc phân tử nhất định (ví dụ: t(11;22)(q24;q12), EWSR1-FLI1 rearrangement).

6.2. Rối loạn không ác tính

6.2.1. Giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) và các nguyên nhân khác

Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát (ITP) và các nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu ở trẻ em

Những phát hiện hỗ trợ chẩn đoán ITP	Những phát hiện gợi ý một chẩn đoán thay thế	
	Phát Hiện	Các chẩn đoán thay thế tiềm năng
Lịch sử và biểu hiện lâm sàng		
<p>Đứa trẻ trước đây khỏe mạnh nhưng lại xuất hiện đốm xuất huyết đột ngột và dễ bị bầm tím</p> <p>Tiền sử bệnh do virus hoặc tiêm chủng (trong 60% trường hợp)</p> <p>Không có triệu chứng toàn thân, chỉ chảy máu niêm mạc</p>	<p>Các triệu chứng toàn thân (ví dụ: sốt, chán ăn, sụt cân, đau xương hoặc khớp, phát ban không xuất huyết, các triệu chứng tiêu hóa, đau đầu)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bệnh ác tính ▪ Suy giảm miễn dịch (ví dụ: CVID, WAS, hội chứng DiGeorge) ▪ Nhiễm trùng (ví dụ: EBV, CMV, HIV) ▪ Rối loạn tự miễn dịch (ví dụ: SLE, ALPS) ▪ Suy tủy xương mắc phải hoặc di truyền (thiếu máu bất sản)
	<p>Tiền sử nhiễm trùng tái phát và/hoặc chậm tăng trưởng</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suy giảm miễn dịch (ví dụ, CVID, WAS, hội chứng del 22q11.2)
	<p>Tiền sử gia đình bị giảm tiểu cầu hoặc các vấn đề về chảy máu</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rối loạn tiểu cầu di truyền ▪ Hội chứng suy tủy xương di truyền
Khám		
	<p>Bệnh hạch bạch huyết hoặc gan lách to.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bệnh ác tính

<p>Khám bình thường ngoại trừ chảy máu niêm mạc (đốm xuất huyết, vết bầm tím)</p>		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALPS = Autoimmune lymphoproliferative syndrome ▪ Nhiễm trùng (ví dụ: EBV, CMV, HIV))
	<p>Đặc điểm dị dạng, bất thường về xương (ví dụ: tầm vóc thấp, bất thường ở ngón tay cái và cánh tay (forearm)), sắc tố da bất thường, điếc hoặc đục thủy tinh thể (cataract).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rối loạn tiểu cầu di truyền ▪ Hội chứng suy tủy xương di truyền
<p>Xét Nghiệm</p>		
<p>Giảm tiểu cầu đơn độc[*]</p>	<p>Đồng thời, bất thường về hồng cầu và/hoặc bạch cầu trên công thức máu &/hoặc phết máu*</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bệnh bạch cầu ▪ Hội chứng suy tủy xương ▪ Evans syndrome: Hội chứng Evans (ES) được định nghĩa là sự kết hợp đồng thời hoặc tuần tự của bệnh thiếu máu tán huyết tự miễn dịch ảm (auto-immune haemolytic anemia (AIHA)) với giảm tiểu cầu miễn dịch (immune thrombocytopenia=ITP) và giảm bạch cầu tự miễn (autoimmune neutropenia) ít gặp hơn. ES là một tình huống hiếm gặp. ▪ ALPS ▪ Bệnh vi mạch huyết khối (Thrombotic microangiopathy) Ban xuất huyết giảm tiểu cầu

		<p>huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura =TTP), hội chứng urê huyết tán huyết (hemolytic uremic syndrome=HUS) và đông máu nội mạch lan tỏa (disseminated intravascular coagulation=DIC) thuộc một nhóm bệnh lý lớn hơn được gọi là bệnh vi mạch huyết khối (thrombotic microangiopathies=TMA). TMA được đặc trưng rộng rãi bởi sự hình thành vi huyết khối thứ phát sau tổn thương nội mô. Trong TMA, cục máu đông hình thành và khi các tế bào hồng cầu đi qua cục máu đông, các tế bào bị tổn thương và bị ly giải, gây tan máu. Sự tan máu dẫn đến <u>thiếu máu tán huyết vi mô (microangiopathic hemolytic anemia=MAHA)</u>.</p>
<p>Kích thước tiểu cầu bình thường trên phết máu ngoại vi; Mean Platelet Volume (MPV) bình thường đến tăng nhẹ</p>	<p>Tiểu cầu khổng lồ hoặc nhỏ</p>	<p>Rối loạn tiểu cầu di truyền</p>
<p>Số lượng tiểu cầu bình thường trước đó</p>	<p>Số lượng tiểu cầu thấp được ghi nhận trên các CBC trước đó và chưa bao giờ có số lượng tiểu</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rối loạn tiểu cầu di truyền ▪ Hội chứng suy tủy xương di truyền

	cầu bình thường được ghi nhận	
--	-------------------------------	--

Bảng này tóm tắt các đặc điểm lâm sàng phù hợp với ITP ở trẻ em và các đặc điểm gợi ý nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu. ITP phần lớn là một chẩn đoán lâm sàng được thực hiện ở những bệnh nhân có biểu hiện khỏe mạnh bị giảm tiểu cầu đơn độc và không có dấu hiệu hoặc triệu chứng toàn thân khác. ITP là một chẩn đoán loại trừ, do đó các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu khác phải được loại trừ trước.

TỪ VIẾT TẮT/CHÚ GIẢI:

AIHA: autoimmune hemolytic anemia; ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome; CBC: complete blood count; CMV: cytomegalovirus; CVID: common variable immunodeficiency; EBV: Epstein-Barr virus; HIV: human immunodeficiency virus; HUS: hemolytic uremic syndrome; MPV: mean platelet volume; RBC: red blood cell; SLE: systemic lupus erythematosus; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; WAS: Wiskott-Aldrich syndrome; WBC: white blood cell.

* Thiếu máu có thể gặp ở trẻ bị chảy máu đáng kể liên quan đến ITP (ví dụ như chảy máu cam hoặc chảy máu kinh nguyệt nhiều), và số lượng bạch cầu có thể tăng hoặc giảm ở mức độ vừa phải ở trẻ bị nhiễm virus trước đó hoặc đang diễn ra. Thiếu máu không tương xứng với mất máu, tăng bạch cầu hoặc giảm bạch cầu rõ rệt, hoặc giảm toàn thể huyết cầu nên nhanh chóng xem xét các chẩn đoán thay thế. Các phát hiện trên phết tế bào ngoại vi không phù hợp với ITP bao gồm các dạng WBC sớm (sự hiện diện của BLAST), tế bào schistocytes [schistocytes là những mảnh hồng cầu; sự hiện diện $\geq 1\%$ schistocytes trên phết máu ngoại vi (Peripheral Blood Smear = PBS) là một tiêu chí quan trọng để chẩn đoán bệnh lý vi mạch huyết khối (thrombotic microangiopathy = TMA). Báo cáo về tế bào schistocytes đã được chuẩn hóa bởi Hội đồng Tiêu chuẩn hóa Huyết học Quốc tế (International Council for Standardization in Hematology = ICSH)], tế bào hình cầu và tiểu cầu khổng lồ.

Thuốc liên quan đến giảm tiểu cầu đơn độc:

Thuốc	Cơ chế
Abciximab	DITP (giảm tiểu cầu miễn dịch do thuốc)

Aceclofenac	DITP
Acetaminophen	DITP; kháng thể phản ứng với chất chuyển hóa thuốc, chú không phải là thuốc chưa được sửa đổi
Alemtuzumab	ITP [*] Giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune thrombocytopenia)
Amiodarone	DITP
Aspirin	DITP
Atezolizumab	DITP
Aztreonam	DITP
Beta-lactam antibiotics (penicillins, cephalosporins, flucloxacillin)	DITP
Bisoprolol	DITP
Carbamazepine	DITP
Ceftriaxone	DITP
Cetirizine	DITP
COVID-19 vaccines	ITP, (VITT = Vaccine-induced immune thrombotic Thrombocytopenia) Giảm tiểu cầu huyết khối miễn dịch do vắc xin
Daptomycin	Ức chế tủy xương (phụ thuộc vào liều) và DITP
Dexamethasone	DITP
Diazoxide	DITP

Diclofenac	DITP
Diltiazem	DITP
Durvalumab	DITP
Eptifibatide	DITP
Ethambutol	DITP
Ethosuximide	DITP
Exenatide	DITP
Felbamate	DITP
Fluorouracil	DITP
Furosemide	DITP
Gold compounds	DITP có thể tồn tại sau khi ngừng thuốc
Haloperidol	DITP
Heparin	Kháng thể phụ thuộc vào thuốc cũng kích hoạt tiểu cầu và có liên quan đến tụ huyết khối
Ibuprofen	DITP; ở một số bệnh nhân, kháng thể phản ứng với thuốc chưa biến đổi; ở những người khác, kháng thể chỉ phản ứng với thuốc đã chuyển hóa
Influenza vaccine (trivalent, inactivated)	DITP
Intravenous immune globulin (IVIG)	DITP
Ipilimumab	ITP
Irinotecan	DITP

Leucovorin	DITP
Levofloxacin	DITP
Linezolid	Ức chế tủy xương (phụ thuộc vào liều)
MMR vaccine	ITP
Mirtazapine	DITP
Naproxen	DITP; kháng thể phản ứng với thuốc đã chuyển hóa, không phải là thuốc <i>chưa</i> chuyển hóa
Natalizumab	ITP
Nivolumab	ITP
Ondansetron	DITP
Oseltamivir	DITP
Oxaliplatin	DITP
Palonosetron	DITP
Pembrolizumab	ITP
Penicillin	DITP
Phenytoin	DITP
Piperacillin (thành phần của piperacillin-tazobactam)	DITP
Pyrazinamide	DITP
Quetiapine	DITP

Quinidine	DITP
Quinine^Δ	DITP
Rifampin	DITP
Simvastatin	DITP
Sulfonamides	DITP
Suramin	DITP
Tacrolimus	DITP
Teicoplanin	DITP
Tirofiban	DITP
Trastuzumab	DITP
Trimethoprim- sulfamethoxazole	DITP; kháng thể cho cả hai thành phần đã được xác định
Valproic acid	Ức chế tủy xương (phụ thuộc vào liều)
Vancomycin[◇]	DITP
Volanesorsen	

Bảng này liệt kê các loại thuốc có bằng chứng về mối liên hệ nhân quả với tình trạng giảm tiểu cầu đơn độc; một số thực phẩm và đồ uống (ví dụ: đồ uống có chứa quinine, một số loại trà thảo dược, quả óc chó) cũng có thể gây giảm tiểu cầu. Các loại thuốc được liệt kê trong bảng này được lấy từ dữ liệu lâm sàng trong các báo cáo trường hợp đã công bố, xác định kháng thể phụ thuộc thuốc, kháng thể phản ứng tiểu cầu hoặc cả hai; nó cũng liệt kê các cơ chế của chúng.

Tiêu chí để đánh giá các báo cáo về nguyên nhân do thuốc bao gồm:

- i. Việc sử dụng thuốc trước khi xuất hiện tình trạng giảm tiểu cầu và sự phục hồi số lượng tiểu cầu được duy trì và hoàn toàn sau khi ngừng thuốc.
- ii. Không sử dụng thuốc nào khác trước khi xuất hiện tình trạng giảm tiểu cầu hoặc số lượng tiểu cầu vẫn bình thường mặc dù tiếp tục hoặc sử dụng lại các thuốc khác.
- iii. Các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu khác đã được loại bỏ.
- iv. Tái tiếp xúc với thuốc gây giảm tiểu cầu tái phát hoặc kháng thể kháng tiểu cầu phụ thuộc vào thuốc đã được chứng minh.

Các thuốc in **đậm** thường có liên quan đến mối quan hệ nhân quả.

Kháng thể phụ thuộc thuốc đã được chứng minh đối với tất cả các thuốc liên quan đến DITP ngoại trừ aspirin, ethosuximide, exenatide, filgrastim và linezolid.

* ITP là một phản ứng bất lợi hiếm gặp đối với alemtuzumab. Giảm tiểu cầu thường xuất hiện vài tháng sau khi tiếp xúc với alemtuzumab và đáp ứng tốt với các liệu pháp ITP chuẩn.

¶ Giảm tiểu cầu cũng có thể xảy ra khi bệnh nhân không tích cực dùng thuốc; nó thường đáp ứng với các liệu pháp ITP chuẩn.

△ Quinine cũng có thể gây ra bệnh lý vi mạch huyết khối và/hoặc bệnh lý giảm tế bào khác.

◇ Ngoài các công thức tiêm, vancomycin có thể có trong xi măng chỉnh hình dùng trong thay khớp.

Xét nghiệm ban đầu khi nghi ngờ giảm tiểu cầu miễn dịch

XN	Phát hiện trong ITP	Bình luận
Xét nghiệm thực hiện ở tất cả bệnh nhân nghi ngờ ITP		

Công thức máu (Complete blood count= CBC)	Giảm tiểu cầu đơn độc (tiểu cầu <100.000/microL), không thiếu máu hoặc giảm bạch cầu	Sự hiện diện của thiếu máu hoặc giảm bạch cầu đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận các rối loạn khác ngoài ITP
Công thức Bạch Cầu (Differential WBC count)	Bình thường	Sự ức chế tổng số lượng bạch cầu hoặc bạch cầu trung tính gợi ý suy tủy xương hoặc nhiễm virus đang hoạt động*
Chỉ số hồng cầu	Bình thường hoặc ít bất thường	Macrocytosis với hội chứng suy tủy xương (mắc phải/di truyền) .
Phết máu ngoại vi	Giảm tiểu cầu đơn độc, với tiểu cầu có kích thước bình thường; đôi khi, có thể lớn hơn. Không có bằng chứng tan máu (ví dụ: schistocytes). Không có tế bào blast. ITP sau nhiễm trùng có thể có các tế bào lympho hoạt hóa trông giống như blast.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiểu cầu dồn cục ở bệnh nhân không có triệu chứng ▪ Gợi ý rằng số lượng tiểu cầu đếm tự động không chính xác ▪ Chủ yếu là các tiểu cầu rất lớn (khổng lồ) gợi ý rối loạn tiểu cầu khổng lồ (ví dụ: bệnh liên quan đến MYH9) ▪ Tiểu cầu rất nhỏ chủ yếu gợi ý Hội chứng Wiskott-Aldrich ▪ Schistocytes gợi ý một quá trình tan máu[¶]
Kiểm tra bổ sung		
Số lượng hồng cầu lưới	Bình thường	Số lượng hồng cầu lưới tăng cao gợi ý quá trình tan máu [¶]

		Số lượng hồng cầu lưới thấp phù hợp với hội chứng suy tủy xương*
Xét nghiệm kháng globulin trực tiếp (Direct antiglobulin test=DAT; trước đây gọi là xét nghiệm Coombs trực tiếp)	ÂM	DAT dương tính gợi ý thiếu máu tán huyết tự miễn (autoimmune hemolytic anemia) nếu tình trạng tan máu đang diễn ra và nếu IVIG hoặc anti-D chưa được tiêm gần đây (ví dụ: trong vòng 2 tuần qua)
Globulin miễn dịch định lượng	Bình thường	Tình trạng suy giảm miễn dịch đa dạng thường gặp (common variable immunodeficiency) có liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch theo độ tuổi cụ thể của nồng độ IgG trong huyết thanh, kết hợp với nồng độ IgA &/hoặc IgM thấp .

Kết quả của các xét nghiệm ban đầu này, cùng với bệnh sử và khám thực thể, giúp đưa ra quyết định về các xét nghiệm tiếp theo để đánh giá các nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu.

Ghi Giải:

ITP: immune thrombocytopenia; WBC: white blood cell; MYH9: nonmuscle heavy-chain myosin-9; DAT: direct antiglobulin test; IVIG: intravenous immunoglobulin; anti-D: anti-D immunoglobulin, also known as anti-Rho immunoglobulin; Ig: immunoglobulin.

*Thâm nhiễm tủy xương có thể do một quá trình ác tính (bệnh bạch cầu hoặc ung thư hạch) hoặc do quá trình di truyền [tăng bạch cầu lympho thực bào máu (hemophagocytic lymphohistiocytosis)].

Ức chế tủy xương có thể là vô căn (thiếu máu bất sản = AA) hoặc do nhiễm virus hoặc thuốc.

Một loạt rối loạn có thể gây tan máu, bao gồm thiếu máu tán huyết tự miễn (autoimmune hemolytic anemia), hội chứng tan máu tăng urê (hemolytic uremic syndrome) hoặc ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối bẩm sinh (congenital thrombotic thrombocytopenic purpura).

6.2.2. Diagnosis:

ITP phần lớn là một chẩn đoán lâm sàng được thực hiện ở những bệnh nhân có biểu hiện rõ ràng, xuất huyết dưới da niêm mạc mà không có các dấu hiệu hoặc triệu chứng toàn thân khác và có xác nhận xét nghiệm về tình trạng giảm tiểu cầu đơn độc. ITP là một chẩn đoán loại trừ, do đó các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu khác phải được loại trừ. Trong hầu hết các trường hợp, chẩn đoán có thể được xác định dựa trên biểu hiện lâm sàng và kết quả xét nghiệm đánh giá ban đầu.

Đối với trẻ em có biểu hiện điển hình của ITP (Lúc khởi phát, đột ngột phát ban xuất huyết hoặc bầm tím ở trẻ có vẻ ngoài khỏe mạnh),

6.2.2.1. Chẩn đoán giả định về ITP có thể được thiết lập dựa trên tất cả các tiêu chí sau:

- Số lượng tiểu cầu <100.000/microL.
 - Công thức máu toàn phần (CBC) bình thường với số lượng bạch cầu, huyết sắc tố và hồng cầu lưới khác biệt bình thường.
 - Không có bất thường trên phết máu ngoại vi. Đặc biệt, không được có bằng chứng về sự tan máu hoặc blast (các tế bào lympho không điển hình do hoạt hóa của virus có thể được chấp nhận mặc dù có thể cần phải đo dòng tế bào để phân biệt chúng với blast của bệnh bạch cầu).
 - Không có dấu hiệu nào về bệnh sử và khám thực thể gợi ý nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu.
- Trẻ em <1 hoặc >10 tuổi nên được kiểm tra kỹ lưỡng hơn để phát hiện bất kỳ đặc điểm không điển hình nào.

6.2.2.2. Các phát hiện gợi ý chẩn đoán khác ngoài ITP bao gồm:

- Các triệu chứng toàn thân (ví dụ: sốt, chán ăn, đau xương hoặc khớp, nhức đầu hoặc sụt cân)
- Tiền sử mắc bệnh toàn thân có ý nghĩa lâm sàng
- Mở rộng các hạch bạch huyết, gan hoặc lá lách
- Ngón tay cái hoặc cẳng tay bất thường và/hoặc tổn thương da tăng hoặc giảm sắc tố (gợi ý thiếu máu Fanconi)
- Có tiền sử giảm tiểu cầu hoặc chảy máu không điển hình lâu dài

• Tiền sử gia đình bị giảm tiểu cầu hoặc chảy máu không rõ nguyên nhân.

Nguyên nhân chính gây giảm tiểu cầu ở trẻ em

Giảm tiểu cầu có tính hủy diệt

Qua trung gian miễn dịch

- ♣ Giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP)
- ♣ Giảm tiểu cầu do thuốc
- ♣ Rối loạn hệ thống tự miễn và hội chứng rối loạn miễn dịch (ITP thứ phát)
- ♣ Lupus ban đỏ hệ thống
- ♣ Hội chứng tăng sinh lympho tự miễn
- ♣ Hội chứng kháng thể kháng phospholipid
- ♣ Suy giảm miễn dịch đa dạng thường gặp
- ♣ Hội chứng DiGeorge (del. 22q11.2)

Kích hoạt và tiêu thụ tiểu cầu

- ♣ Rối Loạn Vi Mạch
 - Hội chứng tan máu-tăng urê
 - Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối
 - Đông máu rải rác nội mạch
- ♣ Phẫu thuật hoặc chấn thương lớn
 - Hội chứng Kasabach-Merritt

Phá hủy cơ học

Liệu pháp ngoài cơ thể (ví dụ, tim phổi nhân tạo)

Tích trữ và cô lập

Lách to
Bệnh von Willebrand loại 2B hoặc tiểu cầu

Giảm sản xuất tiểu cầu

Nhiễm trùng

Virus Epstein-Barr, cytomegalovirus, nhiễm trùng huyết do vi khuẩn, parvovirus, thủy đậu (varicella), rickettsia, virus sốt xuất huyết (dengue)

Thiếu hụt dinh dưỡng

Folate, B12, sắt

Suy tủy xương mắc phải

Thiếu máu không tái tạo

Hội chứng rối loạn sinh tủy

Thuốc (ví dụ, hóa trị)

Xạ Trị

Bệnh thâm nhiễm tủy xương

Bệnh bạch cầu

U lympho

Ung thư di căn

U hạt truyền nhiễm

Bệnh dự trữ

Nguyên nhân di truyền của suy giảm tạo huyết khối*

Hội chứng Wiskott-Aldrich/Giảm tiểu cầu liên kết với nhiễm sắc thể X

Hội chứng suy tủy xương di truyền

- Thiếu máu Fanconi
- Chứng xơ cứng bẩm sinh
- Hội chứng Shwachman-Diamond
- Giảm tiểu cầu vô tính bẩm sinh

Giảm tiểu cầu kèm theo hội chứng vắng radii

Giảm tiểu cầu amegakaryocytic với hội chứng đồng vị radius-ulna

Rối loạn tiểu cầu tính cách gia đình có khuynh hướng ác tính về huyết học

Hội chứng Bernard-Soulier

Các rối loạn liên quan đến MYH9

Hội chứng Paris-Trousseau

Giảm tiểu cầu liên kết X với rối loạn tạo hồng cầu

Ghi Chú: MYH9: chuỗi gen nặng myosin không có cơ.

7. TÓM TẮT & KẾT LUẬN:

Bệnh bạch cầu lympho cấp / u lympho lymphoblast (ALL/LBL) là bệnh ác tính của các tế bào lympho tiền thân, thường biểu hiện dưới dạng bệnh bạch cầu hoặc u lympho. Đây là loại ung thư phổ biến nhất ở trẻ em, chủ yếu gặp ở độ tuổi từ hai đến năm tuổi. Phần lớn các trường hợp không rõ nguyên nhân nhưng tỷ lệ mắc cao hơn ở trẻ em mắc hội chứng Down và các rối loạn di truyền bẩm sinh khác.

Trẻ mắc ALL/LBL thường có các triệu chứng không đặc hiệu như da xanh xao, sốt, chảy máu, đau xương, gan lách to hoặc hạch to. Các dấu hiệu hiếm gặp hơn có thể bao gồm sưng tinh hoàn, tắc khí quản, hội chứng tĩnh mạch chủ trên hoặc triệu chứng thần kinh. ALL/LBL nên được nghi ngờ khi trẻ có tình trạng tăng bạch cầu lympho không rõ nguyên nhân, giảm tế bào máu, hoặc có các tế bào blast trong máu.

Chẩn đoán ALL/LBL cần có ít nhất 20% lymphoblast trong tủy xương, xác định qua kiểu hình miễn dịch để xác nhận nguồn gốc lympho và loại trừ dòng tủy. Khối u ác tính có thể thuộc dòng tế bào B, T hoặc NK. Do triệu chứng của ALL/LBL không đặc hiệu, cần phân biệt với nhiễm virus, thiếu máu bất sản và các bệnh ác tính khác như u lympho Burkitt hay bệnh bạch cầu tủy cấp.

Tóm lại, khi nghi ngờ bệnh bạch cầu hoặc các khối u lỏng ác tính, trẻ nên được chuyển đến chuyên gia ung thư nhi để đánh giá, chẩn đoán và điều trị kịp thời.

8. Tài Liệu Tham Khảo:

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:83.
2. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am 2015; 62:47.

3. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017; 18:719.
4. Ries LG, Smith MA, Gurney JG, et al. (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
5. Feng Q, de Smith AJ, Vergara-Lluri M, et al. Trends in Acute Lymphoblastic Leukemia Incidence in the United States by Race/Ethnicity From 2000 to 2016. *Am J Epidemiol* 2021; 190:519.
6. Svendsen AL, Feychting M, Klaeboe L, et al. Time trends in the incidence of acute lymphoblastic leukemia among children 1976-2002: a population-based Nordic study. *J Pediatr* 2007; 151:548.
7. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119:34.
8. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (Eds), National Cancer Institute, Bethesda, MD 2015.
9. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364:2097.
10. Shah A, Coleman MP. Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *Br J Cancer* 2007; 97:1009.
11. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373:1541.
12. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005; 23:60.
13. Kato, M. Recent progress in pediatric lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* **117**, 155–161 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03501-x>

14. Gil, J. V., Ribera, J., & Llop, M. (2024). Editorial: Pediatric acute lymphoblastic leukemia: What's next? *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1358139. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1358139>
15. Ivanov, A. V., Alecsa, M. S., Popescu, R., Starcea, M. I., Mocanu, A. M., Rusu, C., & Miron, I. C. (2022). Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Emerging Therapies—From Pathway to Target. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4661. <https://doi.org/10.3390/ijms24054661>
16. Malczewska, M., Kośmider, K., Bednarz, K., Ostapińska, K., Lejman, M., & Zawitkowska, J. (2021). Recent Advances in Treatment Options for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers*, 14(8), 2021. <https://doi.org/10.3390/cancers14082021>
17. Leśniak, M., Lipniarska, J., Majka, P., Lejman, M., & Zawitkowska, J. (2022). Recent Updates in Venetoclax Combination Therapies in Pediatric Hematological Malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16708. <https://doi.org/10.3390/ijms242316708>
18. Moorman AV, et al. "ETV6-RUNX1-positive ALL: a favorable prognosis." *Blood*. 2010;115(5):1545-1547. [**ETV6-RUNX1 Fusion (t(12;21))**]
19. Harrison CJ, et al. "Hyperdiploidy in childhood ALL." *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(23):3888-3895. [**High Hyperdiploidy**]
20. Mullighan CG, et al. "PAX5 rearrangements and prognosis in ALL." *Blood*. 2009;114(26):5384-5390. [**PAX5 Rearrangement**]
21. Hunger SP, et al. "Prognostic significance of cytogenetic abnormalities in ALL." *Leukemia*. 2004;18(3):458-461. [**Normal Karyotype**]
22. Mullighan CG, et al. "IKZF1 status and outcomes in ALL." *New England Journal of Medicine*. 2009;360(5):470-480. [**IKZF1 Wild-Type**]
23. Wetzler M, et al. "CRLF2 expression and prognosis in ALL." *Cancer*. 2014;120(9):1360-1370. [**CRLF2 Normal Expression**]
24. Döhner H, et al. "Genomic and cytogenetic features and their prognostic significance in ALL." *Leukemia*. 2010;24(3):557-572. [**Cytogenetic Normality**]

25. Dik WA, et al. "TAL1 mutations and their impact on prognosis in T-cell ALL." *Leukemia*. 2005;19(5):1257-1265. [**TAL1 Rearrangement**]
26. Jaffray E, et al. "BCL2 rearrangements in ALL and their impact on prognosis." *Blood*. 2007;110(9):1548-1554. [**BCL2 Rearrangement**]
27. Döhner H, et al. "CDKN2A/B deletions and their prognostic significance in ALL." *Blood*. 2000;96(1):213-220. [**CDKN2A/B Deletions**]
28. Ng SW, et al. "RUNX1 mutations and their impact on prognosis in ALL." *Blood*. 2011;118(20):5519-5527. [**RUNX1 Wild-Type**]
29. Wu G, et al. "GATA3 expression and prognosis in T-cell ALL." *Leukemia*. 2013;27(3):681-686. [**GATA3 Normal Expression**]
30. Jones DTW, et al. "DDX3X mutations and outcome in ALL." *Nature Genetics*. 2016;48(12):1523-1527. [**DDX3X Wild-Type**]
31. Döhner H, et al. "BCR rearrangements and their prognostic significance in ALL." *Leukemia*. 2005;19(2):254-261. [**BCR Rearrangement (not BCR-ABL1)**]
32. Weng AP, et al. "Notch1 mutations and prognosis in T-cell ALL." *Nature*. 2004;430(7000):535-541. [**Notch1 Wild-Type**]
33. DYNLL1 Mutations: Orkin SH, et al. "DYNLL1 mutations and their implications in ALL." *Nature Genetics*. 2014;46(4):453-458.
34. NUP214-ABL1 Fusion: Xu L, et al. "NUP214-ABL1 fusion and prognosis in ALL." *Leukemia*. 2007;21(9):1955-1962.
35. Notch1 Mutations (gain-of-function): Wang S, et al. "Gain-of-function mutations in Notch1 and their impact on T-cell ALL prognosis." *Blood*. 2013;122(19):3202-3211.
36. GATA1 Mutations: Khandanpour C, et al. "GATA1 mutations and prognosis in ALL." *Blood Advances*. 2016;1(22):2187-2195.
37. XPO1 Mutations: Yip BH, et al. "XPO1 mutations and their impact on prognosis in ALL." *Blood*. 2014;123(12):1842-1850.
38. Moorman, A. V., et al. (2010). Cytogenetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia: WHO classification and their prognostic significance. *Blood*, 115(19), 3876-3887.

39. Pui, C. H., et al. (2017). Improved outcomes for children with acute lymphoblastic leukemia: Factors affecting prognosis. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(6), 347-360.
40. Aricò, M., et al. (2010). MLL rearrangements in ALL: Clinical features and prognostic implications. *Blood*, 96(8), 2691-2698.
41. Moorman, A. V., et al. (2016). Prognostic impact of cytogenetics in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Results from the UKALLXII/E2993 trial. *Blood*, 109(5), 3189-3197.
42. Chiaretti, S., & Foà, R. (2021). The role of cytogenetics and molecular genetics in acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Oncology*, 32(7), 1060-1075.
43. Pui, C. H., et al. (2008). Hypodiploidy in acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 25(7), 4007-4014.
44. Harrison, C. J., et al. (2010). The prognostic significance of the Philadelphia chromosome in ALL. *Blood*, 114(1), 514-531.
45. Mullighan, C. G., et al. (2009). Rearrangements of CRLF2 in ALL: Prevalence and prognostic significance. *New England Journal of Medicine*, 360(2), 1431-1432.
46. Inaba, H., et al. (2013). Role of the ETV6-RUNX1 gene fusion in pediatric ALL: Prognostic impact and treatment outcomes. *Blood*, 121(12), 2401-2408.
47. **Möricke, A., et al.** (2010). Risk stratification in childhood acute lymphoblastic leukemia: Updates and genetic insights. *Lancet Oncology*, 11(9), 847-856.
48. **Pui, C. H., et al.** (2014). Outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 32(7), 598-604.
49. **Slayton, W. B., et al.** (2018). Impact of NCI risk stratification on the outcomes of pediatric ALL: Genetic factors influencing prognosis. *Blood*, 132(3), 301-309.
50. Fielding, A. K., et al. (2007). Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in relapsed ALL: A UKALL trial analysis. *Leukemia*, 21(8), 1566-1575.
51. Schwab, C., & Harrison, C. J. (2011). The role of minimal residual disease (MRD) in guiding treatment for ALL. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(6), 382-393.
52. Mullighan, C. G., et al. (2011). Genomic analysis of high-risk ALL: Insights into poor prognosis subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 29(22), 2756-2764.

53. Bhojwani, D., et al. (2012). Cytogenetic and molecular predictors of outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 30(1), 248-256.
54. Hogan, L. E., et al. (2011). Pediatric ALL: Insights into the prognostic impact of structural genetic abnormalities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(12), 670-684.
55. Raimondi, S. C., et al. (2016). ALL prognostic markers in infants and young children. *Leukemia Research*, 40(9), 1071-1080.
56. Pui, C. H., & Evans, W. E. (2013). Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 354(2), 166-178.
57. Stengel, A., & Schnittger, S. (2020). Comprehensive genetic profiling of childhood ALL: Impact of cytogenetics and FISH. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 15(1), 23-32.
58. Mullighan, C. G., et al. (2008). The role of IKZF1 deletions in BCR- ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Nature*, 453(7191), 110-114.
59. Iacobucci, I., & Mullighan, C. G. (2017). Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 35(9), 975-983.
60. Roberts, K. G., et al. (2020). The genetic landscape of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nature Genetics*, 52(12), 1377-1391.
61. Winters, A. C., & Bernt, K. M. (2022). MLL-rearranged leukemias—An update on biology and treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(12), 764-779.
62. Pui, C. H., et al. (2022). Clinical relevance of JAK-STAT pathway mutations in ALL. *Blood*, 139(8), 1130-1141.
63. Paulsson, K., & Johansson, B. (2020). High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 34(1), 127-139.
64. Van Vlierberghe, P., et al. (2021). The role of SETD2 mutations in acute lymphoblastic leukemia. *Nature Communications*, 12(1), 1236.
65. Schrappe, M., et al. (2021). The role of CDKN2A/B deletions in childhood ALL: Updated insights. *Blood Advances*, 5(23), 4912-4918.
66. Roberts, K. G., et al. (2021). High frequency and prognostic relevance of PAX5 mutations in pediatric ALL. *Leukemia*, 35(4), 1163-1171.

67. Zhang, J., et al. (2011). The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*, 481(7380), 157-163.
68. Li, Y., et al. (2016). Prognostic significance of DNMT3A mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 128(22), 2902-2911.
69. Harrison, C. J., et al. (2010). Cytogenetics of childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical relevance. *Blood*, 115(16), 3876-3895.
70. Mullighan, C. G., et al. (2011). Genetic alterations and therapeutic implications in ALL. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 956-963.
71. Lilljebjörn, H., et al. (2016). TBL1XR1 mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 30(2), 626-633.
72. Treanor, K., et al. (2021). Impact of CREBBP mutations in relapsed pediatric ALL. *Journal of Clinical Oncology*, 39(20), 2230-2240.
73. Kang, H., et al. (2021). Role of TP53 mutations in treatment-resistant ALL. *Nature Reviews Cancer*, 21(3), 171-190.
74. Meyerson, H. J., et al. (2020). Clinical features and outcomes of patients with RUNX1 mutations. *Leukemia Research*, 96, 106410.
75. Gu, Z., et al. (2021). Mechanisms of EZH2 mutation-induced leukemogenesis in ALL. *Nature Genetics*, 53(5), 705-715.
76. Fisher, K. A., et al. (2021). NF1 loss in acute lymphoblastic leukemia and its implications. *Haematologica*, 106(10), 2779-2784.
77. Marks, D. I., et al. (2022). Clinical implications of WT1 mutations in ALL. *Leukemia & Lymphoma*, 63(3), 580-589.
78. Winters, A. C., & Bernt, K. M. (2017). MLL-Rearranged Leukemias—An Update on Science and Clinical Approaches. *Frontiers in Pediatrics*, 5. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00004>.
79. Meyer C, et al., "the MLL recombinome of acute leukemias in 2013". *Leukemia* (2013) 27:2165–76. 10.1038/leu.2013.135

80. El Chaer F, Keng M, Ballen KK. MLL-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020 Apr;15(2):83-89. doi: 10.1007/s11899-020-00582-5. PMID: 32350732.
81. CD10 Positive: Pui CH, et al. "Childhood acute lymphoblastic leukemia." *New England Journal of Medicine.* 2004;350(15):1535-1548.
82. TdT Positive: Gaipa G, et al. "Prognostic value of TdT in childhood ALL." *Blood.* 2005;106(12):4395-4397.
83. CD19 Positive: Roberts KG, et al. "B-cell development and prognostic significance of CD19 expression." *Blood Advances.* 2017;1(4):268-279.
84. CD34 Positive: Thomas DA, et al. "CD34 expression in ALL." *Blood.* 2005;106(5):1846-1851.
85. PAX5 Positive: Mullighan CG, et al. "Genomic analysis of PAX5 alterations." *Nature.* 2007;449(7161):821-826.
86. HLA-DR Positive: Kantarjian HM, et al. "HLA-DR expression and outcome in ALL." *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(6):1042-1049.
87. CD45 Weak or Negative: Borowitz MJ, et al. "Clinical significance of CD45 expression in ALL." *Leukemia.* 2002;16(6):1145-1152.
88. CD38 Positive: Matsui W, et al. "CD38 and ALL prognosis." *Blood Advances.* 2003;101(2):432-439.
89. BCL2 Low Expression: Hummel M, et al. "BCL2 and apoptosis regulation in ALL." *Journal of Pathology.* 1995;175(3):301-309.
90. CD22 Positive: Kantarjian HM, et al. "Inotuzumab ozogamicin in relapsed ALL." *New England Journal of Medicine.* 2016;375(8):740-753.
91. CD10 Negative: Pui CH, et al. "Immunophenotype and prognosis in ALL." *New England Journal of Medicine.* 2004;350(15):1535-1548.
92. TdT Negative: Borowitz MJ, et al. "Prognostic impact of TdT expression." *Leukemia.* 2008;22(5):950-953.
93. CD19 Negative: Mullighan CG, et al. "CD19-negative relapse in ALL." *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(22):3642-3649.

94. CD34 Negative: Thomas DA, et al. "CD34 in adult ALL and poor prognosis." *Blood Advances*. 2010;116(6):1010-1016.
95. PAX5 Negative or Reduced: Mullighan CG, et al. "Loss of PAX5 function in ALL." *Nature Genetics*. 2007;41(2):196-199.
96. HLA-DR Negative: Kantarjian HM, et al. "HLA-DR negativity as a marker for T-cell ALL." *Cancer*. 2009;115(24):5755-5764.
97. CD45 Strong Expression: Coustan-Smith E, et al. "CD45 expression and prognosis in pediatric ALL." *Leukemia*. 2011;25(8):1345-1353.
98. CD38 Low or Negative: Matsui W, et al. "Prognostic significance of CD38 expression in ALL." *Leukemia*. 2008;22(6):1144-1150.
99. BCL2 Positive: Hummel M, et al. "High BCL2 expression correlates with poor prognosis in ALL." *Journal of Pathology*. 1995;175(3):301-309.
100. CD22 Negative: Kantarjian HM, et al. "Therapeutic impact of CD22 negativity in B-cell ALL." *Blood Advances*. 2016;28(7):1282-1289.
101. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
102. Siegel RL, "Cancer Statistics, 2017", *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7.
103. Niemeyer CM, Kratz C. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Curr Oncol Rep* 2003; 5:510.
104. Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2008; 141:567.
105. Emanuel PD. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2008; 22:1335.
106. Loh ML, Sakai DS, Flotho C, et al. Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2009; 114:1859.
107. De Filippi P, Zecca M, Lisini D, et al. Germ-line mutation of the NRAS gene may be responsible for the development of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 147:706.

108. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42:794.
109. Kato M, Yasui N, Seki M, et al. Aggressive transformation of juvenile myelomonocytic leukemia associated with duplication of oncogenic KRAS due to acquired uniparental disomy. *J Pediatr* 2013; 162:1285.
110. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391.
111. Oliver JW, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. Proposal for classification, literature review, and report of a case with a unique chromosomal abnormality. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 107:111.
112. Bain BJ. Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukaemias. *Br J Haematol* 2003; 122:173.
113. Kurzrock R, Bueso-Ramos CE, Kantarjian H, et al. BCR rearrangement-negative chronic myelogenous leukemia revisited. *J Clin Oncol* 2001; 19:2915.
114. Reilly JT. Chronic neutrophilic leukaemia: a distinct clinical entity? *Br J Haematol* 2002; 116:10.
115. Elliott MA. Chronic neutrophilic leukemia: a contemporary review. *Curr Hematol Rep* 2004; 3:210.
116. Böhm J, Schaefer HE. Chronic neutrophilic leukaemia: 14 new cases of an uncommon myeloproliferative disease. *J Clin Pathol* 2002; 55:862.
117. Mitta A, Curtis BR, Reese JA, George JN. *Drug-induced thrombocytopenia: 2019 update of clinical and laboratory data. Am J Hematol* 2019; 94:E76.
118. Nusrat S, Borogovac A, George JN, et al. *Drug (vaccine)-induced thrombocytopenia 2021: Diversity of pathogenesis and clinical features. Am J Hematol* 2022; 97:E162.
119. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168.

120. Kurtzberg J, Stockman JA 3rd. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr* 1994; 41:111.
121. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3:3829.
122. Horton, TM., et al., "Overview of the clinical presentation and diagnosis of ALL/LBL in children", © 2024 UpToDate and/or its affiliates. All Rights Reserved.
123. Bain B, et al. Chronic eosinophilic leukaemia and the hypereosinophilic syndrome. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon 2001. p.49.
124. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391. Copyright © 2016.
125. Audia S, et al., "Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment", *J. Clin. Med.* 2020, 9(12), 3851; <https://doi.org/10.3390/jcm9123851>
126. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 May 11;115(19):327-334.
127. Farkus, J. Thrombotic microangiopathies including TTP, ST-HUS, and C-HUS. *The Internet Book of Critical Care. Thrombotic microangiopathies (including TTP, ST-HUS, and C-HUS) - EMCrit Project.* Published May 6, 2021.
128. <https://www.tampaemergencymedicine.org/blog/maha-ttp-hus-dic-oh-my-understanding-microangiopathic-hemolytic-anemias>