

ĐỘT BIẾN GEN Ở HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU THỂ TIÊN PHÁT

(*FAMILIAL HEMOPHAGOCYTTIC
LYMPHOHISTIOCYTOSIS - FHL*)

CN . PHÙNG THẾ PHƯƠNG NGỌC

I . HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU : (*HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS - HLH*)

Là hội chứng trong đó có sự gia tăng bất thường các tế bào lympho và các đại thực bào trưởng thành, trong một số trường hợp có kèm theo hiện tượng thực bào máu, xuất hiện trước tiên ở lách, hạch lympho, tủy xương, gan, dịch não tủy.

II. PHÂN LOẠI HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU

1. HLH TIÊN PHÁT (FAMILIAL HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS – FHL)

- Di truyền theo tính lặn , gen gây bệnh nằm trên nhiễm sắc thể 6 , 9, 10 ,17 và 19 gây bệnh chiếm 25 – 40 %.

2. HLH THỨ PHÁT :

- Bệnh xảy ra sau hoặc cùng lúc với bệnh nhiễm virus (**EBV,CMV,HBV...**) , vi trùng (**S.typhi , E coli**) ,ký sinh trùng

III . CÁC THỂ ĐỘT BIẾN CHÍNH Ở FHL (BẢNG 1) :

LỌAI 1:

- Do đột biến gen chưa xác định trên nhiễm sắc thể thứ 9, chiếm khoảng 10% cá thể mắc FHL. (2)

LOẠI 2

- Do đột biến gen Perforin 1 (PRF1) nằm trên nhiễm sắc thể thứ 10 (10q21-22), chiếm khoảng 20 - 40 % cá thể mắc FHL ở Thổ Nhĩ Kỳ . Tỷ lệ này xuất hiện cao hơn ở Bắc Mỹ (50 %). (3)

LỌAI 3 :

- Do đột biến gen MUNC 13D nằm trên nhiễm sắc thể thứ 17 (17q25), chiếm khoảng 20 – 25 % cá thể mắc FHL. Ngoài ra tỷ lệ này ở Nhật Bản là khoảng 40 %. (4)

LOẠI 4 :

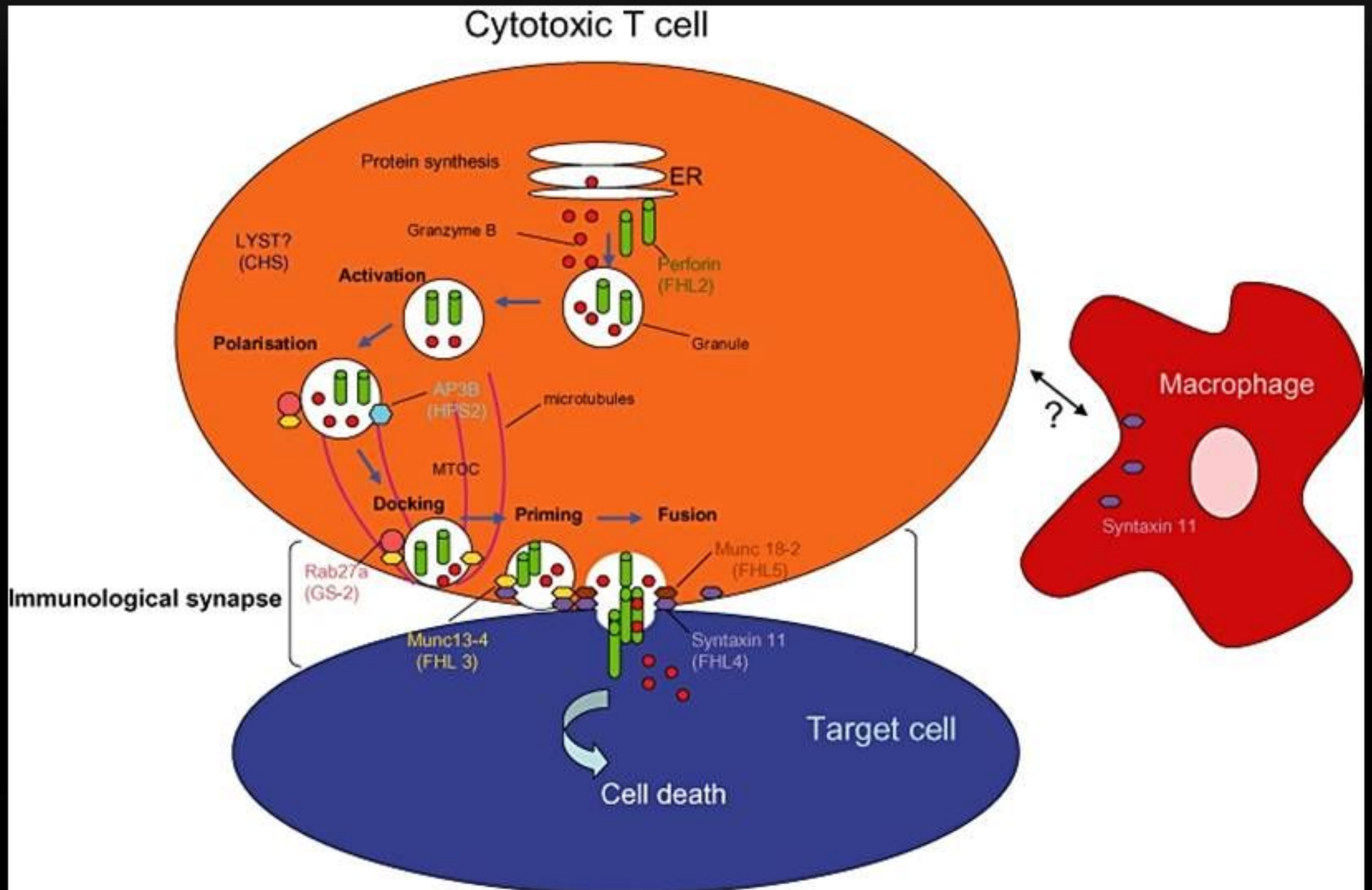
- Do đột biến gen Syntaxin 11 (STX 11) nằm trên nhiễm sắc thể thứ 6 (6q24), chiếm khoảng 15 % và có thể tăng lên 21% ở Thổ Nhĩ Kỳ đặc biệt ở người Kurd. (5)

LOẠI 5 :

- Do đột biến gen Syntaxin 2 (STXBP- 2) nằm trên nhiễm sắc thể thứ 19, chiếm khoảng 10 % cá thể FHL ở Thổ Nhĩ Kỳ và Arab Saudi. (6)

IV. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA GEN ĐỘT BIẾN Ở FHL :

MÔ HÌNH CƠ CHẾ PHÂN TỬ CỦA FHL



- Sau khi kích hoạt gây độc tế bào T và hình thành liên kết với tế bào đích, tổ chức trung tâm hình ống (MTOC) là nơi vận chuyển hạt ly giải di chuyển dọc theo những ống liên kết về phía chỗ tiếp xúc và bám vào màng chất nguyên sinh. Sau đó chúng được môi và xâm nhập vào màng . Cuối cùng các chất ly giải như perforin và granzymes, được giải phóng vào trong gian bào, gây chết tế bào đích.

1. XÉT NHIỆM CƠ BẢN

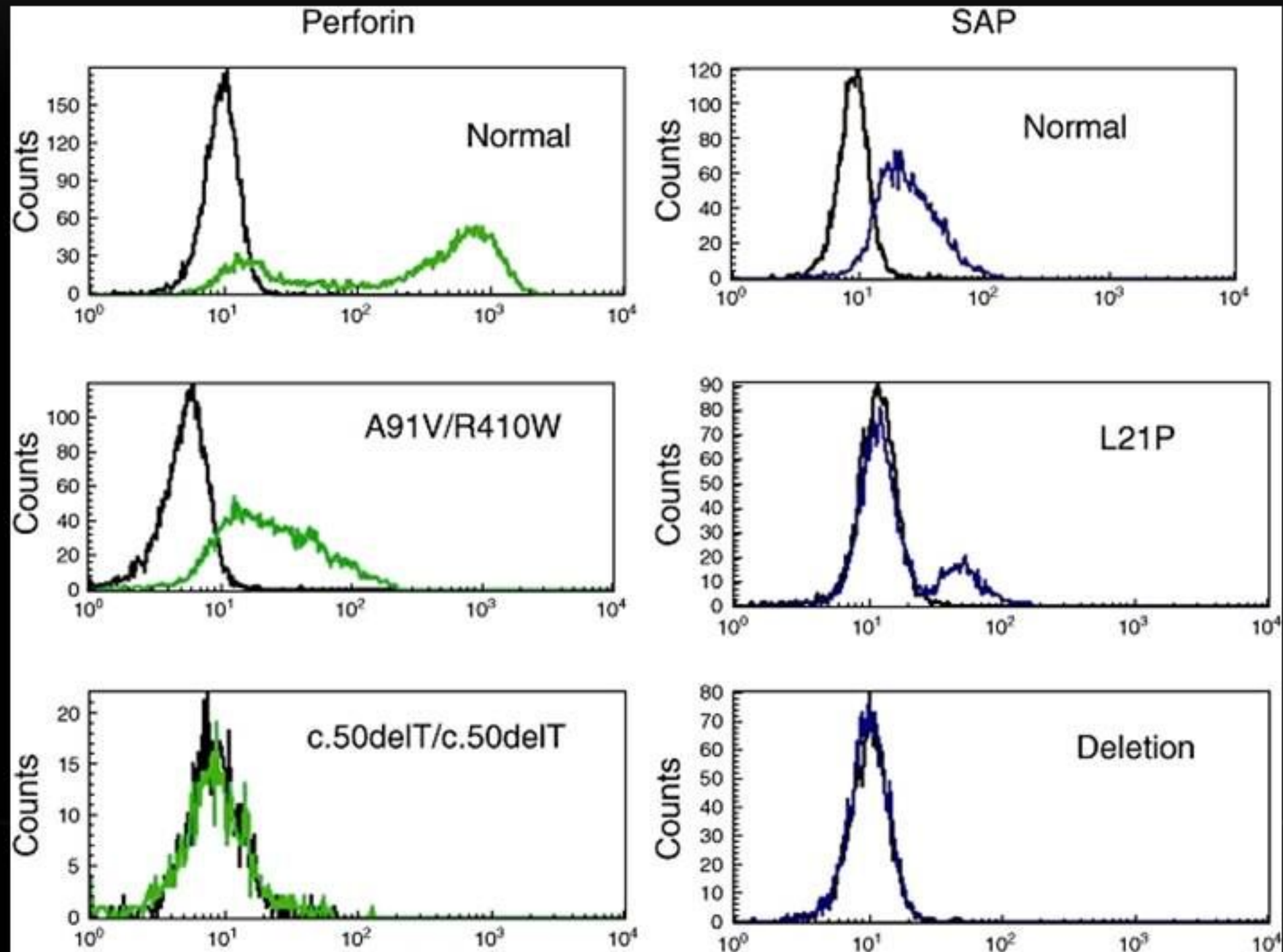
- Tổng phân tích tế bào máu.
- Đông máu toàn bộ.
- Chức năng gan.
- Triglycerides.
- Ferritin.
- Tủy đồ.

(Theo tc HLH 2004 - Bảng 2)

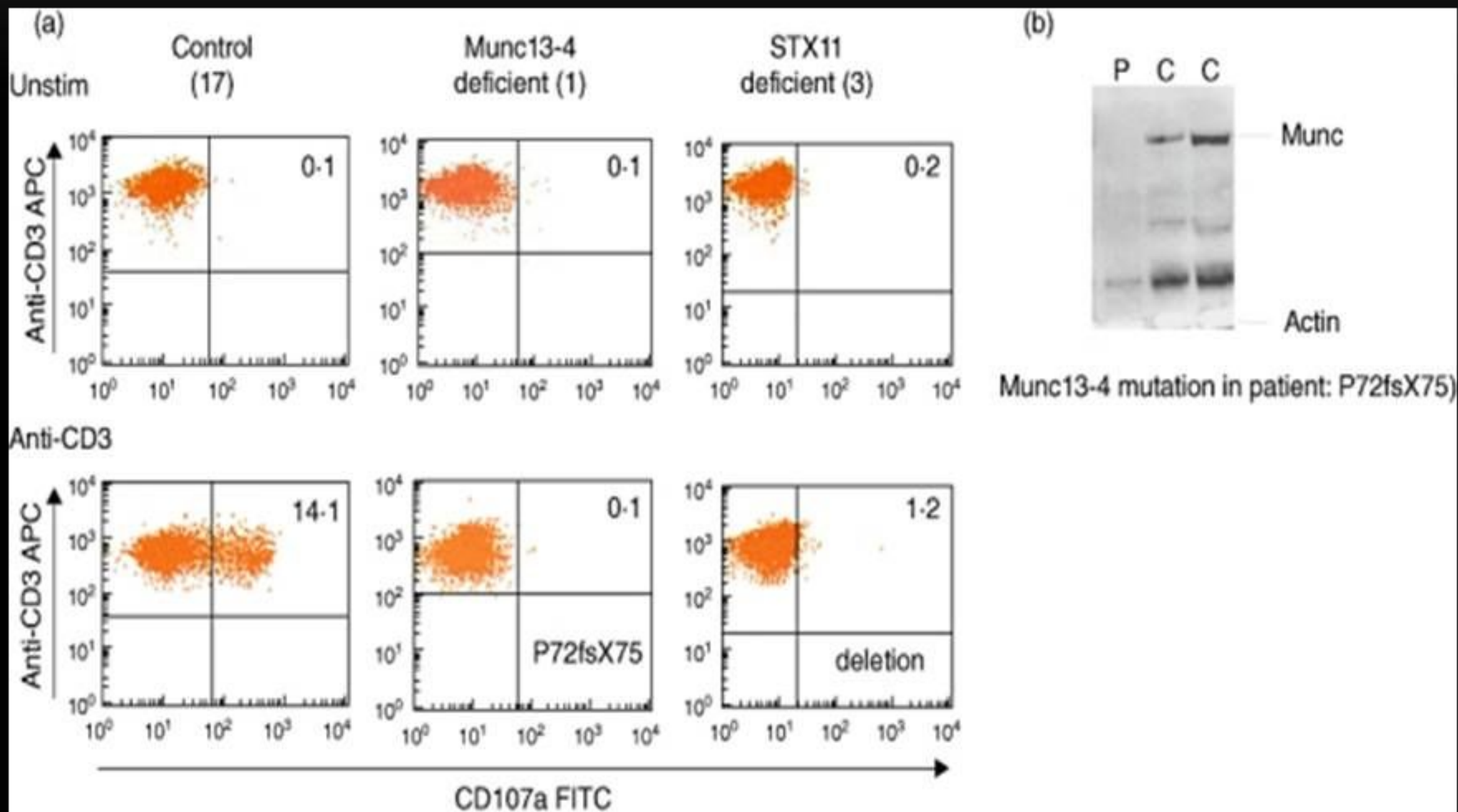
2. SINH HỌC PHÂN TỬ

➤ KỸ THUẬT PCR : GIẢI MÃ TRÌNH TỰ TRỰC TIẾP GEN PRF1 CÓ THỂ PHÁT HIỆN 99% ĐỘT BIẾN GEN PRF1.

➤ FLUORESCENCE-ACTIVATED CELL SORTER (FACS) : FACS PRF1 CHO PHÉP XÁC ĐỊNH DỊ HỢP TỬ FHL2.



➤ GRANULE RELEASE ASSAY (GRA) : ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG GÂY ĐỘC TẾ BÀO DỰA TRÊN SỰ HIỆN DIỆN CỦA CD107A (LAMP1).



VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. C. Gholam , Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis : advances in the genetic basic , diagnosis and management.
2. Ohadi M, Lalloz MR, Sham P et al . Localization of gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping Am J Hum Genet 1999 64 : 165-71
3. Stepp SE, Dufour-Lagelouse R, Le Deist F et al . Perforin gene defects familial hemophagocytic lymphohistiocytosis . Science (NY) 1999; 286 : 1957-9.
4. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G et al . Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis . Cell 2003; 115 : 461-73 .

VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

5. Zur Stadt U , Schmidt S Kasper B et al .Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 4to chromosome 6q24 and indification of mutations in syntaxin 11 . Hum Mol Genet 2005 ; 14: 827-34.
6. Cote M, Menager MM, Burgess A et al . Munc 18-2 deficiency cause familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patiant NK cell.J Clin Invest 2009; 119 : 3765 -73.
7. Janka G, Zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2005:82–8.
8. Và một số tác giả khác...

BẢNG 1

Table 1. Summary of eight studies examining the percentage of patients with different forms of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL). Column 1 provides the references, column 2 summarizes the patients and their ethnic origin and column 3 provides percentages for the different types of FHL. Seven of the studies used genetic analysis and one protein screening.

Reference	Numerical breakdown	Percentages
'Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis' [28]	34 families from various countries 7 families FHL2 mutations	FHL1 = 10% FHL2 = 20% (FHL2 = 30% in Turkish patients) FHL2 = 20–40% (mutations and polymorphism)
'Characterisation of diverse PRF1 mutations leading to decreased NK cell activity in North American families with haemophagocytic lymphohistiocytosis' [31]	50 families from North America 43 studied for perforin mutations (the other 7 unlikely to be FHL2) 25 families FHL2	FHL2 = 50%
'Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions'[39]	35 patients with FHL in Japan 11 patients FHL2 8 patients FHL3 16 patients non-FHL2/FH3	FHL2 = 31% FHL3 = 23% Non-FHL2/3 = 46%
'Spectrum and clinical implications of syntaxin 11 gene mutations in FHL: association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies'[43]	28 families non-FHL2, various countries of origin 4 families FHL4 (all Turkish)	FHL4 = 14% of non-FHL2
'Novel Munc13–4 mutations in children and young adults with haemophagocytic lymphohistiocytosis' [38]	30 families with FHL, non- FHL2 (26 of Italian origin) 15 families FHL3	FHL3 = 50% of non-FHL2 cases
'Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analysis of PRF1, UNC13D, STX11 and RAB27A'[35]	63 unrelated patients from various ethnic backgrounds 38 patients with mutations 20 patients FHL1 12 patients FHL2 6 patients FHL4 (all Turkish)	FHL2 = 32% FHL3 = 19% FHL4 = 9.5% Gene defect found; 80% of Turkish and 30% of German patients
'Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: protein screening, genetic analysis and ethnicity' Walshe D, Peraj R, Maeney C XIIth Meeting of the ESID, 2006	88 FHL patients from various ethnic backgrounds underwent protein screening	Perforin = 19% Munc13–4 = 25% SAP = 4% 52% cause not identified
'Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells'[45]	80 FHL patients, ethnic background not reported	FHL2 + FHL3 + FHL4 = 80% FHL5 = 10% Unknown = 10%

BẢNG 2

Table 2. Revised haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) 2004 diagnostic criteria.

The diagnosis of HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled

1. A molecular diagnosis consistent with HLH
2. Diagnostic criteria for HLH fulfilled (five of eight criteria below)

Initial diagnostic criteria

1. Fever
2. Splenomegaly
3. Cytopenia affecting at least two of the three lineages in the peripheral blood
Haemoglobin <90 g/l (in neonates haemoglobin <100 g/l)
Platelets $<100 \times 10^9/l$
Neutrophils $<1.0 \times 10^9/l$
4. Hypertriglyceridaemia and/or hypofibrinogenaemia
Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/l (i.e. ≥ 265 mg/dl)
Fibrinogen ≤ 1.5 g
5. Haemophagocytosis in bone marrow, spleen or lymph nodes
No sign of malignancy

Additional criteria

6. Low/absent natural killer cell activity
7. Hyperferritinaemia
Ferritin >500 $\mu\text{g/l}$
8. High soluble interleukin 2 receptor levels
sIL-2R ≥ 2400 U/ml

BẢNG 2

Additional comments (Table 2)

1. If bone marrow aspirate shows no haemophagocytosis look for evidence in other organs or perform serial marrow aspirates
 2. Diagnosis would be supported by:
 - (a) Spinal fluid pleiocytosis (mononuclear cells) and/or elevated spinal fluid protein
 - (b) Liver biopsy showing findings consistent with chronic persistent hepatitis
 3. Other clinical and laboratory findings which would point towards the diagnosis of FHL are: cerebromeningeal symptoms, lymph node enlargement, jaundice, oedema, skin rash, hepatic enzyme abnormalities, hypoproteinaemia, hyponatraemia, elevated very low-density lipoproteins (VLDL) and low high-density lipoproteins (HDL)
-

THE END.

Xin chân thành cảm ơn.
