

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH LÝ KHỐI U TẾ BÀO MAST Ở DA VÀ DƯỚI DA CỦA CHÓ

Nguyễn Lan Hương, Nguyễn Vũ Sơn*, Bùi Thị Tố Nga, Nguyễn Thị Hương Giang

Khoa Thú y, Học viện Nông nghiệp Việt Nam

**Tác giả liên hệ: nguyenvuson@vnua.edu.vn*

Ngày nhận bài: 24.10.2023

Ngày chấp nhận đăng: 20.01.2025

TÓM TẮT

Khối u tế bào mast là một dạng tổn thương bệnh lý thường gặp ở da của chó. Nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định các đặc điểm lâm sàng, tổn thương đại thể và tổn thương vi thể của u tế bào mast của chó để phục vụ công tác chẩn đoán và điều trị. Nghiên cứu được tiến hành trên 8 con chó từ 7-11 năm tuổi ghi nhận triệu chứng nổi các u cục đơn độc ở các vị trí khác nhau trên cơ thể, sưng to, loét, chảy máu được chẩn đoán mắc khối u tế bào mast. Kiểm tra mô bệnh học cho thấy khối u tế bào mast gồm hai loại là khối u tế bào mast ở da và khối u tế bào mast dưới da. Trong đó, khối u tế bào mast dưới da có tiên lượng xấu hơn khối u tế bào mast ở da.

Từ khóa: Chó, mô bệnh học, tế bào mast, khối u, da.

Some Pathological Features of Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors in Dogs

ABSTRACT

Mast cell tumors commonly occur in the skin of dogs. This study provided information on the clinical features, and gross and histological lesions of the canine mast cell tumors so as to serve for diagnosis and treatment. The research investigated 8 dogs from 7 to 11 years old. The dogs were diagnosed with mast cell tumors showing symptoms such as solitary nodules, swelling, ulcer, and haemorrhage in the skin. The result of examining histopathology showed that mast cell tumor includes two types: cutaneous and subcutaneous mast cell tumors in which subcutaneous mast cell tumor was worse than cutaneous mast cell tumor in prognosis.

Keywords: Dog, histopathology, mast cell, tumor, skin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Da là cơ quan liên tục phải tiếp xúc với các tác nhân vật lý, hoá học và yếu tố môi trường nên rất dễ tăng sinh, hình thành khối u. Ở chó, khoảng 30% các khối u phát sinh trên da (Strafuss, 1985). Trong đó, khối u tế bào mast (Mast cell tumors - MCT) là loại u da phổ biến nhất ở chó, chiếm tới 20% tổng số các khối u trên da (Rothwell & cs., 1987; Villamil & cs., 2011).

Biểu hiện lâm sàng của MCT khác nhau, tùy thuộc vào đặc điểm lành tính hay ác tính. Trong khi các khối u lành tính có thể chữa khỏi bằng phương pháp phẫu thuật cắt bỏ thì MCT ác tính có những biểu hiện sinh học mạnh mẽ, tỉ lệ di căn cao; ngay cả ở những con chó đã được phẫu thuật kết hợp điều trị xạ trị và hoá trị (Mochizuki & cs., 2017).

Trong lâm sàng, MCT có thể được chẩn đoán bằng tế bào học (Duncan & cs., 1979), nhưng để phân biệt khối u lành tính hay ác thì phải dựa vào chẩn đoán mô bệnh học (Sledge & cs., 2016).

Khi phúc lợi động vật được đề cao, các nghiên cứu về khối u và ung thư không chỉ giới hạn trong lĩnh vực nhân y, mà mở rộng đến thú y. Sự cần thiết có các nghiên cứu chuyên sâu, đặc biệt là đối với thú nhỏ, trở nên ngày càng quan trọng trong ngành thú y hiện đại. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu chính thức nào về MCT trên chó được công bố ở Việt Nam.

Mục đích của nghiên cứu này là cung cấp chính xác, khoa học về những biến đổi đại thể cũng như tổn thương vi thể của MCT ở da và dưới da của chó. Kết quả nghiên cứu sẽ hỗ trợ

phân biệt khối u lành tính và ác tính trong lâm sàng và là cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn về MCT trên động vật.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu

Những con chó mắc bệnh trong nghiên cứu được theo dõi ở phòng khám, phẫu thuật cắt bỏ các khối u da, bảo quản trong formol trung tính 10% và chuyển về Bộ môn Bệnh lý Thú y, Khoa Thú y, Học viện Nông nghiệp Việt Nam để tiếp tục chẩn đoán.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chẩn đoán lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của những con chó được chẩn đoán mắc khối u da được điều tra thông tin qua bác sĩ thú y tại phòng khám và chủ nuôi. Những con chó này được khám lâm sàng nhằm xác định vị trí, số lượng, kích thước cũng như biểu hiện lâm sàng của khối u.

Lấy mẫu

Các chó xác định mắc MCT được gây mê, phẫu thuật cắt bỏ khối u dưới sự đồng ý của chủ

nuôi. Vùng phẫu thuật sẽ được cạo sạch lông và sát khuẩn bằng cồn và chlorhexidine ba lần để đảm bảo vô trùng. Sau đó, tiến hành gây tê cục bộ bằng lindocain và cắt bỏ khối u. Khối u và vùng xung quanh được kiểm tra cẩn thận đảm bảo không để sót các tổn thương, xâm lấn. Sau khi loại bỏ khối u ra khỏi con vật, tiến hành khâu vết thương.

Quan sát tổn thương đại thể

Vị trí, hình dạng, số lượng và kích thước của các khối u được đánh giá và tổng hợp trước khi phẫu thuật cắt bỏ. Kiểm tra tính chất bề mặt, màu sắc, kích thước và vùng mô bào xung quanh khối u trước khi cố định mẫu trong dung dịch formol trung tính 10% để bảo quản.

Làm tiêu bản vi thể

Với khối u lớn, mẫu được lấy từ nhiều phía của khối u để tiến hành làm tiêu bản vi thể theo quy trình tẩm đục khối paraffin, sau đó cắt tiêu bản (độ dày 2-4µm) bằng máy cắt mảnh Microtom Leika 2030 và nhuộm Hemotoxylin - Eosin (H&E) theo quy trình phòng thí nghiệm. Các tiêu bản được quan sát bằng kính hiển vi quang học Olympus CX-31 (Olympus, Nhật Bản) và chụp ảnh qua kết nối với máy kỹ thuật số Nikon DS-Ri1 (Nikon, Nhật Bản).

Bảng 1. Hệ thống phân loại MCT 3 cấp độ của Patnaik

Đặc điểm	Grade I	Grade II	Grade III
Vị trí	Hạ bì và giữa các nang lông	Hạ bì, cơ hoặc các mô lân cận	Hạ bì và các mô lân cận
Mật độ tế bào	Thấp	Thấp - Trung bình	Trung bình - Cao
Phân bố	Theo hàng hoặc nhóm nhỏ	Các nhóm	Được sắp xếp thành các tấm chặt chẽ
Biệt hoá tế bào	Thấp	Trung bình	Cao
Tế bào chất	Có ranh giới rõ ràng với nhiều hạt metachromatic	Có ranh giới rõ ràng, hạt metachromatic mịn ở hầu hết các tế bào; tế bào chất của một số tế bào không có ranh giới rõ ràng	Không có ranh giới rõ, hạt metachromatic mịn hoặc không rõ
Nhân	Tròn với chất nhiễm sắc mịn	Tròn đến lõm với chất nhiễm sắc thô	Lõm, có chứa không bào
Hạt nhân	Không rõ ràng	Đơn nhân	Đơn/ đa nhân, rõ ràng
Phù & hoại tử	Hầu như không	Phân tán	Phổ biến
Tế bào 2 nhân	Không	Ít	Phổ biến
Tế bào khổng lồ	Hiếm hoặc không	Phân tán	Phổ biến
Chất nền	-	Sợi xơ-collagen có hiện tượng hyalin hoá ở một số vùng	Sợi xơ-collagen bị hyalin hoá nhiều vùng trong khối u
Mitosis/HPF	0	0-2	3-6

Ghi chú: * HPF (high-power fields): Trường quan sát ở độ phóng đại cao.

Bảng 2. Hệ thống phân loại MCT hai cấp độ của Kiupel

Tiêu chí	Grade của MCT	
	Low grade	High grade
Hình thái tế bào	< 3 tế bào đa nhân/10 HPF ^{**}	≥ 3 tế bào đa nhân/10 HPF
Hình thái nhân	< 3 hạt nhân lạ /10 HPF	≥ 3 hạt nhân lạ /10 HPF
Karyomegaly	< 10% tế bào tân sinh	≥ 10% tế bào tân sinh
MF [*]	< 7 MF/10 HPF	≥ 7 MF/10 HPF

Ghi chú: ^{*}MF (Mitotic figures): Số mitosis; ^{**}HPF (high-power fields): Trường quan sát ở độ phóng đại cao.

Phân loại khối u tế bào mast trên chó

MCT trong nghiên cứu được phân loại, đánh giá dựa trên hệ thống phân loại MCT 3 cấp độ (Grade I - II - III) trên chó (trong cuốn Histological Classification of Mesenchymal Tumors of Skin and Soft Tissues of Domestic Animals - WHO (1998)) do Patnaik & cs. (1984) đề xuất (Bảng 1) và Hệ thống phân loại MCT 2 cấp độ (Low grade - High grade) trên chó do Kiupel & cs. (2011) đề xuất (Bảng 2).

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và tổng hợp bằng phần mềm Excel 2019 để tính tỉ lệ % cho các thông tin lâm sàng của các ca chó mắc MCT trong nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Triệu chứng lâm sàng của chó mắc khối u tế bào mast (MCT)

Kết quả ở bảng 3 cho thấy, chó mắc MCT nằm trong độ tuổi từ 7-11 năm tuổi. Tuổi trung bình của những con chó được chẩn đoán mắc MCT trong nghiên cứu này là 7,5, trong đó chó từ 7-9 tuổi có tỷ lệ mắc cao hơn chó từ 10-11 tuổi. Mặc dù sự tương quan giữa độ tuổi và tỷ lệ mắc MCT trên chó vẫn còn là một vấn đề và còn nhiều tranh cãi do một số chó dưới 1 năm tuổi cũng mắc bệnh (Śmiech & cs., 2018), tuy nhiên, theo Kiupel (2016), nguy cơ phát triển MCT ở da tăng lên theo tuổi và tuổi trung bình của chó phát triển MCT là 9 tuổi.

Các giống chó được ghi nhận mắc MCT trong nghiên cứu này bao gồm cả chó nội và

nhập ngoại, trong đó Boston Terrier ghi nhận 2/8 trường hợp so với các giống chó khác chỉ ghi nhận 1 trường hợp mắc bệnh. Kết quả này cũng giống với kết quả công bố của các nghiên cứu khoa học về MCT ở chó trên thế giới. Tuy nhiên, số lượng mẫu trong nghiên cứu ít, do đó, các thông tin về giống có thể không phản ánh chính xác được tỷ lệ và giống chó thường mắc MCT. Ngoài Boston Terrier, các giống chó được báo cáo là có nguy cơ cao với bệnh là Beagles, Bulldogs, Poodles, Rottweilers, Labrador và Golden Retrievers,... (Reynolds & cs., 2019; de Nardi & cs., 2022).

Tính biệt và tình trạng sinh sản cũng được coi là những yếu tố nguy cơ đối với MCT ở chó. Theo Mochizuki & cs. (2017) tỷ lệ mắc MCT ở chó cái là 56,56%, cao hơn khoảng 13% so với số chó đực mắc bệnh.

Các khối u trong nghiên cứu đều cục bộ, 7/8 trường hợp chưa có dấu hiệu di căn. Triệu chứng phổ biến là các u cục đơn độc, sưng to, có thể loét, chảy máu hoặc không. MCT thể xuất hiện ở bất cứ vị trí nào trên da của chó.

Trong 8 chó mắc MCT, ca bệnh thứ 5 (Bảng 3) có dấu hiệu sưng hạch bẹn nông, một dấu hiệu di căn của khối u. Hạch này sau đó được thu mẫu làm tiêu bản vì thể để kiểm tra, đánh giá mức độ ảnh hưởng. Theo de Nardi & cs. (2022), MCT dù ở bất kỳ mức độ nào nhưng nếu có triệu chứng liên quan đến hạch bạch huyết khu vực nói chung thì thường có tiên lượng xấu. Việc di căn chủ yếu của MCT xảy ra ở các hạch bạch huyết khu vực và sau đó có thể ảnh hưởng đến lách, gan và các cơ quan khác (Murphy & cs., 2006; Reynolds & cs., 2019).

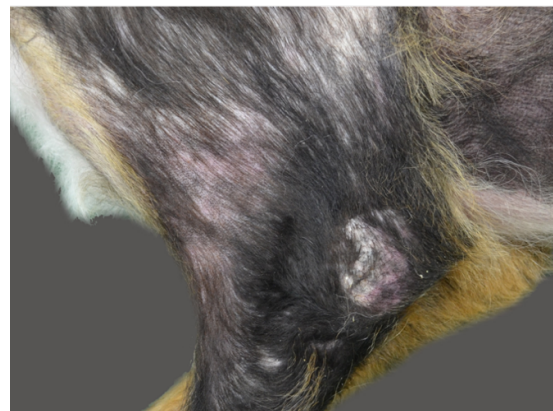
Một số đặc điểm bệnh lý khối u tế bào mast ở da và dưới da của chó

Bảng 3. Thông tin và triệu chứng lâm sàng của chó mắc MCT

TT	Giống chó	Tuổi (năm)	Tính biệt	Triệt sản	Triệu chứng lâm sàng	Phân loại khối u tế bào mast theo hệ thống	
						Patnaik	Kiupel
1	Beagle	11	Cái	Có	Khối u 20-25mm ở mép hàm trên bên phải, sưng đỏ	Grade II	Low grade
2	Chó lai	7	Đực	Không	Khối u lớn ở phần lưng dưới, kích thước 40-50mm	Grade II	Low grade
3	Toy Poodle	9	Cái	Có	Khối u phát hiện ở thắt lưng, kích thước 10-15mm	Grade I	Low grade
4	Chó lai	8	Cái	Có	Khối u lớn dưới da chân phải khiến khuyê chân phải sưng. Uống Prednisolone (0,5 mg/kg) thấy khối u giảm kích thước rồi tăng trở lại	Grade II	Low grade
5	Jack Russell Terrier	10	Đực	Có	Khối u nhỏ 10mm xuất hiện ở phần dưới da bụng, hạch bẹn nông ung	Grade III	High grade
6	Boston Terrier	7	Đực	Không	Khối u nhỏ, kích thước 5mm trên da ở ngón chân thứ 4, chân sau bên trái	Grade I	Low grade
7	French Bulldog	7	Cái	Không	Khối u nhỏ, kích thước 4mm trên mí mắt phải	Grade I	Low grade
8	Boston Terrier	6	Đực	Không	Khối u nhỏ, kích thước 5mm, dưới da loa tai phải	Grade II	Low grade



Hình 1. Khối u nằm ở mép hàm trên bên phải, có hiện tượng sưng, đỏ trên bề mặt (ca bệnh 01)



Hình 2. Khối u ở khuỷu chân phải, có hiện tượng rụng lông ở bề mặt (ca bệnh 04)

Ngoài ra, tất cả 8 trường hợp đều xuất hiện khối u đơn độc, không xuất hiện khối u tại nhiều vị trí. Căn nguyên của việc phát sinh MCT đơn hay đa khối u hiện nay vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng theo kết quả của nghiên cứu này, MCT trên chó có xu hướng phát triển một khối u duy nhất thay vì hai hoặc nhiều khối u cùng một lúc. Các nghiên cứu về MCT cũng chỉ ra biểu hiện phổ biến nhất của MCT ở da chó là sự xuất hiện các nốt đơn độc, biểu hiện đa khối u trên da được quan sát thấy ở 10-15% số chó mắc MCT (Kiupel, 2016). Việc xuất hiện nhiều khối

u là một trong những khía cạnh để đánh giá tiên lượng ở mức EMB III (Kiupel, 2016).

Đối với việc đánh giá cấp độ của khối u theo hai cấp của Kiupel hay ba cấp của Patnaik, có thể nhận thấy rằng các trường hợp low-grade theo phân loại của Kiupel tương đương với mức I và II theo phân loại của Patnaik, trong khi high-grade tương ứng với mức III. Tuy nhiên, việc phân loại MCT theo hệ thống đánh giá Patnaik ở chó vẫn đang phụ thuộc nhiều vào các tham số chủ quan như hình thái và tính chất của tế bào. Một số nhà nghiên cứu cho rằng hệ thống phân

loại hai cấp của Kiupel vượt trội hơn trong việc dự đoán tiên lượng bệnh do đã loại bỏ mức II gây không chắc chắn trong dự đoán của Patnaik. Do vẫn chưa có sự thống nhất chung nên vẫn áp dụng cả hai hệ thống và chờ đợi các nghiên cứu so sánh tiếp theo (Sabattini & cs., 2015).

3.2. Tổn thương của chó mắc MCT

3.2.1. Tổn thương đại thể

Tổn thương đại thể của MCT trên da chó trong nghiên cứu có biểu hiện đa dạng, từ nổi u cục dạng nốt đến sưng, nhưng phổ biến nhất là các khối u hình cầu hoặc dạng vòm lồi lên trên bề mặt da. Kích thước dao động từ 5mm đến 50mm. Có 2/8 trường hợp có hiện tượng mô thành vết thương hở, kèm hiện tượng loét hoặc chảy máu.

Đối với MCT dưới da (subcutaneous MCT/sMCT), do chỉ nằm dưới da, chúng gần như không gây tổn thương lớp biểu bì như loét, chảy máu (Kiupel, 2016). sMCT thường có dạng khối mô mềm, dễ nhầm lẫn với các loại u khác như u mỡ,... Vì vậy, việc chẩn đoán, xác định ranh giới dựa trên việc quan sát hoặc sờ nắn trong quá trình phẫu thuật thường gặp nhiều khó khăn (Kiupel, 2016).

Bề mặt khối u lồi lên, xốp, mềm, màu trắng đến vàng nhạt. Vùng lành có giới hạn rõ, tuy nhiên vùng loét lại giới hạn kém hơn và có biểu hiện sinh học mạnh mẽ (xâm lấn, loét). Theo Kiupel, những khối u có biểu hiện sinh học mạnh thường là ác tính, tuy nhiên, điều đó không đồng nghĩa rằng MCT được biệt hóa tốt là lành tính (Kiupel, 2016). Do đó, để đưa ra kết luận chẩn đoán xác định, việc làm tiêu bản mô học bệnh lý và đánh giá tổn thương vi thể là không thể thiếu.

3.2.2. Tổn thương vi thể

Trong 8 khối u, có 5 MCT ở da (cMCT) và 3 MCT ở dưới da (sMCT). Với các trường hợp cMCT, một số lượng lớn các tế bào mast được quan sát thấy khu trú tập trung ở lớp biểu bì, hoặc có thể có mặt từ lớp biểu bì tới hạ bì (Hình 3). Vì vậy, cMCT thường có ranh giới không rõ ràng với xung quanh. Ngược lại, sMCT thường có ranh giới rất rõ ràng. Các tế bào mast được

bao bọc bởi lớp mỡ dưới da và chỉ quan sát thấy ở lớp mô dưới da (Hình 4).

Dù một số cMCT có thể ở sâu lớp mô dưới da, nhưng phần lớn khối u nằm ở hạ bì và biểu bì. Để phân biệt hai loại u trong trường hợp này sẽ dựa vào mật độ phân bố tế bào mast tân sinh. Nếu khối u nằm phần lớn ở lớp biểu bì hoặc hạ bì thì là MCT ở da (cMCT); nếu phần lớn khối u nằm ở phần mô hạ bì là MCT dưới da (sMCT) (Kiupel, 2016). Việc xác định vị trí mô học của MCT trên da ít có ý nghĩa chẩn đoán nhưng đóng vai trò quan trọng để dự đoán tiên lượng bệnh. Mặc dù đa số các cMCT và sMCT không di căn lan rộng nhưng sMCT được ghi nhận là có biểu hiện sinh học mạnh hơn cMCT. Theo báo cáo, khoảng 10% số chó mắc sMCT và 5% chó mắc cMCT cùng mức low grade sẽ chết do bệnh (Kiupel, 2016). Hơn nữa, sMCT thường được chẩn đoán là grade II vì vị trí sâu hơn của chúng. Ngoài ra, tỷ lệ tử vong ở chó mắc sMCT cao gấp hai lần chó mắc cMCT cùng mức độ low-grade (Thompson & cs., 2011; Kiupel & cs., 2011).

U tế bào mast ở da (Cutaneous MCT - cMCT)

Quan sát tổn thương vi thể ở cả 5 chó mắc cMCT trong nghiên cứu cho thấy các đám tế bào mast tân sinh tập trung phần lớn ở lớp hạ bì của da, biểu bì chỉ quan sát thấy một số tế bào mast tân sinh nằm rải rác (Hình 5A). Theo Goldschmidt, các cMCT ở chó thường giới hạn ở lớp hạ bì của da (Goldschmidt, 2002). Sự xâm lấn của tế bào mast vào biểu bì là rất hiếm và chỉ được mô tả trong một vài trường hợp (Oliveira & cs., 2013). Tuy nhiên, lớp biểu bì trong nhiều trường hợp có hiện tượng viêm, loét hoặc chảy máu nghiêm trọng.

Mật độ tế bào mast trong khối u dày đặc, sắp xếp lỏng lẻo và được ngăn cách bởi các bó collagen. Bề mặt của khối u có hiện tượng loét, cấu trúc biểu bì bị phá hủy gồm lớp keratin và lớp biểu mô dạng vảy (Hình 5B). Tại vị trí loét, các đám vi khuẩn kế phát bắt màu xanh đậm (Hình 5B). Việc xâm lấn tế bào mast vào lớp biểu bì có thể là nguyên nhân chính gây ra hiện tượng loét, hoại tử và chảy máu ở lớp biểu bì. Khi bị kích thích bởi các yếu tố miễn dịch, tế bào mast sẽ giải phóng các enzyme và hoạt chất hoá học như histamine, heparin và yếu tố hoại tử

khối u - α (TNF- α) ở mô xung quanh (Perić & cs., 2022). Trong đó, histamine và TNF- α kích thích sự biệt hoá và hoạt hóa của bạch cầu, tăng tổng hợp cytokine và hướng sự di chuyển của chúng đến các vị trí đích gây đến thâm nhiễm tế bào viêm (Thangam & cs., 2018). Heparin có chức năng làm bất hoạt các enzyme đông máu thrombin và có thể là nguyên nhân khiến lớp vùng biểu bì của khối u chảy máu không ngừng.

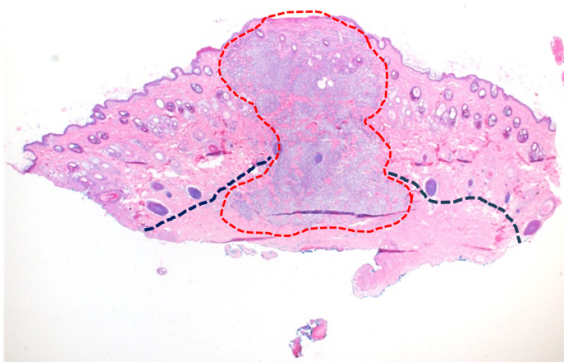
Ở độ phóng đại cao hơn, các tế bào mast tân sinh có hình dạng từ tròn đến đa giác với nhân tròn nằm ở giữa hoặc hơi lệch tâm. Tế bào chất vừa phải, bắt màu hồng nhạt và chứa các hạt ưa bazơ metachromatic có màu xám, xanh lam nhạt từ mịn đến thô (Hình 5C). Các tế bào có số lượng hạt metachromatic tương đương, bắt màu đồng đều, đây chính là đặc điểm đặc trưng chỉ có ở tế bào mast. Đặc điểm này giúp tế bào mast được phát hiện, định danh cũng như đặc điểm giúp phân biệt tế bào mast với các tế bào tròn khác trong khối u mô bào (de Nardi & cs., 2022; Kiupel & cs., 2019; D'mello & cs., 2016).

Tại khối u, lượng lớn bạch cầu ái toan thâm nhiễm được quan sát thấy. Đồng thời, cấu trúc các bó collagen thay đổi, đứt gãy thành những bó kích thước nhỏ, ngắn và hyalin hoá (Hình 5D). Sự biến đổi cấu trúc collagen này có thể do sự tăng lên về số lượng và chất lượng của bạch cầu ái toan hoặc do tác động của các enzyme và hoạt chất do tế bào mast tiết ra. Kết quả này

cũng phù hợp với mô tả của các kết quả vi thể công bố trước đây về cMCT ở chó (Goldschmidt, 2002; Kiupel & cs., 2019). Lý giải cho tổn thương này đến nay vẫn chưa được làm rõ, tuy nhiên, Kiupel & cs. (2019) đã chỉ ra rằng bạch cầu ái toan cũng đóng vai trò trong quá trình này do một số lượng lớn bạch cầu ái toan thường được quan sát thấy xung quanh các collagen bị tiêu (collagenolysis).

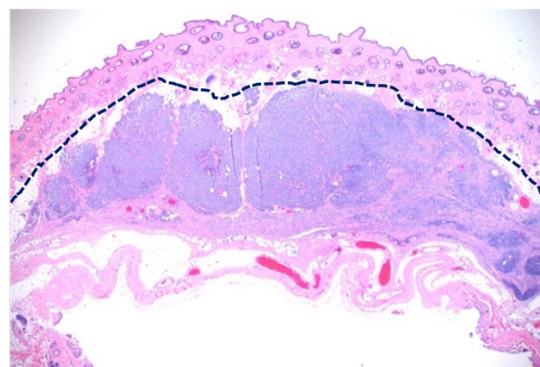
U tế bào mast ở mô dưới da (Subcutaneous MCT - sMCT)

Khác với cMCT, các đám tế bào mast ở sMCT phân bố hoàn toàn ở lớp hạ bì, dưới các nang lông. Khối u được giới hạn và bao bọc hoàn toàn bởi lớp mỡ dưới da (Hình 6A). Tuy mật độ các tế bào ở sMCT cũng dày đặc, phân bố lỏng lẻo, nhưng khả năng bắt màu kém hơn, số lượng hạt metachromatic cũng ít hơn. Kích thước các tế bào tân sinh không đồng đều, nhân đa hình, to nhỏ khác nhau. Bạch cầu ái toan nằm xen kẽ với số lượng lớn (Hình 6B). Mitosis xuất hiện rải rác. Tương tự như cMCT, bạch cầu ái toan tăng được giải thích là do nhiều nguyên nhân, một trong các nguyên nhân đã được chứng minh là do sự giải phóng các hoạt chất hoá học từ tế bào mast. Khi bị kích thích, tế bào mast tiết ra TNF- α , kích thích tổng hợp interleukin 5, một cytokine thu hút các bạch cầu ái toan tới vị trí các khối u (Kiupel, 2016).



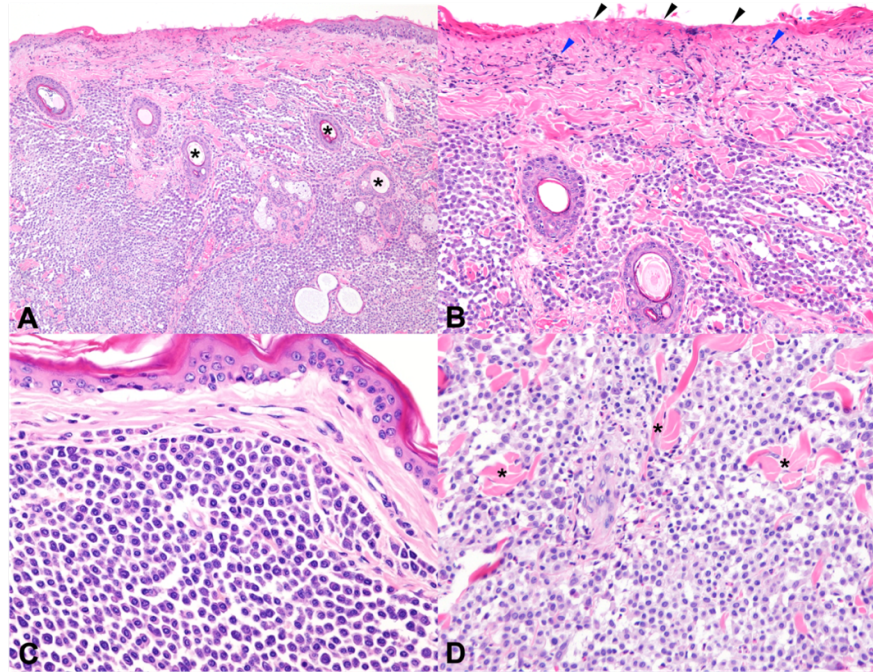
Ghi chú: Khối u lồi lên trên bề mặt da, không có giới hạn rõ ràng với các lớp của da (nét đứt đỏ). Các tế bào mast đẩy bề mặt biểu bì lên và xâm lấn hạ bì (nét đứt xanh) (HE 4X).

Hình 3. U tế bào mast ở da chó (cMCT)



Ghi chú: Các tế bào mast sắp xếp thành các đám dày đặc khác nhau, được bao bọc dưới lớp mỡ của da và nằm hoàn toàn ở lớp hạ bì (dưới nét đứt xanh) (HE 4X).

Hình 4. U tế bào mast ở mô dưới da chó (sMCT)



Ghi chú: A: Các tế bào mast tân sinh nằm tập trung ở phía thượng bì và hạ bì, xen lẫn là các nang lông (dấu hoa thị) (HE, 4X). B: Bề mặt khô u loét, mất đi một phần lớp keratin và tế bào biểu mô dạng vảy (dấu mũi tên đen), tăng sinh tế bào mast và thâm nhiễm tế bào viêm (dấu mũi tên xanh) (HE, 10X). C: Các tế bào mast tân sinh thành các đám dày ở ngay dưới lớp tế bào đáy của da. Hình thái tế bào đồng đều, mang các đặc điểm đặc trưng cho tế bào mast (HE, 40X). D: Các sợi collagen bị tiêu mất hoặc đứt gãy thành những đoạn ngắn (dấu hoa thị). Bạch cầu ái toan thâm nhiễm nằm rải rác trong khối u (HE, 40X).

Hình 5. Khối u tế bào mast ở da (cMCT)

Trong nghiên cứu này, có thể nhận thấy một vài sự khác biệt giữa các tế bào mast tân sinh ở da và ở mô dưới da. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có công bố nào về sự khác biệt này. Theo Kiupel, các tế bào mast tân sinh ở da và dưới da đều là tế bào mast, khó có thể dựa vào hình thái tế bào mà phân biệt được nguồn gốc của tế bào (Kiupel, 2016).

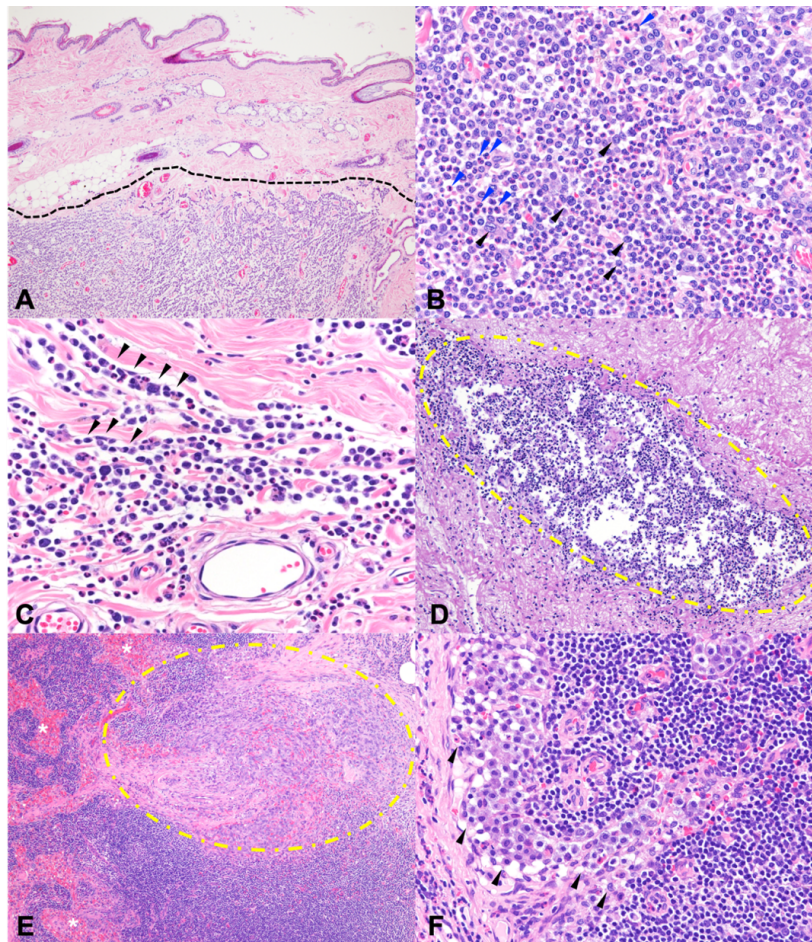
Với trường hợp sMCT, các tế bào mast tân sinh thường xếp thành hàng hoặc thành dải, xen kẽ dọc theo cấu trúc các bó collagen (Hình 6C). Các nghiên cứu cũng ghi nhận hiện tượng tương tự và đặc điểm này được coi là một trong những tiêu chí phân biệt MCT biệt hoá tốt, trung bình hay kém (de Strefezzi & cs., 2009). Cụ thể, khi quan sát các tế bào mast tân sinh xếp thành dải dài thì MCT này được đánh giá là biệt hoá tốt, có thể tiên lượng khả quan (Patnaill & cs., 1984; Kiupel & cs., 2011).

Một đặc điểm khác thường gặp đối với sMCT là sự xuất hiện các ổ viêm (Hình 6D). Trong đó, bạch cầu đa nhân trung tính là tế bào chiếm ưu thế. Phần mô, tổ chức liên kết xung quanh ổ viêm có hiện tượng hoại tử. Theo các nghiên cứu đã được công bố, tế bào mast có thể giúp khởi phát quá trình viêm nhờ các thành phần của bản thân chúng, thúc đẩy tái tạo các tế bào biểu mô và kích thích tái tạo mạch quản (Hoffmann & cs., 2012; Trentin & cs., 2019). Trong giai đoạn viêm, tính thấm thành mạch tăng lên do histamine được giải phóng từ các tế bào mast hoạt hóa, gây suy thoái chất nền ngoại bào và thu hút bạch cầu trung tính (Egozi & cs., 2003). Do vậy, có thể thấy đây cũng là một đặc điểm bệnh lý vì thể phổ biến và đặc trưng của sMCT ở chó cũng như một số các loài động vật khác.

Với trường hợp có hiện tượng sưng hạch, kết quả vì thể sau đó khẳng định sự di căn đến hạch lympho của MCT. Hạch bị mất cấu trúc nghiêm

trọng và có hiện tượng xuất huyết (Hình 6E). Mặc dù đến nay vẫn chưa có một tiêu chuẩn mô bệnh học chuẩn hoá nào về đánh giá mức độ di căn ở hạch lympho ở MCT, việc di căn đến các hạch lympho lân cận ở chó đã được xác nhận là một dấu hiệu tiên lượng không khả quan (Weishaar & cs., 2014). Đây là đặc điểm đặc trưng của nhiều loại khối u ác tính khác trên chó, khi các tế bào khối u theo hệ thống mạch bạch huyết, di căn tới các hạch lân cận. Đây là

bước đầu trong quá trình di căn tới những cơ quan xa hơn trong cơ thể. Trong một nghiên cứu, sự khác biệt về thời gian sống sót giữa chó mắc MCT không di căn đến hạch và những chó mắc MCT có di căn đến hạch đã được ghi nhận. Theo nghiên cứu này, khi chó mắc MCT không di căn đến hạch có thể sống tiếp khoảng 6,2 năm thì chó mắc MCT di căn đến hạch có thời gian sống ngắn đáng kể, chỉ có thể sống tiếp khoảng 0,8 năm (Krick & cs., 2009).



Ghi chú: A: Các tế bào mast tân sinh nằm hoàn toàn dưới hạ bì (nét đứt đen), được bao bởi mỡ dưới da (HE 4X). B: Các tế bào mast tân sinh với kích thước khác nhau, nhân to nhỏ không đều (đầu mũi tên đen). Tế bào chất bất màu không đều do mật độ các hạt metachromatin khác nhau. Nhiều tế bào bạch cầu ái toan thâm nhiễm (đầu mũi tên xanh) (HE 40X). C: Các tế bào mast phân bố theo hàng, dọc theo các bó collagen với rải rác các bạch cầu ái toan (đầu mũi tên đen) (HE 40X). D: Ổ viêm (nét đứt vàng) nằm sâu dưới da với thành phần tế bào viêm đa dạng, bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế. Tổ chức liên kết xung quanh có hiện tượng hoại tử tế bào (HE 10X). E: Hạch lympho bị mất cấu trúc (nét đứt vàng), xuất huyết (dấu hoa thị) (HE 10X). F: Các tế bào mast tân sinh (đầu mũi tên đen) nằm xen kẽ với các tế bào lympho ở hạch bị di căn (HE 40X).

Hình 6. Khối u tế bào mast ở mô dưới da (sMCT)

Ở độ phóng đại cao hơn, các tế bào mast tân sinh được quan sát thấy ở hạch có kích thước khá đồng đều. Tuy nhiên, các tế bào này bắt màu kém hơn, các hạt metachromatic trong tế bào chất cũng ít và khó quan sát thấy trong phương pháp nhuộm HE (Hình 6F). Điều này có thể là một trong những nguyên nhân dẫn đến khó khăn và nhầm lẫn trong quá trình chẩn đoán phân biệt MCT với các khối u tế bào tròn khác. Trong trường hợp này, một số phương pháp nhuộm khác có thể được tiến hành nhuộm bổ sung với mục đích hỗ trợ chẩn đoán như nhuộm Toluidine blue, hoặc nhuộm Giemsa (Simoes & cs., 1994; D'mello & cs., 2016). Các phương pháp này có thể cung cấp thêm thông tin mà không gây tổn kém quá về thời gian hoặc chi phí (Simoes & cs., 1994).

4. KẾT LUẬN

Các khối u tế bào mast trên chó trong nghiên cứu đã được chẩn đoán và phân loại dựa trên triệu chứng lâm sàng, tổn thương đại thể và tổn thương vi thể. MCT xảy ra ở nhiều giống chó khác nhau và nguy cơ phát triển bệnh tỷ lệ thuận với độ tuổi. Triệu chứng phổ biến trên da ở các chó trong nghiên cứu là nổi các u cục đơn độc, có thể loét, chảy máu ở bất kỳ vị trí nào trên cơ thể. Ngoài ra, hiện tượng sưng hạch lympho lân cận cũng được ghi nhận và được đánh giá là dấu hiệu cho sự di căn và dự báo tiên lượng xấu cho ca bệnh. Tổn thương đại thể MCT ở da còn có dấu hiệu sưng đỏ, rụng lông, loét và chảy máu. Bề mặt khối u lồi lên, xốp, mềm, màu trắng đến vàng nhạt.

Tổn thương vi thể quan sát thấy phổ biến là việc tăng sinh số lượng lớn tế bào mast bất thường. Dựa vào vị trí phân bố của các tế bào mast mà MCT được chia làm hai loại là cMCT và sMCT, trong đó, sMCT có tiên lượng xấu hơn cMCT.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này là một phần kết quả của đề tài cấp Học viện “Nghiên cứu bệnh khối u và ung thư trên da của chó ở khu vực Hà Nội và

ứng dụng phương pháp hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán bệnh” mã số T2023-09-40. Nhóm tác giả cũng xin chân thành cảm ơn một số phòng khám thú y tại Hà Nội, Phòng Xét nghiệm chẩn đoán thú y VLab, Công ty Thiết bị Thú y Việt Nam Vet Equipment đã cung cấp các mẫu khối u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- D'mello A.X.P., Sylvester T.V., Ramya V., Britto F.P., Shetty P.K. & Jasphin S. (2016). Metachromasia and metachromatic dyes: A review. *International Journal of Advanced Health Sciences*. 2(10): 12-17.
- de Nardi A.B., Dos Santos H.R., Fonseca-Alves C.E., de Paiva F.N..., Grandi F., Matera J.M., Vozdova M. & Dagli M.L.Z. (2022). Diagnosis, prognosis and treatment of canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumors. *Cells*. 11(4):618.
- de Strefezzi R.F., Xavier J.G., Kleeb S.R. & Catão-Dias J.L. (2009). Nuclear morphometry in cytopathology: a prognostic indicator for canine cutaneous mast cell tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 21(6): 821-825.
- Duncan J.R. & Prasse K.W. (1979). Cytology of canine cutaneous round cell tumors. Mast cell tumor, histiocytoma, lymphosarcoma and transmissible venereal tumor. *Veterinary Pathology*. 16(6): 673-679.
- Egozi E.I., Ferreira A.M., Burns A.L., Gamelli R.L. & Dipietro L.A. (2003). Mast cells modulate the inflammatory but not the proliferative response in healing wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 11(1): 46-54.
- Goldschmidt M.H. (2002). "Tumors of the skin and soft tissues" in *Tumors in domestic animals*. pp. 45-117.
- Hoffmann H.J., Frandsen P.M., Christensen L.H., Schiøtz P.O. & Dahl R. (2012). Cultured human mast cells are heterogeneous for expression of the high-affinity IgE receptor Fc ϵ RI. *International Archives of Allergy and Immunology*. 157(3): 246-250.
- Kiupel M. (2016). "Mast cell tumor" in *Tumors in domestic animals*. pp. 176-200.
- Kiupel M., Webster J.D. & Miller R. (2011). Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*. 48(1): 147-155.
- Kiupel M. & Camus M. (2019). Diagnosis and prognosis of canine cutaneous mast cell tumors. *The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice*. 49(5): 819-836.

- Krick E.L., Billings A.P., Shofer F.S., Watanabe S. & Sorenmo K.U. (2009). Cytological lymph node evaluation in dogs with mast cell tumours: association with grade and survival. *Veterinary and Comparative Oncology*. 7(2): 130-138.
- Mochizuki H., Motsinger-Reif A., Bettini C., Moroff S. & Breen M. (2017). Association of breed and histopathological grade in canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*. 15(3): 829-839.
- Oliveira F.N., Elliott J.W., Lewis B.C., Mathews G.G., Brown R.M., Treadway C.M. & Langohr I.M. (2013). Cutaneous mast cell tumor with epitheliotropism in 3 dogs. *Veterinary Pathology*. 50(2): 234-237.
- Patnaik A.K., Ehler W.J. & MacEwen E.G. (1984). Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*. 21(5): 469-474.
- Reynolds B.D., Thomson M.J., O'Connell K., Morgan E.J. & Gummow, B. (2019). Patient and tumour factors influencing canine mast cell tumour histological grade and mitotic index. *Veterinary and Comparative Oncology*. 17(3): 338-344.
- Rothwell T.L., Howlett C.R., Middleton D.J., Griffiths D.A. & Duff B.C. (1987). Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Australian Veterinary Journal*. 64(6): 161-164.
- Sabattini, S., Scarpa F., Berlato D. & Bettini G. (2015). Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3?. *Veterinary Pathology*. 52(1): 70-73.
- Simoes J.P. & Schoning P. (1994). Canine mast cell tumors: a comparison of staining techniques. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 6(4): 458-465.
- Sledge D.G., Webster J. & Kiupel M. (2016). Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *Veterinary Journal*. 215: 43-54.
- Śmiech A., Ślaska B., Łopuszyński W., Jasik A., Bochyńska D. & Dąbrowski R. (2018). Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on the Kiupel two-grade malignancy classification. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 60(1): 70.
- Strafuss A.C. (1985). Skin tumors. The Veterinary clinics of North America. *Small Animal Practice*. 15(3): 473-492.
- Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H., Baig M.S., Khan M., Mathias C.B., Church M.K. & Saluja R. (2018). The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*. 9: 1873.
- Thompson J.J., Pearl D.L., Yager J.A., Best S.J., Coomber B.L. & Foster R.A. (2011). Canine subcutaneous mast cell tumor: characterization and prognostic indices. *Veterinary Pathology*. 48(1): 156-168.
- Trentin B.S., Demasi A.P., Fantelli Stelini R., Cintra M.L., Cavalcanti de Araujo V. & Borges Soares A. (2019). Endoglin is highly expressed in human mast cells. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 27(8): 613-617.
- Villamil J.A., Henry C.J., Bryan J.N., Ellersieck M., Schultz L., Tyler J.W. & Hahn A.W. (2011). Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 239(7): 960-965.
- Weishaar K.M., Thamm D.H., Worley D.R. & Kamstock D.A. (2014). Correlation of nodal mast cells with clinical outcome in dogs with mast cell tumour and a proposed classification system for the evaluation of node metastasis. *Journal of Comparative Pathology*. 151(4): 329-338.