

U LYMPHO TẾ BÀO T DẠNG VIÊM MỠ DƯỚI DA Ở TRẺ EM

Trần Thị Thúy^{1*}, Hoàng Ngọc Thạch¹, Phó Hồng Điệp¹,
Nguyễn Anh Văn¹, Đỗ Thị Thúy Nga², Nguyễn Văn Lâm²

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.74.15

TÓM TẮT

U lympho tế bào T dạng viêm mỡ dưới da (Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma - SPTCL) là một u lympho hiếm gặp với tổn thương chủ yếu ở bề mặt da và tổ chức mỡ dưới da. SPTCL có thể xảy ra ở cả người lớn và trẻ nhỏ, độ tuổi trung bình được chẩn đoán là 30 tuổi, nữ nhiều hơn nam. Trong SPTCL, bệnh nhân có nhiều nốt tổn thương ở mô mỡ dưới da và có thể gây loét bề mặt da. Tổn thương này được biết đến như viêm mỡ dưới da. Cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng nhưng có sự tham gia của yếu tố di truyền. Chẩn đoán SPTCL vẫn còn là thách thức, chủ yếu dựa vào sinh thiết da với sự bộc lộ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD). Điều trị SPTCL chưa thống nhất, phụ thuộc vào triệu chứng nhưng thường sử dụng steroid hoặc các thuốc ức chế miễn dịch (UCMD). Một số bệnh nhân với SPTCL tiến triển cần điều trị hóa chất. Về tiên lượng, SPTCL thường tiến triển chậm, tuy nhiên khoảng 20% bệnh nhân có hội chứng thực bào máu (Hemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH), những bệnh nhân này kém đáp ứng với điều trị và có tiên lượng xấu hơn. Chúng tôi báo cáo một bé trai 13 tháng tuổi vào viện vì sốt và nhiều khối tổn thương dưới da. Bệnh nhân được chẩn đoán viêm mô tế bào và điều trị kháng sinh 2 tuần nhưng bệnh không thuyên giảm. Sau đó, bệnh nhân được sinh thiết tổn thương dưới da, dựa trên kết quả nhuộm HMMD, chúng tôi kết luận phù hợp với SPTCL.

Từ khóa: U lympho tế bào T dạng viêm mỡ dưới da, hóa mô miễn dịch, hội chứng thực bào máu.

ABSTRACT

SUBCUTANEOUS PANNICULITIS - LIKE T - CELL LYMPHOMA IN A CHILD

Trần Thị Thúy^{1*}, Hoàng Ngọc Thạch¹, Phó Hồng Điệp¹,
Nguyễn Anh Văn¹, Đỗ Thị Thúy Nga², Nguyễn Văn Lâm²

Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma (SPTCL) is a rare type of lymphoma that mainly affects the skin and subcutaneous fat tissue. SPTCL can occur in both adults and children. The average age at diagnosis is 30 years old, with more women than men. In SPTCL, the patient has multiple nodules in the fat layer under the skin, and these can cause swelling. This is known as panniculitis. The pathogenesis is unknown, but genetic factors may be involved. Diagnosis of SPTCL is challenging, mainly based on skin biopsies with staining of immunohistochemical markers. Treatment of SPTCL is inconsistent, depending on symptoms but usually using steroids or immunosuppressive drugs (ACEIs). Some

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Nhi Trung Ương, Hà Nội

²Trung tâm Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Nhi Trung Ương, Hà Nội

- Ngày nhận bài (Received): 01/11/2021; Ngày phản biện (Revised): 20/11/2021;

- Ngày đăng bài (Accepted): 02/12/2021

- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Thị Thúy

- Email: tranthuyhmu0412@gmail.com; SĐT: 0823041293

U lympho tế bào T dạng viêm mỡ dưới da ở trẻ em

patients with advanced SPTCL require chemotherapy. In terms of patients who have hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), which is less responsive to treatment and has a worse prognosis. We report a 13 - month - old boy admitted to the hospital with fever and multiple subcutaneous lesions. The patient was diagnosed with cellulitis and treated with antibiotics for 2 weeks, but the disease did not improve. Then, the patient had a skin lesion biopsy. Based on the results of immunohistochemical staining, we concluded that it was suitable for SPTCL.

Keywords: Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma, Immunohistochemical, Hemophagocytic lymphohistiocytosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

SPTCL là một loại u lympho của tế bào T độc rất hiếm gặp, chiếm < 1% tổng số u lympho tế bào T ngoại vi. Tỷ lệ mắc ở nữ nhiều hơn nam, cả trẻ em và người lớn đều có thể mắc, tuy nhiên tuổi trung bình khi chẩn đoán là 30 tuổi và có khoảng 20% bệnh nhân < 20 tuổi. Theo phân loại mô bệnh học (MBH) của TCYTTG năm 2016 định nghĩa SPTCL là một khối u biểu hiện thụ thể α/β (T - cell receptor - TCR). Các khối u biểu hiện thụ thể γ/δ được xếp loại vào nhóm u lympho tế bào T γ/δ nguyên phát tại da (PCGD - TCL) [1, 2]. Mô học của SPTCL được đặc trưng bởi sự xâm nhập của tế bào T ác tính đa hình thái vào mô mỡ dưới da. Nhuộm HMMD, tế bào u dương tính với CD2, CD3, CD7, CD8, beta F1, và các protein gây độc được hoạt hóa (kháng thể nội bào tế bào T - TIA1), Granzyme B (GrB/perforin), âm tính với CD4, CD56 và CD30. Không có mối liên hệ nào giữa SPTCL với Epstein - Barr virus (EBV) và ARN nhân tế bào mã hóa EBV (EBER - 1) [3, 4]. Do các đặc điểm lâm sàng trùng lặp với viêm mỡ dưới da thông thường và các

loại u lympho T khác ở da mà việc chẩn đoán SPTCL tương đối khó và cần có sự kết hợp giữa các đặc điểm MBH, HMMD và biểu hiện lâm sàng.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

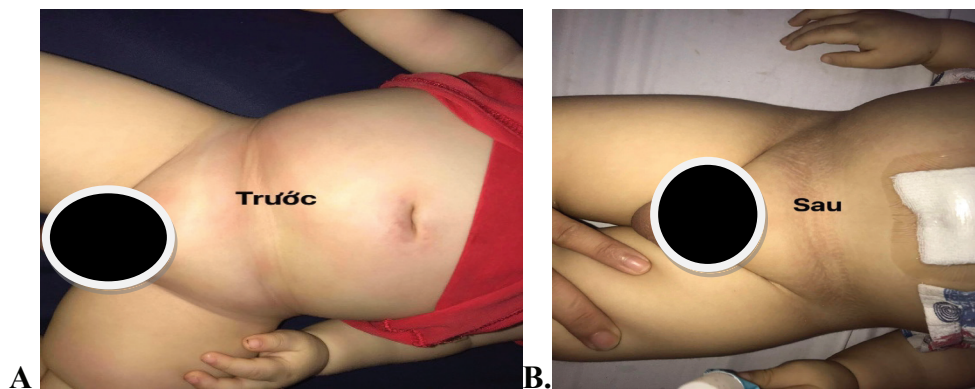
Trẻ nam, 13 tháng tuổi, vào viện vì sốt kèm xuất hiện nhiều khối tổn thương phần mềm, bệnh diễn biến 1,5 tháng trước khi vào viện. Trẻ là con lần 1, đẻ thường, đủ tháng, cân nặng lúc sinh 2,8kg, sau đẻ khóc ngay, tiêm chủng đầy đủ, chưa phát hiện bệnh lý gì trước đó.

Diễn biến lâm sàng

Cách vào viện 1,5 tháng trẻ xuất hiện khối vùng cổ và vai trái, không sưng nề, không nóng đỏ, không sốt. Sau 1 tháng, trẻ xuất hiện thêm khối vùng mạn sườn, bụng dưới rốn, bên 2 bên, có sưng nề và nóng đỏ tại bề mặt da, kèm sốt 38.5 - 39 độ C. Trẻ được chẩn đoán viêm mô tế bào, điều trị kháng sinh 2 tuần, tuy nhiên triệu chứng không thuyên giảm, xuất hiện thêm khối vùng má.



Hình 1: Tổn thương vùng mặt lúc vào viện (A) và sau khi điều trị kháng sinh 2 tuần (B)



Hình 2: Tồn thương vùng bụng trước (A) và sau (B) điều trị

Kết quả cận lâm sàng

Xét nghiệm máu thấy giảm 2 dòng hồng cầu và bạch cầu, CRP tăng. Ngoài ra LDH tăng cao, tăng Triglycerid và Ferritin máu. Các xét nghiệm khác bình thường (**Bảng 1**)

Bảng 1: Xét nghiệm cận lâm sàng

	Ngày vào viện	Vào viện 3 ngày
Bạch cầu (G/L)	4.32	3.02
BCĐNTT (%/G/L)	24 (1.04)	27 (0.8)
BC lympho (%/G/L)	66 (2.8)	67 (2)
Tiểu cầu (T/L)	207	264
Hb (g/l)	86	107
MCV (fl)/ MCHC (g/L)	53/18	62/20
Fe (µg/dl)		2.3
Ferritin (ng/ml)		686
Triglycerid (mmol/l)		3.2
CRP (mg/l)	11.6	
LDH (U/l)	2119	1641
CD3,4,8,19,56	Bình thường	
PCR EBV; PCR CMV/ máu	Âm tính	
Tủy đồ	Bình thường	

Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm vùng cổ, bụng và bẹn biiu: Dày tăng âm lan tỏa tổ chức phần mềm dưới da nhiều vị trí (Tổ chức dưới da vùng gáy, nền cổ trái, thành bụng 2 bên, ống bẹn 2 bên)

Cắt lớp vi tính ổ bụng: Thâm nhiễm mỡ thành bụng trước 2 bên và ống bẹn biiu phải.

Điều trị và diễn biến bệnh

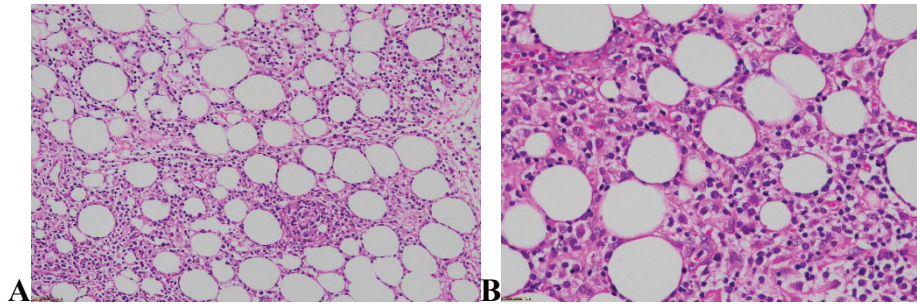
Bệnh nhân được chẩn đoán viêm mô tế bào - chưa loại trừ bệnh lý ác tính, điều trị 2 tuần bằng Vancomycin và Meronem. Sau điều trị bệnh nhân hết sốt, giảm sưng nề phần mềm, xuất hiện thêm các khối vùng đùi trái, cẳng tay 2 bên với tính chất tương tự tổn thương ban đầu. Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết khối vùng bụng

Kết quả giải phẫu bệnh

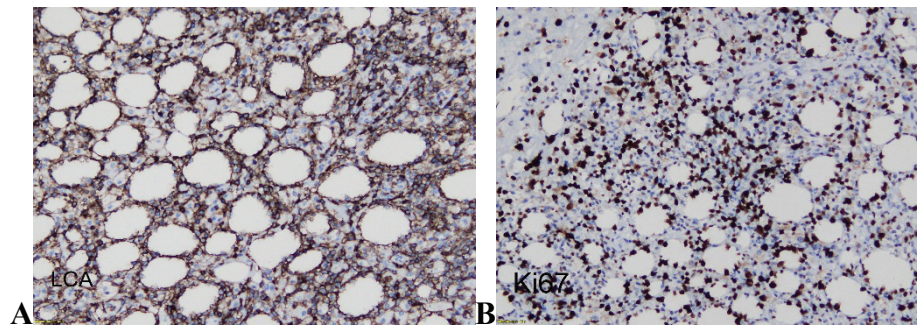
Đại thể: Bệnh phẩm kích thước 1.7 x 1.5 x 1cm, trắng dai xen lẫn vàng mềm

Vi thể: Các mảnh cắt tổ chức xơ mỡ thấy tổn thương vây quanh các thùy và các không bào mỡ, tăng sinh nhiều lympho bào kích thước nhỏ đến trung bình, với nhân hình tròn hoặc bầu dục có khía, chất nhiễm sắc thô, xen kẽ những tế bào có nhân không điển hình và đại thực bào. Một số vùng chảy máu, thoái hóa hoại tử.

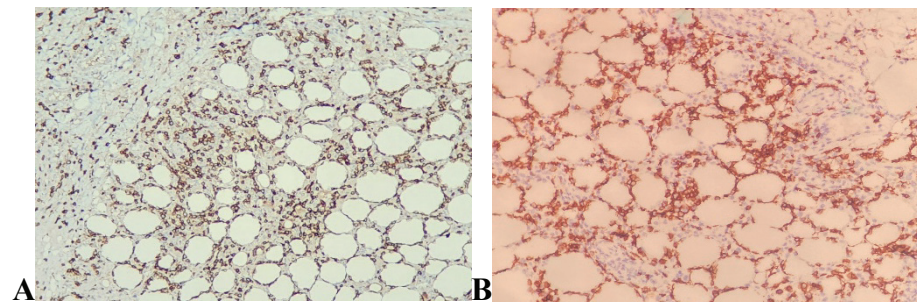
Nhuộm HMMD tế bào u dương tính mạnh lan tỏa với LCA (CD45RO), CD3, CD8, Ki67 khoảng 40%, ngoài ra dương tính rải rác với CD68, CD56 và CD4. Âm tính với CD1a, ALK, S100, CD117, MPO, CD20.



Hình 3: Tăng sinh lympho bào không điển hình quanh các không bào mỡ (A: HE x 100, B: HE x 400)



Hình 4: Tế bào u dương tính lan tỏa với LCA (A) với tỷ lệ Ki67 khoảng 40% (B)



Hình 5: Tế bào u dương tính với CD3 (A) và CD8 (B)

Kết luận chẩn đoán: U lympho tế bào T dạng viêm mỡ dưới da (Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma - SPTCL)

Sau khi có kết quả mô bệnh học, bệnh nhân được chuyển đến Viện Huyết học và truyền máu trung ương để tiếp tục theo dõi và điều trị.

III. BÀN LUẬN

SPTCL là một loại ung thư rất hiếm gặp và vấn đề chẩn đoán vẫn đang là một thách thức. Trong một nghiên cứu D. Y. Alsomali và CS đã tìm được 3/15 trường hợp bị chẩn đoán nhầm [1]. SPTCL được chẩn đoán kết hợp từ đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, MBH và HMMD. Bệnh nhân thường có nhiều nốt tổn thương dưới da, bề mặt da có thể sưng

nề hoặc loét. Ngoài ra, bệnh nhân có biểu hiện sốt với hội chứng nhiễm trùng. Những đặc điểm này tương tự với viêm mỡ dưới da thông thường. Một số ít bệnh nhân có tổn thương sâu trong ổ bụng hoặc phúc mạc. MBH cho thấy xâm nhập nhiều tế bào lympho T với nhân không điển hình xung quanh các không bào mỡ, tổn thương thường giới hạn trong thùy mỡ và ít ảnh hưởng đến các vách xơ. Về HMMD tất cả các trường hợp tế bào u dương tính với CD2, CD3, GzB, và TIA - 1, hầu hết các trường hợp dương tính với CD5, CD8, và TCR - β và âm tính với CD1a, EBER, và CD20. Chụp PET/CT được thực hiện ở một số ít bệnh nhân và phần lớn cho thấy tổn thương dưới da có tín hiệu bất thường [5, 6]. Khoảng 20% bệnh nhân SPTCL có biểu hiện

HLH, tế bào miễn dịch tấn công các tế bào khác trong cơ thể gây hậu quả lách to kèm giảm số lượng tế bào máu [1, 2, 5].

Ca bệnh của chúng tôi vào viện vì sốt và xuất hiện nhiều khối tổn thương dưới da tại nhiều vị trí. Bề mặt da trên tổn thương có sưng nề, nóng đỏ. Xét nghiệm máu cho thấy giảm 2 dòng hồng cầu và bạch cầu (giá trị tuyệt đối của BCĐNTT khi vào viện là 1.08G/L và sau 3 ngày vào viện là 0.8 G/L). Sinh thiết tổn thương tại thành bụng cho thấy xâm nhập nhiều tế bào lympho không điển hình với nhân có kích thước nhỏ đến trung bình, nhân hình tròn hoặc bầu dục, có khía, màng nhân không đều, chất nhiễm sắc thô. Những tế bào này vây quanh các không bào mỡ. Kết quả nhuộm HMMD cho thấy những tế bào này dương tính mạnh với LCA, CD3 và CD8. Tỷ lệ Ki67 khoảng 40%. Ngoài ra, có dương tính rải rác với CD68, CD56 và CD4, các dấu ấn còn lại âm tính: CD1a, ALK, S100, CD117, MPO, CD20. Kết hợp đặc điểm lâm sàng, MBH và HMMD chúng tôi đưa ra chẩn đoán phù hợp với SPTCL.

SPTCL cần được chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý sau:

U lympho tế bào T γ/δ nguyên phát tại da (PCGD - TCL): Đây là bệnh lý thường liên quan đến lớp thượng bì và trung bì dẫn đến tổn thương loét bề mặt biểu mô, bộc lộ HMMD của PCGD - TCL giống với SPTCL, tuy nhiên PCGD - TCL dương tính với CD56 và TCR - γ . Khác với SPTCL, PCGD - TCL là một bệnh lý có tiên lượng xấu.

U lympho tế bào T/NK ngoài hạch: Đây là u lympho tế bào T ngoại vi của dòng tế bào T/NK có thể gây tổn thương ở da, nhưng không bao giờ chỉ giới hạn ở mô dưới da. Bộc lộ HMMD tương tự như SPTCL, nhưng âm tính với CD8, dương tính với CD56 và thường liên quan đến EBV, và thường âm tính với sắp xếp lại gen TCR.

Viêm da lupus: Đây là nhóm bệnh đặc trưng bởi tình trạng viêm liên quan đến lớp mỡ dưới da. Các biểu hiện lâm sàng tương tự như SPTCL, nhưng xét nghiệm mô bệnh học cho thấy hỗn hợp tế bào T, tế bào B và tương bào (số lượng nhiều) với biến đổi tơ huyết quanh mạch máu và không có tế bào không điển hình. Cả tế bào T CD4 + và CD8 +

hiện diện cùng một số lượng lớn tế bào vồng dạng tương bào (CD123 +). Ngoài ra, không có sự sắp xếp lại gen TCR.

Yếu tố di truyền của SPTCL chưa rõ ràng. Các nghiên cứu gần đây đã xác định được gen đột biến HAVCR2 trong 60% SPTCL thay thế biểu hiện màng tế bào TIM - 3 (vùng globulin miễn dịch tế bào T và vùng mucin 3) dẫn đến kích hoạt miễn dịch dai dẳng và sản xuất cytokine. Đây là 1 di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường. Đột biến này được báo cáo là phổ biến hơn ở bệnh nhân châu Á và phương Đông so với bệnh nhân Châu Âu, và nó có liên quan đến hội chứng thực bào máu dẫn đến diễn biến bệnh nặng và dai dẳng. Tuy nhiên, đột biến TIM - 3 có thể được điều chỉnh bằng thuốc UCMD [7, 8].

Hiện nay chưa có hướng dẫn cụ thể về chẩn đoán cũng như điều trị và quản lý bệnh nhân SPTCL. Các bệnh nhân được tiếp cận hướng điều trị khác nhau, từ điều trị tại chỗ đến thuốc UCMD và các tác nhân gây độc tế bào đơn lẻ hoặc phối hợp, giống như các u lympho tế bào T khác tại da. Lựa chọn điều trị ban đầu cho bệnh nhân SPTCL vẫn là corticosteroid đơn trị liệu. Go và Wester [9] đã báo cáo 20 trường hợp SPTCL được điều trị ban đầu bằng steroid kết quả thuyên giảm hoàn toàn và một phần lần lượt là 30% và 20%. Tuy nhiên, sau khi giảm dần liều steroid bệnh nhân tái phát sau 6 tháng. Những bệnh nhân đó cần được hóa trị liệu hoặc có thể tử vong vì biến chứng của bệnh. Ngoài steroid đơn trị liệu, nhiều nghiên cứu các liệu trình kết hợp giữa steroid và thuốc UCMD cũng được thực hiện. Cyclosporine là một thuốc ức chế miễn dịch có cơ chế ức chế calcineurin dẫn đến giảm hình thành interleukin - 2 và các cytokine khác được biểu hiện trong các u lympho tế bào T, gây ra sự giảm đáng kể sự phát triển của tế bào T. Shani - Adir và CS lần đầu tiên sử dụng cyclosporine ở 2 trẻ nhỏ mắc SPTCL như 1 liệu pháp hỗ trợ [10]. Cả 2 bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị và kết quả bệnh thuyên giảm. Sau đó, một bệnh nhân tái phát và được điều trị hóa chất. Cyclosporine được sử dụng để điều trị SPTCL cho người lớn lần đầu tiên bởi Rojnuckarin và CS [11]. Nghiên cứu của họ có 4 bệnh nhân SPTCL dai

đăng với tiền sử thất bại với ít nhất 1 phương pháp điều trị và phác đồ CHOP. Cả 4 bệnh nhân đều cho thấy cải thiện rõ rệt trong vài tuần kể từ khi dùng cyclosporin 4mg/kg/ngày và 3 bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn. Tốc độ tiến triển của bệnh rất quan trọng để định hướng các quyết định điều trị. Đối với những trường hợp bệnh có tiến triển chậm với biểu hiện lâm sàng nhẹ, phương pháp điều trị đầu tiên được đề xuất là các thuốc UCMD như prednisone, cyclophosphamide hoặc methotrexate. Tình trạng nặng với tế bào lympho xâm nhập rộng có thể cần hóa trị liệu kết hợp. Với những bệnh nhân không đáp ứng với hóa chất, cyclosporine A đơn lẻ hoặc kết hợp với steroid cho kết quả tốt ở cả bệnh nhân có hội chứng thực bào máu [11, 12].

Hầu hết bệnh nhân SPTCL đều có tiên lượng tốt. Khoảng 80% bệnh nhân sống sau 5 năm kể từ lần đầu tiên được chẩn đoán. Một số trường hợp SPTCL tự thoái triển. Hội chứng thực bào máu (HLH) đi kèm SPTCL là biểu hiện của ung thư

tiến triển với tiên lượng xấu hơn và có ảnh hưởng đến kết quả lâu dài [1, 3, 4].

IV. KẾT LUẬN

U lympho tế bào T dạng viêm mỡ dưới da là một u lympho hiếm gặp có nguồn gốc từ tế bào T gây độc với biểu hiện thụ thể α/β (T - cell receptor - TCR). Vấn đề chẩn đoán vẫn còn là thách thức, kết hợp biểu hiện lâm sàng với các nốt tổn thương trên da, và phụ thuộc chủ yếu vào sinh thiết. MBH cho thấy tăng sinh các tế bào lympho không điển hình xâm nhập vào mô mỡ, các tế bào này bộc lộ HMMD với các dấu ấn CD2, CD3, CD7, CD8, TIA - 1 và TCR β . Phương pháp điều trị còn chưa thống nhất, bao gồm steroid, thuốc ức chế miễn dịch và hóa chất đơn lẻ hoặc phối hợp như u lympho T ngoại vi khác. Hầu hết bệnh nhân có tiên lượng tốt, tiến triển chậm với tỷ lệ sống thêm 5 năm trên 80%. Khoảng 20% bệnh nhân có biểu hiện HLH thường có diễn biến nhanh và tiên lượng xấu hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alsomali DY, Bakshi N, Kharfan - Dabaja M, El Fakih R, Aljurf M, et al. Diagnosis and treatment of subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma: A systematic literature review. Hematol Oncol Stem Cell Ther. Published online May 2021:S1658387621000510.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2019;127:2375-90.
3. López - Lerma I, Penate Y, Gallardo G, Marti M, Mitxelena J, Bielsa I, et al. Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma: Clinical features, therapeutic approach, and outcome in a case series of 16 patients. J Am Acad Dermatol. 2018;79(5):892-898
4. Musick SR, Lynch DT. Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma. StatPearls Publishing. 2021 Jan. PMID: 30860752
5. Hrudka J, Eis V, Herman J, Prouzová Z, Rosenwald A, Duska F. Panniculitis - like T - cell - lymphoma in the mesentery associated with hemophagocytic syndrome: autopsy case report. Diag Pathol 2019;14:1-7
6. Johnston EF, LeBlanc RE, Kim J, Chung J, Balagtas J, Kim YH, et al. Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma: Pediatric case series demonstrating heterogeneous presentation and option for watchful waiting. Pediatr Blood Cancer 2015;62:2025-8
7. Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang DA, Pratt J, Valera ET, Garrigue A, et al. Germline HAVCR2 mutations altering TIM - 3 characterize subcutaneous panniculitis - like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. Nature Genet 2018;50:4650-7.
8. Polprasert C, Takeuchi Y, Kakiuchi N, Yoshida K, Assanasen T, Sitthi W, et al. Frequent germline mutations of HAVCR2 in sporadic, subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma. Blood Adv 2019;3:588-95.
9. Go RS, Wester SM. Immunophenotypic

- and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer* 2004;101:1404-13.
10. Shani - Adir A, Lucky AW, Prendiville J, Murphy S, Passo M, Huang FS, et al. Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma in children: response to combination therapy with cyclosporine and chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:18-22.
 11. Rojnuckarin P, Nakorn TN, Assanasen T, Wannakrairot P, Intragumtornchai T. Cyclosporin in subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:560-3.
 12. Mizutani S, Kuroda J, Shimura Y, Kobayashi T, Tsutsumi Y, Yamashita M, et al. Cyclosporin A for chemotherapy-resistant subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. *Acta Haematol* 2011;126:8-12.