

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT TRƯỜNG HỢP U LYMPHO TẾ BÀO T- THỂ GAN LÁCH

Lê Thanh Tú¹, Nguyễn Phương Liên¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

U lympho tế bào T thể gan lách là một thể u lympho rất hiếm gặp thuộc nhóm u lympho tế bào T ngoại biên. Bệnh cảnh lâm sàng bao gồm: gan lách to, hạch không to, tổn thương tủy xương, tiên lượng rất xấu với thời gian sống còn trung bình 10 tháng.

Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM có một trường hợp bệnh nhân nam 46 tuổi, bệnh cảnh lâm sàng có gan to, lách to và hạch không to. Giải phẫu bệnh và flow cytometry mô tủy ghi nhận u lympho tế bào T thể gan lách: dương tính với CD3, CD2, CD7, CD56 và CD16; âm tính với CD4, CD5, CD8. FISH ghi nhận 1 nhiễm sắc thể 7 có đồng nhánh dài q31. Bệnh nhân được chẩn đoán U lympho tế bào T thể gan lách, giai đoạn IVB, chỉ số IPI trung bình thấp, và điều trị bằng phác đồ Hyper-CVAD trong 03 chu kỳ kèm tiêm kên tủy. Sau chu kỳ I, bệnh nhân có giảm triệu chứng, tuy nhiên sau chu kỳ III bệnh tiến triển. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị bằng phác đồ ESHAP, nhưng bệnh không đáp ứng sau 2 chu kỳ.

Từ khóa: U lympho tế bào T thể gan lách.

ABSTRACT

CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT OF HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMA (HSTCL)

Le Thanh Tu¹, Nguyen Phuong Lien¹, Phu Chi Dung¹

Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) is a rather rare type of peripheral T-cell lymphoma. Typical clinical features of this lymphoma include: massive hepatosplenomegaly without lymphadenopathy; aggressive clinical course; poor prognosis with a median overall survival about 10 months.

At HCMC Blood Transfusion and Hematology Hospital, we reported an uncommon case of 46-year-old male patient, with fever, massive hepatosplenomegaly without lymphadenopathy. Bone marrow pathology and flow cytometry analysis are characterized by Hepatosplenic T-cell lymphoma: positive with CD3, CD2, CD7, CD16 and CD56; negative with CD5, CD4, CD8. FISH analysis showed isochromosome 7q31 (i(7)(q31)). The patient was diagnosed Hepato-splenic T-cell lymphoma stage IVB (Ann Arbor) with IPI classified as low intermediate. The patient was treated 3 cycles of Hyper-CVAD and IT. After first-cycle treatment of Heper-CVAD, he achieved symptom relief. However, after the third-cycle treatment completed, his disease continued to progress. He was tried with ESHAP regimen. Unfortunately, he showed non response to treatment. Finally, he received supportive care.

Key words: Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL).

1. Bệnh viện Truyền máu Huyết học
Tp HCM

- Ngày nhận bài (received): 10/11/2014; Ngày phản biện (revised): 15/11/2014;
- Ngày đăng bài (accepted): 29/11/2014
- Người phản biện: PGS.TS Nguyễn Duy Thăng; TS. Lê Phan Minh Triết
- Người phản hồi (corresponding author): Lê Thanh Tú
- Email: bstranvanluong@gmail.com

I. GIỚI THIỆU

U lympho tế bào T thể gan lách là u lympho thuộc nhóm u lympho không Hodgkin tế bào T và tế bào NK (theo phân loại của WHO 2008), hầu hết các trường hợp biểu hiện thụ thể γδ tế bào T [07]. Bệnh được mô tả vào năm 1990 bởi Farcet và cộng sự. Tỷ lệ mắc bệnh rất thấp, <1% u lympho không Hodgkin [03]. Tuổi mắc bệnh trung bình là 35 tuổi, tỷ lệ nam nhiều hơn nữ. Triệu chứng lâm sàng như gan to (80%), lách to (97,5%), tổn thương tủy xương (72%), triệu chứng B (67-70%), đặc biệt rất hiếm khi có hạch to [04]. Huyết đồ có Hb giảm (84%), bạch cầu giảm (45%), tiểu cầu giảm (85%), tổn thương tủy xương (72%). Giải phẫu bệnh tủy xương ghi nhận thâm nhiễm tế bào lymphoma (tế bào trung bình) trong xoang tủy dạng mô kẽ. Flow cytometry mô tủy xương hoặc máu ngoại vi giúp chẩn đoán sớm với dòng tế bào T có các đặc điểm: dương tính với CD2 và CD3; CD5 âm tính; CD7 dương tính/âm tính; CD4 âm tính; CD8 âm tính/dương tính; và dấu ấn tế bào NK thường dương tính như CD16, CD56. Kết quả FISH ghi nhận i(7)(q10) trong hầu hết các trường hợp [05]. Điều trị phác đồ thông thường như phác đồ CHOP, Hyper CVAD, ESHAP,... và ghép tế bào gốc tạo máu. Tiên lượng rất xấu, với thời gian sống còn trung bình 10 tháng [03].

II. BỆNH ÁN TÓM TẮT

Bệnh nhân nam, 46 tuổi, nhập viện vì đau hạ sườn trái. Tiền sử bản thân và gia đình: không ghi nhận bất thường. Bệnh sử: ngắn với khoảng 01 tháng trước nhập viện, bệnh nhân mệt mỏi, đau hạ sườn trái, đi khám bệnh và nhập viện.

Lâm sàng lúc nhập viện: bệnh tình; Karnofsky: 80%; da xanh; gan to (4 cm dưới hạ sườn); lách to (5 cm dưới hạ sườn) mật độ chắc và đau; hạch ngoại vi không sờ chạm.

Huyết đồ: HC: 3,49 M/ μ l Hb: 10,7 g/dl đẳng sắc đẳng bào HC lưới: 2,31% (bình thường) TC: 55 K/uL, BC: 4,12 K/uL (Neutrophile: 2,23 K/uL).

Sinh hóa: ALT: 25 mg/dl AST: 22 mg/dl

LDH: 136 mmol/l (bình thường)

Beta 2 microglobuline: 4,8 mmol/l (tăng)

Miễn dịch: Test Coombs: âm tính.

Siêu vi: Âm tính với HIV, Anti HCV, Anti HBV, HTLV1

PET CT Scan: Lách to, gan to, tổn thương gan, lách và tủy xương.

Tủy đồ: *Lam tủy kéo:* Không thấy hạt tủy. Mẫu tiểu cầu # 3 tế bào trên lam. Mật độ tế bào trung bình. Dòng hồng cầu giới hạn thấp. Dòng bạch cầu hạt giảm trưởng thành; bên cạnh tăng quần thể tế bào dạng lympho chiếm # 53% mật độ tế bào tủy, kích thước # 10- 12 micrometres, nhiễm sắc chất hơi thô, tỉ lệ nhân trên nguyên sinh chất # 9/10, nguyên sinh chất kiểm trung bình, không hạt, phản ứng Peroxydas âm tính, không thấy tụ đám. Ngoài ra có sự hiện diện Histiocyte # 2% thực bào hồng cầu nhân, hồng cầu trưởng thành. *Lam máu:* Tiểu cầu rải rác. Chủ yếu là segment neutrophile và lymphocyte. **Kết luận:** Bệnh lý ác tính dòng lympho có hiện tượng thực bào.

Sinh thiết tủy xương – giải phẫu bệnh:

Đại thể: Một đoạn mô sinh thiết tủy xương dài khoảng 1,5 cm.

Vi thể:

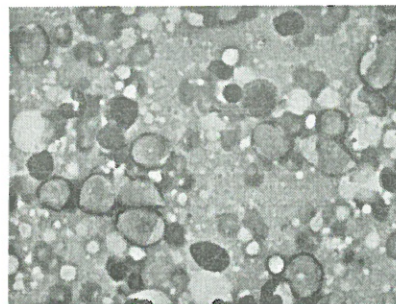
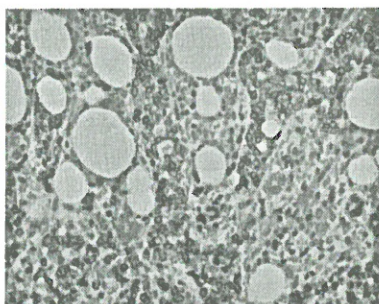
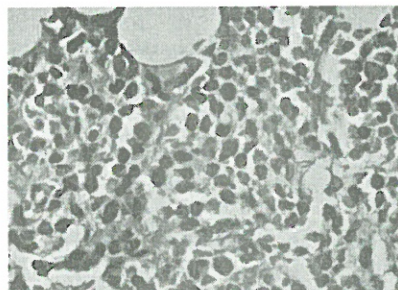
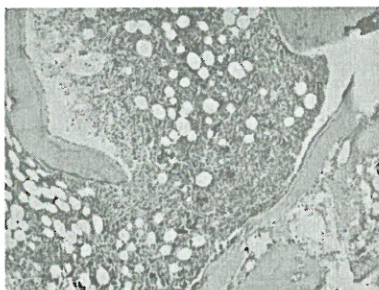
Lam HE: Mật độ tế bào tủy # 60%. Hiện diện 5 mẫu tiểu cầu trong 1 quang trường 40x, một số có kích thước lớn phân thù nhiều. Tỷ lệ M/E = 3/1. Dòng hồng cầu bình thường. Dòng bạch cầu hạt hiện diện chủ yếu myelocyte, segment neutrophile. Hiện diện một quần thể tế bào dạng mô kẽ trong xoang tủy kích thước trung bình, phân bố quanh mạch máu, nhân tròn, màng nhân không đều, tỉ lệ nhân/nguyên sinh chất = 9/10, nhiễm sắc chất thô.

Lam lãn: Không thấy tế bào trên lam.

Nhuộm Reticuline: (+++).

Hóa mô miễn dịch: dương tính CD3 và CD56; âm tính CD4; âm tính với các dấu ấn khác (CD20, CD5, CD8, BCL2, BCL6, MUM, C-Myc, ALK1, Cyclin D1, CD10, CD34, TdT, CD117, CD1a).

Kết luận: Lymphoma tế bào T thể gan lách (Hematoplenic T-cell lymphoma).



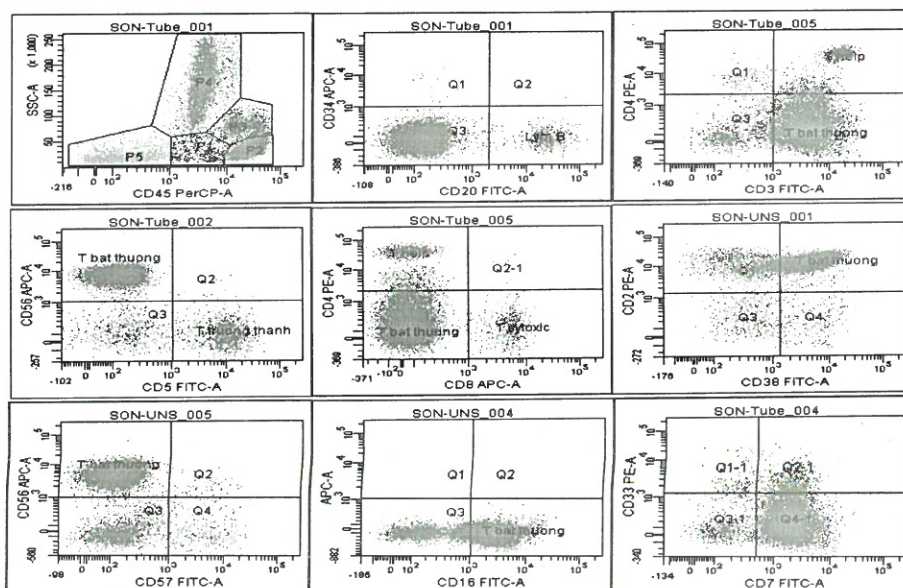
Flow cytometry mô tủy xương:

Ghi nhận một quần thể lympho T bất thường chiếm # 82% quần thể lympho trưởng thành và chiếm # 46% tủy, mang kiểu hình dấu ấn miễn dịch sau:

- Không có các dấu ấn non như: CD34, TdT, CD10, CD1a;

- Biểu hiện dương tính với: CD2, CD3, CD7, CD16, CD56, CD38;
- Không mang các dấu ấn: CD5, CD4, CD8, CD57, CD25, các dấu ấn dòng lympho B (CD19, CD20, CD22,...) và dòng myelo (CD13, CD33, CD36)

Kết Luận: Lymphoma tế bào T thể gan lách (Hematoplenic T-cell lymphoma).



Nhiễm sắc thể: 46 XY

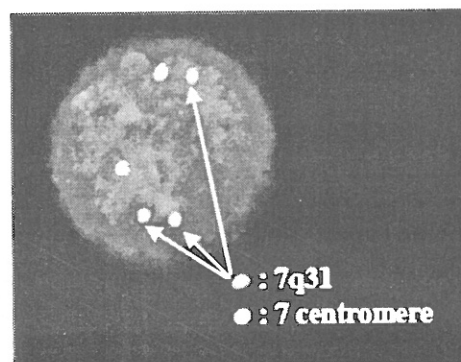
FISH: Phân tích 200 tế bào, phát hiện 86% tế bào có 1 nhiễm sắc thể 7 bình thường và 1 nhiễm sắc thể 7 có đồng nhánh dài q31 [hướng đến có i(7)(q10)].

Chẩn đoán xác định: U Lympho tế bào T thể gan lách giai đoạn IV, IPI: trung bình thấp.

Tiền lượng: Tiên lượng xấu

Điều trị: Điều trị phác đồ Hyper CVAD, có tiêm kênh tủy (IT) và dị ghép tế bào gốc.

Diễn tiến bệnh: Sau chu kỳ I phác đồ Hyper CVAD, bệnh có giảm triệu chứng. Sau chu kỳ III Hyper CVAD, bệnh tiến triển. Bệnh nhân được điều trị tiếp 02 chu kỳ phác đồ ESHAP, tuy nhiên bệnh kháng trị. Do đó bệnh nhân chuyển sang điều trị triệu chứng.



Hình 6: Fish trên mô tủy xương, 7q31

III. BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Đây là một bệnh nhân nam, 46 tuổi, vào viện với tình trạng không sốt, gan to, lách to và đau, hạch ngoại vi không sờ chạm, có rối loạn huyết đồ (giảm 3 dòng tế bào máu), test Coombs âm tính, khiến ban đầu chúng tôi nghĩ đến bệnh bạch cầu cấp, hoặc bệnh lý có lách to do thiếu máu tán huyết, lách to đơn độc, hay nguyên nhân viêm nhiễm, tăng áp lực tĩnh mạch cửa nhiều hơn là bệnh u lympho [11]. Bởi vì nếu là u lympho thì đây là u lympho giai đoạn IV, trong trường hợp như vậy phần lớn trên lâm sàng sẽ có hạch to đến rất to. Tuy nhiên không thể loại trừ u lympho vì theo y văn, u lympho tế bào T thể gan lách là một u lympho rất hiếm gặp, lần đầu tiên được mô tả vào năm 1990 bởi Farcet và cộng sự, chỉ chiếm tỷ lệ <1% trong tổng số u lympho và 5% của u lympho tế bào T. Đa số trường hợp u lympho tế bào T thể gan lách biểu hiện thụ thể γδ tế bào T, một số trường hợp biểu hiện thụ thể αβ tế bào T. Tuổi mắc bệnh trung bình là 38 tuổi. Bệnh cảnh lâm sàng lách to (97,5% trường hợp), gan to (80% trường hợp), thiếu máu (84% trường hợp) xâm nhập tủy xương (72% trường hợp), và hạch không to trong hầu hết các trường hợp [04], phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân này. Vì sự hiếm gặp của nó và các triệu chứng lâm sàng ít ỏi trùng lặp khiến chúng ta ít nghĩ đến bệnh u lympho tế bào T thể gan

lách, do đó việc chẩn đoán không hề đơn giản. Theo lý thuyết, các trường hợp này nên được sinh thiết gan hoặc cắt lách làm giải phẫu bệnh để chẩn đoán [08]. Tuy nhiên, trong đa số các trường hợp việc tiến hành sinh thiết gan hoặc lách khó có thể thực hiện được, do đó sinh thiết tủy xương làm giải phẫu bệnh – Hóa mô miễn dịch lại được lựa chọn hàng đầu để chẩn đoán xác định bệnh.

3.2. Giải phẫu bệnh mô tủy xương sinh thiết:

Với lam H&E ở quang trường 10X chúng ta thấy mật độ tế bào rất cao, khoảng 60%. Tỷ lệ M/E bình thường (bằng 3/1), dòng hồng cầu bình thường. Dòng mẫu tiểu cầu hiện diện trung bình 5 MTC trong 1 quang trường 40x, một số có kích thước lớn phân thùy nhiều. Hiện diện dạng mô kê trong xoang tủy một quần thể tế bào kích thước trung bình, phân bố quanh mạch máu, trong xoang tủy, nhân tròn, màng nhân không đều, tỉ lệ nhân/nguyên sinh chất khoảng 9/10, nhiễm sắc chất thô, điều này giúp chúng ta ít nghĩ đến bạch cầu cấp vì trong hầu hết các trường hợp bạch cầu cấp cho thấy hình ảnh tổn thương tế bào ác tính dạng lan tỏa đặc và nhiễm sắc chất mịn. Đây là hình ảnh của u lympho xâm nhập tủy. Về hình thái xâm nhập tủy của u lympho nói chung có 05 hình thái xâm nhập, trong đó dạng mô kê trong xoang tủy là hình ảnh khá điển hình của u lympho tế bào T thể gan lách giai đoạn sớm (giai đoạn sau là hình ảnh tổn thương mô kê hoặc lan tỏa đặc).

Với hình thái tổn thương mô kẽ trong xoang tủy là hình thái tổn thương tủy xương thường gặp nhất của u lympho tế bào T thể gan lách và u lympho vùng rìa thể lách (Splenic marginal zone lymphoma). U lympho vùng rìa thể lách có hình ảnh tổn thương tủy xương dạng tổn thương trong xoang tủy, phần nhiều là lan tỏa và có hiện diện các tương bào, đặc biệt có nang lympho có trung tâm mầm phản ứng [11], điều này không phù hợp với đặc điểm giải phẫu bệnh của bệnh nhân này. Theo y văn, mật độ tế bào tủy trong u lympho tế bào T thể gan lách khá cao, từ 50% đến 95%, xâm nhập dạng mô kẽ giữa xoang, tế bào kích thước từ nhỏ đến lớn, phần lớn có kích thước trung bình, hạt nhân nhỏ, khó thấy. Mấu tiêu cầu tăng lan tỏa với kích thước lớn và phân nhiều thùy [11]. Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm giải phẫu bệnh tủy xương sinh thiết của bệnh nhân này.

3.3. Hóa mô miễn dịch và Flow Cytometry:

Trong một số trường hợp giai đoạn đầu của bệnh, hình ảnh tế bào u xâm nhập tủy rất khó xác định trên lam H&E. Sử dụng Hóa mô miễn dịch kết hợp với Flow cytometry để xác định sự hiện diện của tế bào u trên tủy xương hoặc máu ngoại vi rất quan trọng và giúp chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm [05]. Kết quả Hóa mô miễn dịch và Flow Cytometry trên mô tủy của bệnh nhân này cho thấy: (1) không ghi nhận kiểu hình DAMD của tế bào non (như CD10, CD34, CD117, CD1a, TdT, HLA.DR) góp phần cùng với hình ảnh giải phẫu bệnh trên lam H&E đã loại trừ bệnh lý bạch cầu cấp; (2) biểu hiện dương tính của CD2, CD3, CD7, CD16, CD56 hướng đến nhóm tế bào bất thường dòng lympho trưởng thành dòng T và NK; (3) do âm tính với các dấu ấn dòng B (như CD19, CD20, CD22, CD79a và CD79b, HLA.DR) nên loại trừ được bệnh u lympho vùng rìa thể lách như đã nói ở trên, vì đây là bệnh lý thuộc nhóm tế bào B (CD20 dương); (4) Ngoài ra, trên bệnh nhân này, một đặc điểm khá điển hình và góp phần chẩn đoán xác định u lympho tế bào T thể gan lách đó là CD5, CD4, CD8 đều âm tính.

Xét kết quả Hóa mô miễn dịch và Flow cytometry, trường hợp này chúng ta có thể nghĩ đến

02 bệnh u lympho cho kết quả tương tự. Thứ nhất là bệnh u lympho da nguyên phát tế bào T có thụ thể $\gamma\delta$, dương tính với CD3, CD2, CD56; âm tính với CD4, CD5; CD7 và CD8 có thể âm tính hoặc dương tính; triệu chứng lâm sàng có tổn thương da [11]. Do đó không phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân này. Bệnh thứ hai có thể nghĩ đến là u lympho tế bào T ngoại biên không đặc hiệu (NOS) với biểu hiện dương tính của CD3, CD2, CD56; các dấu ấn khác như CD4, CD5, CD7, CD8 thường âm tính hoặc dương tính. Trên lâm sàng có hạch to và hình ảnh giải phẫu bệnh cho thấy xâm nhập lan tỏa với nhiều tế bào dị dạng, hạt nhân to, đôi khi có tế bào giống Reed Stenberg, bạch cầu ái toan (eosinophile) [11]. Do đó không phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng cũng như hình ảnh giải phẫu bệnh của bệnh nhân này.

Trong u lympho tế bào T thể gan lách đôi khi CD56 âm tính và/hoặc CD8 dương tính, lúc này cần kết hợp đặc điểm lâm sàng, hình ảnh giải phẫu bệnh trên lam H&E và các CD khác trên hóa mô miễn dịch và Flow Cytometry để chẩn đoán xác định.

3.4. FISH:

Kiểu đột biến $i(7)(q10)$ gặp trong hầu hết các trường hợp u lympho tế bào T thể gan lách. Trên bệnh nhân này, kết quả FISH cho thấy khi phân tích 200 tế bào, phát hiện 86% tế bào có một nhiễm sắc thể 7 bình thường và một nhiễm sắc thể 7 có đồng nhánh dài q31, hướng đến có đột biến $i(7)(q10)$ là đột biến rất thường gặp trong hầu hết các trường hợp U lympho tế bào T thể gan lách [7]

3.5. Nhiễm sắc thể:

Trên bệnh nhân này chúng tôi thấy kết quả nhiễm sắc thể là 46XY, bình thường. Tuy nhiên, trong u lympho tế bào T thể gan lách có thể gặp 3 nhiễm sắc thể số 8 hoặc mất nhiễm sắc thể giới tính trong một số ít trường hợp [7].

3.6. Chẩn đoán:

Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM trong những năm gần đây, chúng tôi chẩn đoán u lympho theo phân loại u lympho của WHO (2008) dựa trên: đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh, hóa mô

miễn dịch (theo Non Hodgkin NCCN Guideline), flow cytometry và sinh học phân tử. Điều này có ý nghĩa rất quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh cũng như tư vấn bệnh nhân. Vì hiện nay, mỗi loại u lympho có phác đồ điều trị riêng và có tiên lượng tốt xấu khác nhau.

Trên bệnh nhân này, kết hợp giữa triệu chứng lâm sàng (như gan, lách to, hạch không to), kết quả giải phẫu bệnh - hóa mô miễn dịch và flow cytometry trên mô tủy xương (với CD3, CD2, CD7, C56 dương tính; và CD5, CD4, CD8 âm tính) và FISH có đột biến *i(7)(q10)* là đột biến rất thường gặp trong hầu hết các trường hợp U lympho tế bào T thể gan lách, chúng tôi hướng tới chẩn đoán xác định là u lympho tế bào T thể gan lách, giai đoạn IV, IPI trung bình thấp.

3.7. Điều trị:

U lympho tế bào T thể gan lách là một u lympho thuộc nhóm u lympho tế bào T ngoại biên. Theo Non Hodgkin NCCN Guideline, phác đồ điều trị nhóm u lympho tế bào T ngoại biên là đa hóa trị và ghép tế bào gốc tạo máu. Các phác đồ đa hóa trị cho u lympho tế bào T ngoại biên lần đầu (chưa nhận bất kỳ điều trị nào trước đó) bao gồm: (1) phác đồ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) với chu kỳ 14 hoặc 21 ngày, có hay không có theo sau bởi ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) hoặc IVE (Ifosfamide, Etoposide, Epirubicine); (2) phác đồ Hyper-CVAD (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone, Methotrexat liều cao và Cytarabine liều cao); (3) tiếp theo là ghép tế bào gốc tạo máu, tự thân hay dị ghép [01]. Trong u lympho tế bào T ngoại biên đặc biệt là U lympho tế bào T thể gan lách, phác đồ CHOP tỏ ra kém hiệu quả hơn các phác đồ Hyper-CVAD, ESHAP [02].

Trên bệnh nhân này chúng tôi chọn phác đồ Hyper-CVAD nhằm đạt được sự đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn sau đó tiến hành ghép tế bào gốc để đạt được đáp ứng hoàn toàn hoặc kéo dài đáp ứng của bệnh. Tuy nhiên sau 3 đợt Hyper-CVAD, bệnh tiếp tục tiến triển.

Khi bệnh nhân bị tái phát hay kháng trị, theo Non Hodgkin NCCN Guideline, phác đồ hóa trị liệu cho u lympho tế bào T ngoại biên tái phát hay kháng trị là phác đồ DHAP (Dexamethasone, Cisplatin, Cytarabine) hoặc ESHAP (Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatin),... tiếp theo là ghép tế bào gốc tạo máu [1]. Chúng tôi tuân thủ theo Non Hodgkin NCCN Guideline, quyết định điều trị tiếp bằng phác đồ ESHAP 02 chu kỳ nếu đạt được đáp ứng một phần chúng tôi tiến hành ghép tế bào gốc.

3.8. Vai trò ghép tế bào gốc trong điều trị U lympho tế bào T thể gan lách:

Việc hóa trị liệu không ghép tế bào gốc cho hiệu quả kém trong điều trị U lympho tế bào T thể gan lách. Tác giả Nagai và cộng sự mô tả một trường hợp U lympho tế bào T thể gan lách sau khi điều trị phác đồ CHOP không đáp ứng được chuyển sang điều trị ESHAP và ghép tế bào gốc nhưng bệnh nhân vẫn kháng trị sau 2 chu kỳ ESHAP và tử vong vì nhiễm trùng huyết. Tác giả Anna W. Chalmers mô tả một trường hợp U lympho tế bào T thể gan lách được điều trị bằng phác đồ ESHAP tiếp theo là tự ghép tế bào gốc tạo máu đạt đáp ứng hoàn toàn [2]. Nghiên cứu của Stanford trên 02 trường hợp U lympho tế bào T thể gan lách điều trị phác đồ CHOP và tự ghép tế bào gốc tạo máu cho đáp ứng hoàn toàn trên 05 năm.

Dị ghép tế bào gốc có thể làm kéo dài đáp ứng bệnh trên bệnh nhân U lympho tế bào T thể gan lách có đáp ứng lần đầu hay lần sau (sau khi kháng trị). Một nghiên cứu ở Pháp trên 3 trường hợp U lympho tế bào T thể gan lách được dị ghép thì 2 trường hợp đáp ứng hoàn toàn và một trường hợp tử vong do nhiễm trùng phổi [05]. Một trường hợp U lympho tế bào T thể gan lách ghi nhận tại Nhật tái phát được điều trị phác đồ Hyper-CVAD 02 chu kỳ và dị ghép tế bào gốc cho đáp ứng hoàn toàn trên 33 tháng sau dị ghép [10].

Với số liệu khá ít, chưa đủ để thuyết phục chứng minh vai trò của ghép tế bào gốc trong điều trị U lympho tế bào T thể gan lách, nhưng đa số tác giả cho rằng điều trị bằng hóa trị liệu cho đáp ứng một

phần hoặc hoàn toàn đưa vào ghép tế bào gốc là phương pháp điều trị hiệu quả nhất [2]. Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM hiện nay, cũng như trên thế giới, chúng tôi đang chú trọng đến việc ghép tế bào gốc cho những trường hợp U lympho không Hodgkin có đáp ứng lần đầu, tạo cơ hội cho bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn cũng như kéo dài thời gian đáp ứng bệnh.

3.9. Diễn tiến bệnh:

Đa số các trường hợp có cải thiện lâm sàng lúc đầu nhưng sau đó hầu hết bệnh tiến triển cho đến lúc tử vong. Một số nhỏ trường hợp đạt được đáp ứng hoàn toàn đều tái phát và thời gian sống còn ngắn, sau 2 năm là 0% [2]. Triệu chứng giảm tiểu cầu là triệu chứng báo hiệu tái phát [6]. Trên bệnh nhân này, sau khi điều trị chu kỳ I phác đồ Hyper - CVAD, lâm sàng có cải thiện với gan lách nhỏ lại, ba dòng tế bào máu ngoại vi có hồi phục một phần. Tuy nhiên sau khi vừa xong chu kỳ III, tiểu cầu giảm lại và lách to trở lại, báo hiệu bệnh tiến triển. Chúng tôi tiến hành đánh giá bệnh, nhận thấy hình ảnh không thay đổi trên giải phẫu bệnh tủy xương và PET/CTScan. Bệnh nhân được điều trị tiếp với 02 chu kỳ ESHAP, nhưng tình trạng bệnh không thay đổi do kháng trị.

Trong quá trình điều trị, bệnh nhân luôn trong tình trạng giảm nặng ba dòng tế bào máu cần phải truyền rất nhiều tiểu cầu đậm đặc và hồng cầu lắng. Chúng tôi đã phòng ngừa nhiễm trùng bằng kháng sinh uống, Bactrim và dùng G-CSF trong quá trình điều trị nhưng bệnh nhân vẫn bị nhiễm trùng phổi và nhiễm trùng huyết trong một số chu kỳ điều trị.

3.10. Tiên lượng:

Thời gian sống toàn bộ trung bình của u lympho

tế bào T thể gan lách là 10 tháng (0 - 42 tháng) [4]. Chúng ta biết rằng IPI - Chỉ số tiên lượng quốc tế là chỉ số tiên lượng không thể thiếu trong điều trị u lympho nói chung. Chỉ số IPI càng cao cho tỷ lệ đáp ứng bệnh cũng như thời gian sống không bệnh, thời gian sống toàn bộ giảm dần. Theo các tác giả chỉ số tiên lượng quốc tế IPI không ảnh hưởng đến kết quả điều trị cho u lympho thể gan lách [2]. Chỉ số IPI thấp tiên lượng vẫn xấu [5]. Đây là vấn đề bác sỹ lâm sàng cần chú ý khi tư vấn điều trị.

Chỉ số tiên lượng quốc tế IPI trên bệnh nhân của chúng tôi là trung bình thấp, diễn tiến bệnh không đáp ứng với 03 chu kỳ Hyper-CVAD và 02 chu kỳ ESHAP, bệnh nhân không có cơ hội được ghép tế bào gốc, một phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh U lympho tế bào T thể gan lách.

IV. KẾT LUẬN

U lympho tế bào T thể gan lách là một u lympho thuộc nhóm u lympho tế bào T ngoại biên. Tỷ lệ mắc bệnh rất thấp, <1% u lympho không Hodgkin. Triệu chứng lâm sàng trong hầu hết các trường hợp là gan lách to, hạch không to, kèm tổn thương tủy xương. Giải phẫu bệnh mô tủy xương dạng mô kẽ trong xoang tủy. Hóa mô miễn dịch và Flow cytometry với CD3, CD2, CD7, CD56 dương tính; CD5, CD4, CD8 âm tính. Khi chẩn đoán cần phối hợp lâm sàng, giải phẫu bệnh, Flow cytometry trên mô tủy xương, mô gan, lách và sinh học phân tử tìm đột biến đặc hiệu, đột biến *i(7)(q10)*. Điều trị với hóa trị liệu liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu là phương pháp điều trị hiệu quả nhất. Tiên lượng rất xấu với thời gian sống còn trung bình là 10 tháng (0- 42 tháng).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrew D. Zelenetz (2014), Non Hodgkin Lymphomas, *NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology* (NCCN Guidelines), Version 1. 2014.
2. Anna W. Chalmers (2013), Successful Treatment of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma With ESHAP Followed by Autologous Stem Cell Transplant, *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 11(2), pp. 12- 17.
3. Dragos Luca (2011), Hepatosplenic T cell lymphoma- Lymphoma- Non B cell neoplasms T/NK cell disorders, *PathologyOutlines.com*, Inc. - (c) 2001-2011.
4. E Weidmann (2000), Hepatosplenic T cell

- lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990, *Leukemia*, 14, pp. 991–997.
5. Ekarat Rattarittamrong (2013), Hepatosplenic T - cell Lymphoma, *J Hematol Transfus Med*, 23(1), pp.61-8.
 6. Eric Schafer (2011), How I treat Hepatosplenic T cell lymphoma Hyper CVAD prtocol, *Pediatr Blood Cancer*, Author manuscript; available in PMC May 16, 2011.
 7. Francisco Vega (2001), Hepatosplenic gamma/delta T-Cell Lymphoma in Bone Marrow-Hematopathology/ Hepatosplenic T-cell lymphoma in bone marrow, *Am J Clin Pathol*, 116, pp. 410- 419.
 8. Fahad I. Alsohaibani (2011), How I treat hepatosplenic t cell lymphoma, *Indian J Hematol Blood Transfus*, 27(1), pp. 39– 42.
 9. T. Machino (2007), Hepatosplenicab T-cell lymphoma successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation, *Bone Marrow Transplantation*, 39, pp. 513– 514. doi:10.1038/sj.bmt.1705615; published online 19 February 2007.
 10. WHO (2008), *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th Edition, Lyon.