

Nhân một trường hợp hội chứng thực bào máu thứ phát do u lympho tế bào B lớn lan tỏa

Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to diffuse B-cell lymphoma: A case report

Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Việt Long, Phạm Văn Hiệu,
Phạm Thị Tuyết Nhung, Nguyễn Thanh Ngọc

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Hội chứng thực bào máu (Hemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH) là một hội chứng lâm sàng hiếm gặp và thường gây tử vong, đặc trưng bởi tình trạng đáp ứng viêm quá mức do hoạt hóa bất thường đại thực bào và tế bào lympho T gây độc tế bào, dẫn đến cơn bão cytokine và tổn thương các cơ quan. U lympho, đặc biệt là u lympho tế bào B, là nguyên nhân phổ biến của HLH thứ phát ở Nhật Bản. Tuy nhiên, ở Việt Nam, hầu hết các trường hợp HLH thứ phát được báo cáo là liên quan đến nhiễm trùng. Ở đây chúng tôi mô tả một bệnh nhân HLH thứ phát do u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được điều trị bằng phác đồ R-CHOP. Tất cả các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của HLH đều trở về bình thường và u lympho đạt lui bệnh hoàn toàn sau 4 chu kỳ R-CHOP. Tuy nhiên bệnh nhân tử vong do U lympho tiến triển tại não, tủy sống cổ và thất lưng sau chu kỳ 5. Trường hợp hiếm gặp này không chỉ làm nổi bật khả năng xảy ra HLH thứ phát sau DLBCL mà còn cho thấy tầm quan trọng của việc bắt đầu sớm hóa trị đặc hiệu và dự phòng bệnh tiến triển thần kinh trung ương.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), hội chứng thực bào máu (HLH), hóa trị liệu.

Summary

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare fatal clinical syndrome characterized by a hyperinflammatory condition caused by aberrantly activated macrophages and cytotoxic T cells, resulting in a cytokine storm and organ impairment. Lymphoma, especially B-cell lymphoma in Japan, is a common trigger of secondary HLH. In Viet Nam, however, most cases of HLH secondary occur in patients with infection; HLH is relatively uncommon in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. We herein describe a man with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and secondary HLH who was successfully treated by R-CHOP chemotherapy. All symptoms resolved and laboratory indications of HLH normalized, and complete remission of the lymphoma was achieved after 4 cycles of R-CHOP. Unfortunately, the patient died due to disease progression at central nervous system after 5th cycles. This rare case highlights not only the possibility of HLH secondary to DLBCL but also the importance of early initiation of R-CHOP chemotherapy and prophylactic treatment of central nervous system involvement.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, hemophagocytic lymphohistiocytosis, R-CHOP, chemotherapy.

Ngày nhận bài: 02/01/2021, *ngày chấp nhận đăng:* 08/02/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thanh Bình, Email: ntbinh108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

1. Đặt vấn đề

Hội chứng thực bào máu (Hemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH) là một nhóm bệnh lý do tăng hoạt động của hệ thống đại thực bào-mono, là một hội chứng lâm sàng rất nặng có tỷ lệ biến chứng và tử vong rất cao, được đặc trưng bởi sự mất kiểm soát chức năng của tế bào giết tự nhiên (tế bào NK) và tế bào lympho độc tế bào dẫn đến hoạt hóa đại thực bào và tế bào lympho T [1]. Sự hoạt hóa đại thực bào và tế bào lympho T giải phóng một lượng lớn các cytokine, dẫn đến sốt, giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi, tăng lipid máu, rối loạn đông máu, suy đa tạng và tử vong [2]. Theo bệnh nguyên, HLH có thể được phân loại thành 2 nhóm chính là nguyên phát (di truyền) và thứ phát (mắc phải). HLH thứ phát là loại hay gặp nhất ở người lớn, liên quan đến nhiễm trùng (thường là vi-rút), bệnh tự miễn, bệnh ác tính và tình trạng suy giảm miễn dịch mắc phải. Trong các bệnh máu ác tính, HLH thường liên quan đến u lympho tế bào NK/T, hiếm gặp ở u lympho tế bào B [3, 4]. Ở Việt Nam đã có một số báo cáo về HLH thứ phát liên quan đến nhiễm trùng và bệnh máu ác tính tại các hội nghị khoa học nhi khoa năm 2011 và 2014.

Hiệp hội Tổ chức Bào đã đề xuất tiêu chuẩn HLH-2004 trở thành tiêu chuẩn được sử dụng rộng rãi nhất trong chẩn đoán HLH (Bảng 1). Các bệnh nhân khi sinh ra có mang các gen bất thường đặc trưng liên quan đến HLH hoặc các bệnh nhân có ít nhất 5/8 tiêu chuẩn có thể được chẩn đoán là HLH. Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp HLH thứ phát sau u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL-Diffuse large B-cell lymphoma).

2. Trường hợp lâm sàng

Bệnh nhân nam, 51 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, vào Khoa Bệnh lây qua đường máu (A4 - B), Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 ngày 25/12/2019 vì lý do sốt kéo dài.

Bệnh sử: Bệnh nhân sốt kéo dài khoảng 2 tháng, sốt 38 - 39 độ C kèm rét run, đau mỗi cơ khớp,

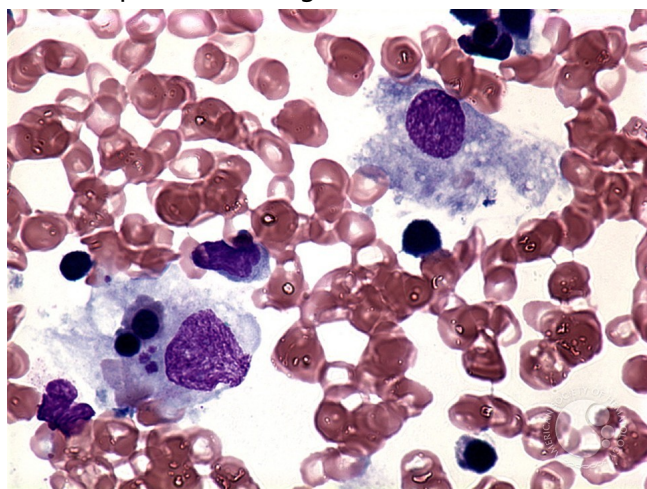
không ho khạc đờm, không có rối loạn đại tiểu tiện đã khám điều trị tại nhiều bệnh viện tuyến dưới nhưng chưa chẩn đoán được bệnh.

Khám thực thể thấy bệnh nhân sốt, mạch nhanh, da xanh niêm mạc nhợt, không có dấu hiệu xuất huyết dưới da, gan to 1cm, lách to 2cm dưới bờ sườn. Hạch cổ ban đầu không sờ thấy nhưng phát hiện được trên siêu âm (đường kính hạch lớn nhất khoảng 1cm).

Xét nghiệm công thức máu ghi nhận giảm 3 dòng tế bào (Bạch cầu: 3G/l; HBG: 9g/l; tiểu cầu: 113G/l). Xét nghiệm sinh hóa máu thấy có tăng men gan (AST: 152U/L; ALT: 223U/L), tăng bilirubin toàn phần (185 μ mol/L) và bilirubin trực tiếp (115 μ mol/L), giảm nồng độ albumin (2,4g/dL). Cấy máu, nước tiểu và đờm âm tính với vi khuẩn và lao. Xét nghiệm các vi-rút viêm gan B và C âm tính.

Phân tích tình trạng thiếu máu thấy nồng độ ferritin tăng rất cao > 2000ng/ml, sắt huyết thanh trong giới hạn bình thường. Nghi ngờ hội chứng thực bào, tùy đồ được kiểm tra và phát hiện có 1% đại thực bào hoạt hóa đang "ăn" các tế bào máu trong tủy xương. Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng thực bào với các tiêu chuẩn sốt kéo dài, gan lách to (có tổn thương gan), giảm 3 dòng tế bào ngoại vi, tăng nồng độ ferritin, có đại thực bào trong tủy xương. Bệnh nhân được chuyển sang Khoa Hóa trị liệu và bệnh máu (A6-B), được điều trị bằng dexamethason (8mg/ngày) để làm giảm các triệu chứng của hội chứng thực bào. Trong quá trình tìm nguyên nhân của hội chứng thực bào, chụp CT cổ, ngực, bụng phát hiện nhiều hạch cổ, hạch trung thất và hạch dọc động mạch chủ bụng, đường kính hạch lớn nhất khoảng 1,5cm. Bệnh nhân được sinh thiết hạch cổ, kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với u lympho không Hodgkin tế bào B lan tỏa, CD20 (+). Kết hợp với kết quả định lượng LDH tăng cao (1130U/l), bệnh nhân được chẩn đoán u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa giai đoạn IIIB, 3 điểm IPI kèm theo HLH thứ phát. Bệnh

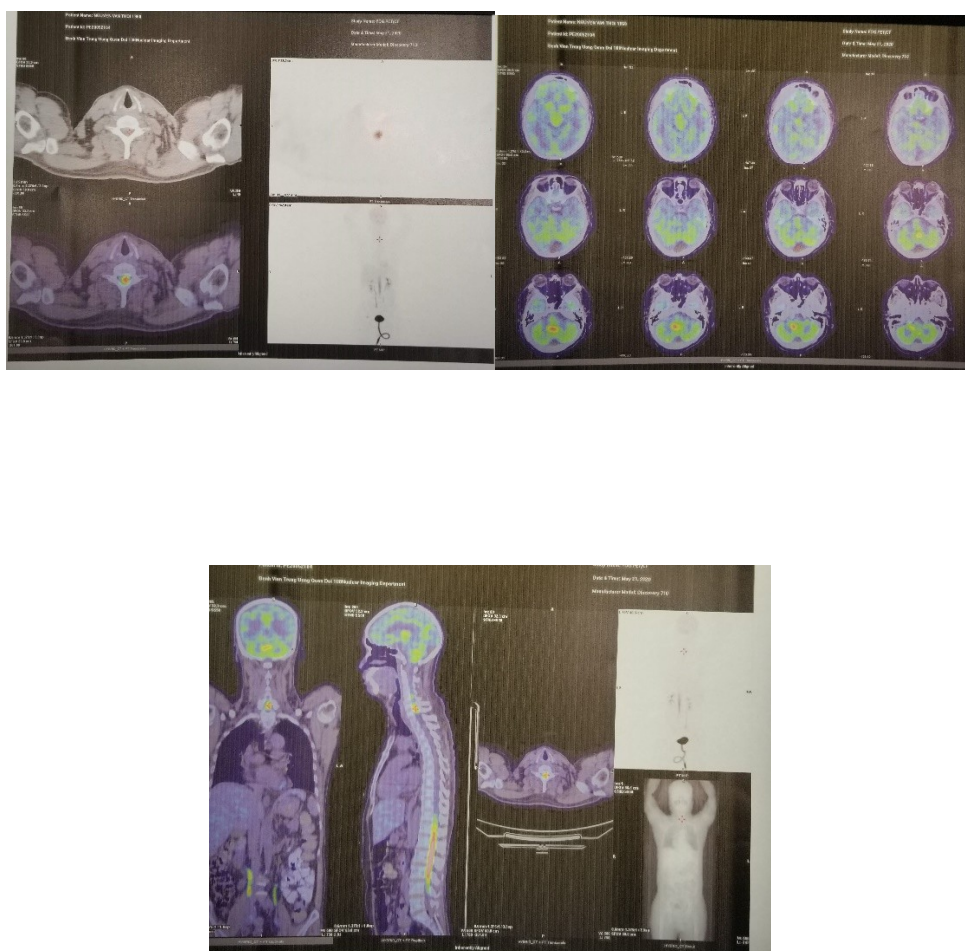
nhân có triệu chứng đau đầu nên được chụp MRI sọ não, kết quả bình thường.



Hình 1. Hình ảnh đại thực bào trên lam phết tủy xương (nhuộm Giemsa, độ phóng đại $\times 1000$): Đại thực bào đang “ăn” tiểu cầu và neutrophil

Bệnh nhân được điều trị bằng hóa chất phác đồ R-CHOP (Rituximab-cyclophosphamide + doxorubicin + vincristin + prednisolon), kèm theo điều trị hỗ trợ như bảo vệ gan, truyền albumin, phòng nhiễm khuẩn bằng kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 và

nhóm quinolon, dự phòng nhiễm vi-rút bằng aciclovir, dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* bằng trimethoprim. Sau 1 chu kỳ R-CHOP, các triệu chứng lâm sàng của HLH được cải thiện rõ rệt: Hết sốt, nồng độ ferritin máu, men gan và bilirubin máu về ngưỡng bình thường. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị bằng phác đồ R-CHOP và đạt đáp ứng hoàn toàn (đánh giá theo tiêu chuẩn Lugano) sau 4 chu kỳ. Tuy nhiên, sau chu kỳ 5, bệnh nhân xuất hiện đau đầu, đau cột sống thắt lưng và bắt đầu có biểu hiện liệt 2 chân. Chụp PET-CT có hình ảnh tổn thương ở hành não, tiểu não và tủy sống cổ cũng như tủy sống thắt lưng nghi ngờ do u lympho tiến triển (Hình 2). Các biểu hiện thần kinh tiến triển nhanh, bệnh nhân liệt tứ chi tiến triển, rối loạn cơ tròn. Các xét nghiệm sinh học phân tử trên bệnh phẩm dịch não tủy cho kết quả âm tính với Herpes simplex virus, cytomegalovirus, Epstein Barr virus và lao. Bệnh nhân được tiêm 1 liều hóa chất nội tủy và xạ trị não, tủy sống giảm nhẹ nhưng không hiệu quả. Liệt cơ hô hấp tiến triển nhanh và bệnh nhân tử vong sau 3 tuần từ khi có biểu hiện bệnh tiến triển ở tủy sống và não.



Hình 2. Tổn thương tăng chuyển hóa FDG ở não (SUVmax: 14,3) và tuyến ức, tuyến thượng thận (SUVmax: 10,3)

3. Bàn luận

HLH là một hội chứng lâm sàng hiếm gặp, đặc trưng bởi tình trạng viêm quá mức do hoạt hóa bất thường đại thực bào và tế bào lympho T gây độc tế bào, dẫn đến cơn bão cytokine và tổn thương các cơ quan. Cơ chế bệnh sinh và nguồn gốc sinh học phân tử của HLH nguyên phát hay HLH gia đình là rõ ràng. HLH thứ phát thường do các yếu tố khởi phát như nhiễm virus, bệnh ác tính hoặc tự miễn dịch. HLH có diễn biến lâm sàng phức tạp và tiên lượng cực kỳ xấu với nguy cơ tử vong cao [5]. Đáng chú ý, tiên lượng của HLH liên quan đến bệnh lý ác tính là xấu nhất trong tất cả các loại HLH [6]. U lympho là nguyên nhân phổ biến của HLH trong nhóm bệnh ác tính, và HLH có thể xảy ra trong giai đoạn khởi phát hoặc tiến triển của u lympho.

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán HLH 2004 [1]

Chẩn đoán HLH khi thỏa mãn 1 trong 2 tiêu chuẩn.
1. Có các gen đột biến đặc trưng của HLH (PRF1, UNC13D, STX1, STXBP2,...)
2. Có 5 trong 8 tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng dưới đây:
i. Sốt kéo dài
ii. Lách to
iii. Giảm 2 - 3 dòng tế bào máu ngoại vi
Hemoglobin < 9g/L
Tiểu cầu < 100G/L
Neutrophils < 1,0G/L
iv. Tăng triglyceride và/hoặc giảm fibrinogen máu: triglycerides khi đói $\geq 3,0$ mmol/L (265mg/dL), fibrinogen $\leq 1,5$ g/L
v. Có thực bào trong tủy xương, lách hoặc hạch
vi. Giảm hoặc mất hoạt tính của TB giết tự nhiên (NK)

vii. Ferritin $\geq 500\mu\text{g/L}$
viii. CD25 hòa tan (Thụ cảm thể của IL 2 hòa tan) $> 2\,400\text{U/mL}$

Trong ca bệnh này, bệnh nhân đồng thời đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán cho cả DLBCL và HLH thứ phát: Có 5/8 tiêu chuẩn của hội chứng thực bào (sốt kéo dài, giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi, gan to kèm theo tổn thương hủy hoại tế bào gan, tăng nồng độ ferritin máu và có đại thực bào hoạt hóa trong tủy xương); các nguyên nhân nhiễm trùng được loại trừ. Tình trạng chung của bệnh nhân xấu đi từng ngày và có dấu hiệu tiến triển thành suy gan cấp (giảm nồng độ albumin, men gan và bilirubin tăng cao). Chúng tôi rất nghi ngờ ung thư hạch dựa trên kết quả chụp CT. Để ngăn chặn tình trạng của bệnh nhân trở nên tồi tệ hơn, chúng tôi đã sử dụng dexamethason như một phương pháp điều trị triệu chứng trước cho bệnh HLH thứ phát và tuân thủ bắt đầu điều trị đặc hiệu u lympho sau khi nhận kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Đây là một quyết định khó khăn trong trường hợp này. Bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao nếu không được hóa trị, ngoài ra còn có nguy cơ suy gan hoặc tử vong do nhiễm độc do hóa trị. Và đã có báo cáo mô tả một bệnh nhân HLH thứ phát sau DLBCL tử vong sau khi hóa trị [7]. Cuối cùng, chúng tôi tiến hành hóa trị ngay lập tức sau khi trao đổi nhiều lần với bệnh nhân và người nhà của bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có HLH thứ phát do u lympho, việc điều trị bằng phác đồ hóa trị đặc hiệu nên được xem xét sớm và kỹ lưỡng [8]. Do tình trạng lâm sàng của bệnh nhân rất nặng, chúng tôi chọn phác đồ R-CHOP cho cả DLBCL và HLH. Đáng ngạc nhiên là tất cả các dấu hiệu của HLH đều giảm bớt chỉ sau một chu kỳ hóa trị: Bệnh nhân hết sốt, men gan và bilirubin về ngưỡng bình thường. Còn đối với bệnh nhân chính là DLBCL đạt được lui bệnh hoàn toàn sau bốn chu kỳ hóa trị R-CHOP (đánh giá theo tiêu chuẩn Lugano trên phim CT scan). Điều đáng tiếc ở bệnh nhân này là bệnh tiến triển ở thần kinh trung ương sau chu kỳ 5 với các triệu chứng thần kinh khu trú rầm rộ, không đáp ứng với hóa chất tiêm nội tủy và xạ trị giảm nhẹ và tử vong sau 3 tuần kể từ khi có các dấu hiệu tiến triển tại thần kinh trung ương.

4. Kết luận

Tóm lại, trường hợp lâm sàng trên nêu bật những điểm quan trọng sau đây liên quan đến điều trị HLH thứ phát sau u lympho ở người lớn: (1) Kết hợp đa chuyên ngành trong chẩn đoán và điều trị, các xét nghiệm xâm lấn nên được thực hiện nhiều lần nếu cần thiết. (2) Để ngăn ngừa suy đa tạng, không nên trì hoãn việc điều trị khi chẩn đoán HLH đã được xác lập. (3) Corticoid có thể được sử dụng điều trị giai đoạn đầu, sau đó sử dụng tuân thủ các hóa chất đặc hiệu cho u lympho. (4) Hóa trị R-CHOP có thể là một phương pháp điều trị hiệu quả cho tình trạng này, xem xét ghép tế bào gốc tạo máu củng cố ngay vì nguy cơ tái phát rất sớm [9, 10].

Tài liệu tham khảo

1. Janka, GE, Lehmborg K (2014) *Hemophagocytic syndromes—an update*. Blood Rev 28: 135-142.
2. Brisse E, Wouters CH, Matthys P (2015) *Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders*. Cytokine Growth Factor Rev 26: 263-280.
3. Rosado FG, Kim AS (2013) *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on diagnosis and pathogenesis*. Am J Clin Pathol 139: 713-727.
4. Janka GE (2012) *Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Annu Rev Med 63: 233-246.
5. Risma KA, Marsh RA (2019) *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical presentations and diagnosis*. J Allergy Clin Immunol Pract 7: 824-832.
6. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L et al (2014) *Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Mayo Clin Proc 89: 484-492.
7. Patel R, Patel H, Mulvoy W et al (2017) *Diffuse large B-cell lymphoma with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting as acute liver failure*. ACG Case Rep J 4: 68.
8. Schram AM, Berliner N (2015) *How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient*. Blood 125: 2908-2914.

9. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR et al (2013) *Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med 369: 1681-1690.
10. Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M (2000) *B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome*. Leuk Lymphoma 38: 121-130.