



# BỆNH U LYMPHO T DẠNG VIÊM MÔ MỠ DƯỚI DA

**BSNT. Lê Thị Thanh Hằng<sup>1</sup>, ThS.BS. Trần Thị Vân Anh<sup>2</sup>**

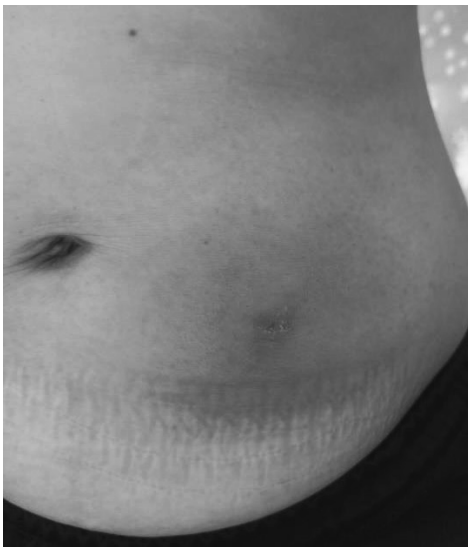
## GIỚI THIỆU

Subcutaneous panniculitis like T-cell Lymphoma (SPTCL) - U lympho T dạng viêm mô mỡ dưới da là bệnh lý u lympho T nguyên phát tại da có biểu hiện lâm sàng giống viêm mô mỡ dưới da, đặc trưng bởi nhiều nốt hoặc các mảng thâm nhiễm dưới da, thường xuất hiện ở các chi và thường tiên lượng xấu nếu có kèm theo hội chứng thực bào máu. Năm 2008, WHO chính thức phân loại bệnh ra làm hai thể lâm sàng: u lympho T dạng viêm mô mỡ dưới da nhóm alpha/beta và nhóm gamma/delta [1].

### 1. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 39 tuổi. Bệnh diễn biến trước vào viện 3 tháng. Ban đầu bệnh nhân xuất hiện sốt cao, 39 - 40 độ C kèm theo các khối sưng đỏ dưới da vùng bắp tay, tổn thương lan dần ra hai tay, bụng, ngực thắt lưng hai bên, sụt 8 kg trong gần 2 tháng, không ra mồ hôi trộm về đêm.

Tổn thương da gồm nhiều nodule dưới da sưng, nóng, đỏ, đau ở hai bên cánh tay, bụng, thắt lưng kích thước đa dạng, 8 x 9 cm, một số 2 x 3 cm, sờ thâm nhiễm cứng, di động, giới hạn rõ (Hình 1 - 4). Bệnh nhân không rụng tóc, không loét miệng và không có tổn thương niêm mạc. Nhiều hạch nách, bẹn hai bên, sờ chắc, di động. Gan, lách không sờ thấy. Cân nặng: 48 kg. Chiều cao 155 cm. BMI 20.



**Hình 1. Tổn thương nodule sưng, nóng, đỏ, đau kích thước 8 x 9 cm ở bụng (Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)**



**Hình 2. Tổn thương nodule rải rác ở lưng, kích thước đa dạng (Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)**

1: Bệnh viện Da liễu Trung ương  
2: Trường Đại học Y Hà Nội



**Hình 3. Tổn thương nodule ở phần gân cánh tay trái**  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)



**Hình 4. Tổn thương nodule ở phần gân cánh tay phải**  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)

### 1.1. Xét nghiệm cận lâm sàng

- Công thức máu: Hồng cầu 3,99 T/L, hemoglobin 114 g/L, bạch cầu 3,47 G/L, NEU 2,41 G/L, tiểu cầu 164 G/L.

- Huyết đồ: Không có tế bào Sézary.

- Huyết tủy đồ: Hiện không nghĩ đến bệnh máu ác tính.

- Sinh hóa máu: Glucose 6,9, ure 2,8 mmol/L, creatinin 57 umol/L, cholesterol 3,4, triglycerid 2,56, protein TP 69,8, albumin 35,1, AST 69,7 U/L, ALT 18,2 U/L, CK 151, CRP-hs 99 mg/L.

- Tổng phân tích nước tiểu: Hồng cầu +/- 5, bạch cầu 25 +, protein + 30, urobilinogen ++ 4, thể ceton + 10.

- ANA 23 profile: Ro 52 +, RP155: Nghi ngờ, các kháng thể khác âm tính.

- ANA hep-2: 1/100: Âm tính.

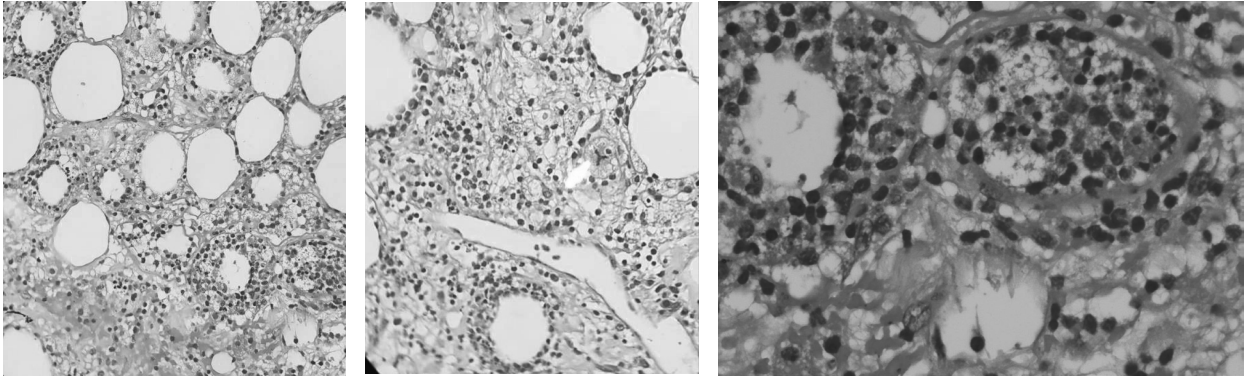
- Anti Scl-70, Anti Jo-1: Âm tính.

- Siêu âm hạch: Hình ảnh hạch nách, hạch bẹn hai bên có nhiều hạch to nhỏ không đều, ranh giới rõ, bờ đều, chưa thấy phá vỡ cấu trúc hạch, kích thước lớn nhất là 18,2 x 7,5 mm. Hạch cổ hai bên chưa thấy bất thường.

- Siêu âm ổ bụng, Xquang ngực thẳng: Chưa phát hiện bất thường.

- Kết quả mô bệnh học tổn thương ở cánh tay: Vùng hạ bì xâm nhập viêm dày đặc bạch cầu đơn nhân, lót ở viền tế bào mỡ, các tế bào này có nhân bắt màu kiềm tính, tăng kích thước, to nhỏ không đều, nhân quái, nhân chia, có tương bào. Có xuất huyết (Hình 5 - 7).

- Nhuộm hóa mô miễn dịch: CD3 (+), CD8 (+), CD43 (+), CD45 (+), CD79a (+/-), Ki67 (+), CD4 (+/-), CD20 (-), CD56 (-).



**Hình 5, 6, 7. Xâm nhập viêm dày đặc bạch cầu đơn nhân, lót ở viền tế bào mỡ, các tế bào này có nhân bất màu kiềm tính, tăng kích thước, to nhỏ không đều, nhân quái, nhân chia**  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)

## 1.2. Điều trị

Khi có kết quả mô bệnh học, bệnh nhân ban đầu được dùng medrol 16 mg/ngày trong 7 ngày, tổn thương đáp ứng chậm, tổn thương còn đau nhiều, sờ cứng. Sau đó bệnh nhân được điều trị medrol 48 mg/ngày, vì có tình trạng men gan tăng nhẹ, giảm bạch cầu, hồng cầu nên chưa sử dụng thêm các thuốc ức chế miễn dịch khác.

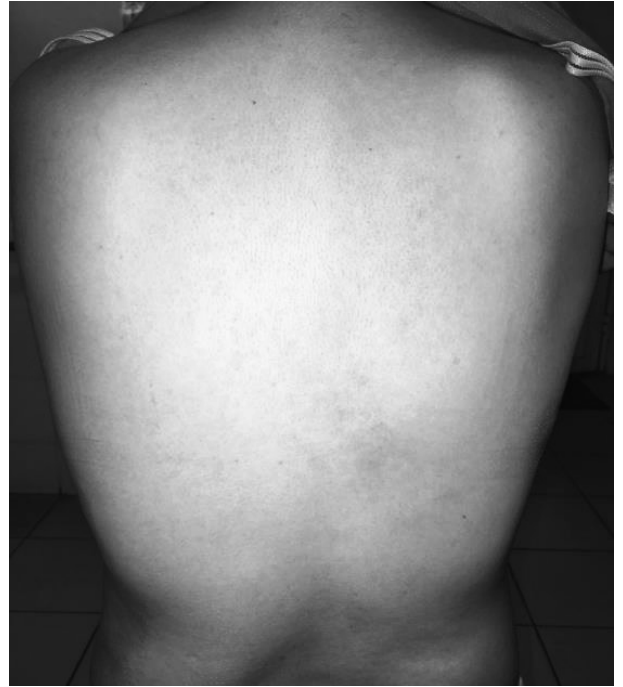
Sau 6 tuần điều trị, tổn thương nodule của bệnh nhân không còn đau, đỡ sưng, không nóng, hết đỏ, tổn thương chuyển thẫm màu hơn, không xuất hiện tổn thương mới (Hình 8 - 13). Bệnh nhân được chỉ định phối hợp thêm MTX và giảm dần liều corticoid (tuy nhiên bệnh nhân không mua dùng MTX). Sau 3 tháng điều trị, bệnh nhân được phối hợp thêm methotrexat 10 mg/tuần và tiếp tục giảm dần liều corticoid. Sau 4 tháng, tổn thương của bệnh nhân thoái triển hoàn toàn (Hình 14 - 17), bệnh nhân đang duy trì MTX 10 mg/tuần và corticoid 8 mg/ngày. Sau 5 tháng, bệnh nhân xuất

hiện 1 tổn thương mới ở đùi (Hình 18), tiếp tục duy trì liều corticoid 10mg/ngày và MTX 10 mg/tuần. Hiện tại, sau 6 tháng điều trị, tổn thương đùi không còn đau, không sưng, nóng, đỏ, không xuất hiện thêm tổn thương mới (Hình 19). Bệnh nhân ăn uống tốt, tăng cân trở lại, không còn biểu hiện sốt.

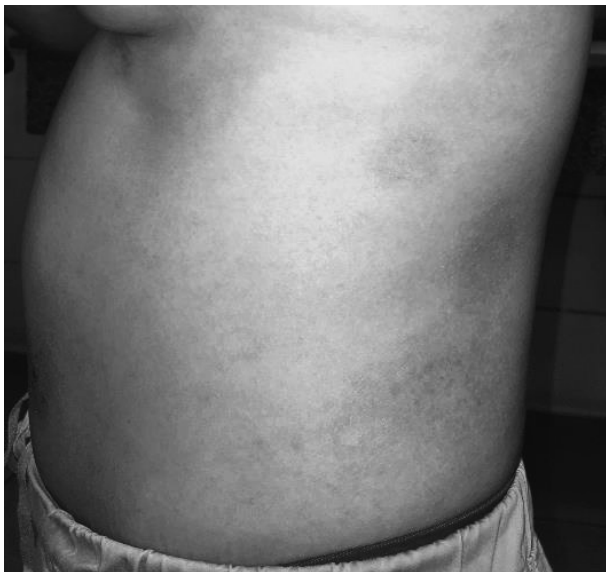
Về mặt cận lâm sàng làm lại sau 6 tuần điều trị cho thấy các chỉ số trong giới hạn bình thường ( HC: 4,57 T/L, Hb: 136 g/L, BC: 8,37 G/L, NEU: 6,42 G/L, lympho: 1,54 G/L, TC: 238 G/L, AST/ALT: 57,3/53,5 ; ure: 8,5 mmol/L, creatinin: 60 umol/L, glucose: 7,3 mmol/L, cholesterol: 6,2 mmol/L; triglycerid: 5,58 mmol/L, protein TP, albumin, bilirubin, điện giải đồ trong giới hạn bình thường. Xquang ngực thẳng chưa phát hiện bất thường, siêu âm ổ bụng có hình ảnh gan nhiễm mỡ). Sau 4 tháng, HbA1c: 7,52, bệnh nhân khám chuyên khoa nội tiết được chỉ định điều trị với metformin. Sau 6 tháng, xét nghiệm công thức máu và sinh hóa máu ổn định.



**Hình 8. Tổn thương nodule ở bụng trái sau 6 tuần**  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)



**Hình 9. Tổn thương nodule ở lưng sau 6 tuần**  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)



**Hình 10. Tổn thương nodule ở nửa người trái sau 6 tuần**  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)



**Hình 11. Tổn thương nodule phía nửa người phải sau 6 tuần**  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)



**Hình 12. Tổn thương nodule cánh tay trái  
sau 6 tuần  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)**



**Hình 13. Tổn thương nodule cánh tay phải  
sau 6 tuần  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)**





**Hình 14 - 17. Tổn thương thoái triển thành teo mô mỡ sau 4 tháng  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)**



**Hình 18. Tổn thương nodule mới xuất hiện ở  
đùi phải sau 5 tháng  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)**



**Hình 19. Tổn thương nodule ở đùi phải  
thoái triển trong vòng 1 tháng  
(Nguồn: BSNT Lê Thị Thanh Hằng)**



## 2. BÀN LUẬN

Subcutaneous panniculitis like T-cell lymphoma (SPTCL) là bệnh u lympho T nguyên phát tại da hiếm gặp. Bệnh có thể liên quan đến các bệnh tự miễn như: Lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp thiếu niên, hội chứng Sjogren, đái tháo đường type I, với tỷ lệ đồng mắc khoảng 20% [1].

Đặc điểm lâm sàng đặc trưng của bệnh nhân SPTCL là tổn thương nodule dưới da (một hoặc nhiều tổn thương) không đau, ranh giới không rõ, thâm nhiễm cứng. Vị trí thường gặp nhất ở chân, tay, thân mình, ít gặp hơn ở mặt. Kích thước tổn thương rất đa dạng, thay đổi từ 0,5 cm đến 20 cm (thường nhỏ hơn 10 cm). Tổn thương có thể hoại tử, và hiếm gặp hơn là loét (chỉ 6%). Các nodule có thể tiến triển ở nhiều giai đoạn khác nhau. Đôi khi tổn thương cũ có thể tự thoái triển để lại vùng teo mô mỡ. Bệnh nhân cũng thường biểu hiện các dấu hiệu toàn thân, trong đó hay gặp nhất là hội chứng B (chiếm 60%) gồm: sốt, ra mồ hôi trộm về đêm, sụt cân. Ngoài ra, bất thường về tủy xương có thể gặp từ 20% đến 30%, trong đó đáng chú ý nhất là hội chứng thực bào tế bào máu (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis - HLH) (chiếm 17% trong một nghiên cứu trên 63 bệnh nhân SPTCL biểu hiện alpha/beta receptor), bệnh nhân HLH thường có giảm bạch cầu, tăng men gan, gan lách to, tăng ferritin và tăng LDH [1]. Bệnh dễ bị chẩn đoán nhầm là viêm mô mỡ hoặc các bệnh da khác nên thời gian trung bình chẩn đoán xác định bệnh từ khi xuất hiện tổn thương da khoảng 7 tháng, dẫn đến chậm trễ trong điều trị.

Về mặt xét nghiệm, bệnh nhân hay gặp nhất là thiếu máu, giảm bạch cầu, hoặc có rối loạn đông máu, tăng men gan. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (đặc biệt là PET scan và MRI) được sử dụng trong chẩn đoán giai đoạn cũng như theo dõi đáp ứng với điều trị. Tổn thương mô bệnh học

có giá trị cao trong chẩn đoán, giúp chẩn đoán phân biệt với các bệnh cũng có biểu hiện lâm sàng viêm mô mỡ khác. Biểu hiện đặc trưng trên mô bệnh học có thể gặp:

- Xâm nhập các tế bào lympho không điển hình với đặc điểm hạt nhân tế bào lympho không đều và tăng sắc với 1 viên tế bào chất nhạt màu xung quanh vào các tiểu thùy mỡ, nhưng không có tổn thương ở trung bì, thượng bì.

- Các tế bào lympho ác tính vây quanh hoặc ở viên các tế bào mỡ riêng rẽ và có thể xâm nhập vào xung quanh tuyến mồ hôi và/hoặc nang lông.

Nhuộm hóa mô miễn dịch rất quan trọng để chẩn đoán phân biệt, nhất là phân biệt với Primary cutaneous gamma-delta T cell lymphoma (PCGD TCL). Ở SPTCL, biểu hiện CD3 (+), CD8(+), CD4 (-), CD56 (-), có sự biểu hiện mạnh của các protein gây độc: granzym B, TIA-1 và perforin (từ tế bào u tiết ra) và alpha/beta TCR (+), gamma TCR (-), Ki67 tăng.

Các nghiên cứu về gen cho thấy, ở bệnh nhân SPTCL có biến đổi gen không liên quan đến Epstein Barr Virus (EBV). Một nghiên cứu với 13 bệnh nhân châu Á, đã xác định đột biến soma của gen PI3K/AKT và JAK/STAT và gen quy định chất điều hòa ở bệnh nhân SPTCL. Nghiên cứu khác gồm 17 bệnh nhân thuộc nhiều chủng tộc, đã chứng minh được sự bất thường gen HAVCR2, mã hóa protein kiểm soát miễn dịch TIM3, có liên quan đến sự xuất hiện của HLH trên bệnh nhân SPTCL [2].

Bệnh cần được chẩn đoán phân biệt với nhiều bệnh khác có lâm sàng tương tự, như u lympho T gamma/delta tại da nguyên phát, Extranodal NK/T cell lymphoma, Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (ALCL), Mycosis fungoid (MF), Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN), viêm mô mỡ, viêm mô mỡ trong lupus ban đỏ (Lupus Erythematosus Panniculitis - LEP) [2].

Về mặt điều trị, hiện nay chưa có phương pháp điều trị thống nhất cho SPTCL. Lựa chọn điều trị phụ thuộc vào thể bệnh (thể alpha/beta hay gamma/delta) và các rối loạn kèm theo. Các phương pháp có thể được sử dụng: đa hóa trị liệu, corticoid toàn thân, thuốc ức chế miễn dịch, xạ trị...

Đa hóa trị liệu không được khuyến cáo là liệu pháp đầu tay ở SPTCL mà không kèm HLH. Go và Wester đã chỉ ra tổn thương dạng alpha/beta đáp ứng tốt với điều trị với steroids, nhưng khoảng 70% các trường hợp đạt được đáp ứng chỉ lui bệnh trong thời gian ngắn rồi tái phát [3]. Corticosteroid đơn độc hoặc phối hợp các thuốc ức chế miễn dịch khác như cyclosporin hoặc methotrexat nên được sử dụng ưu tiên hơn, kể cả trong trường hợp tái phát.

Một báo cáo của López-Lerma và cộng sự năm 2018 nghiên cứu trên 16 bệnh nhân mắc SPTCL từ năm 1996 đến 2016 cho thấy điều trị phổ biến nhất là corticoid đường uống đơn độc (7/16 trường hợp chiếm 43,75%) hoặc phối hợp với thuốc ức chế miễn dịch là liều thấp methotrexat hoặc cyclosporin A, có tỷ lệ đáp ứng: 85,7%. Nếu không kèm HLH, bệnh nhân hầu hết đạt được kiểm soát bệnh trong thời gian dài. 2 bệnh nhân có HLH đã lui bệnh hoàn toàn (trong 60 tháng và 30 tháng theo dõi), trong đó 1 bệnh nhân có kết hợp hóa trị và ghép tế bào gốc đồng loại. Thời gian đáp ứng với cyclosporin A trong vòng 2 tuần, với corticoid đơn độc trong 4 tuần. Tái phát sau khi dừng điều trị là phổ biến, nhưng sau đó có thể lặp lại điều trị mà không bị kháng lại [4]. Theo Guenova và cộng sự, duy trì corticoid liều thấp có thể lựa chọn để duy trì lui bệnh. Tỷ lệ sống sau 5 năm ở nghiên cứu này đạt 85.7% [5].

Bexarotene đường uống cũng đạt được đáp ứng tốt ở một số nghiên cứu. Thuốc sinh học, như

là TNF alpha, đã được sử dụng giới hạn trong một vài trường hợp mà không có bằng chứng mạnh về hiệu quả [6].

Trong một vài trường hợp, ghép tế bào gốc đồng loại đã được tiến hành. Điều trị đơn độc với xạ trị trong trường hợp tổn thương khu trú có hiệu quả cao, được báo cáo tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần là 80%.

Tiền lượng của SPTCL tốt hơn so với Primary cutaneous gamma-delta T cell lymphoma (PCGD TCL) với tỷ lệ sống sau 5 năm là 80%. SPTCL tự thoái triển trong một số trường hợp. Hiếm gặp di căn hạch lympho hoặc cơ quan khác. Yếu tố tiên lượng chính là HLH (tỷ lệ sống sau 5 năm ở HLH là 46% so với 91% nếu không có HLH). Các tiêu chí tiên lượng các u lympho non-Hodgkin khác được áp dụng ít ở bệnh nhân SPTCL. Hầu hết bệnh nhân nằm ở mức nguy cơ thấp với chỉ số tiên lượng International prognostic index (IPI) cũng như Prognostic index for T cell lymphomas (PIT). Yếu tố tiên lượng tốt là lâm sàng không đau, không có HLH và yếu tố tiên lượng xấu là có HLH và tổn thương ở phần gần của chi [1].

### 3. KẾT LUẬN

SPTCL là bệnh rất hiếm gặp và hiện nay vẫn là một thách thức trong chẩn đoán và điều trị. Khi bệnh nhân có tổn thương viêm mô mỡ kèm sốt kéo dài không rõ nguyên nhân mà không đáp ứng với điều trị thông thường, chẩn đoán này luôn phải được đặt ra. Sinh thiết da tại tổn thương cần đảm bảo đủ độ sâu, bao gồm mô mỡ dưới da để phục vụ chẩn đoán. Cần chẩn đoán sớm và lên kế hoạch điều trị cho bệnh nhân, để có thể hạn chế biến chứng và tăng tỷ lệ sống của bệnh nhân. Với bệnh nhân SPTCL mà không có kèm hội chứng thực bào tế bào máu, corticoid toàn thân phối hợp với cyclosporin A hoặc methotrexat nên được xem xét lựa chọn điều trị.





## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. 2008;111(2):838-845.
  2. Freedman AS, Aster JC, Zic JA, et al. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma.
  3. Go RS, Wester SMJCIJotACS. Immunophenotypic and molecular features, clinical out-comes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. 2004;101(6):1404-1413.
  4. López-Lerma I, Peñate Y, Gallardo F, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: Clinical features, therapeutic approach, and outcome in a case series of 16 patients. 2018;79(5):892-898.
  5. Guenova E, Schanz S, Hoetzenecker W, et al. Systemic corticosteroids for subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. 2014;171(4):891-894.
  6. Mehta N, Wayne AS, Kim YH, et al. Bexarotene is active against subcutaneous pannicu-litis-like T-cell lymphoma in adult and pediatric populations. 2012;12(1):20-25.
-