

## RARE CASE: BONE MARROW INVASIVE T-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA IN A PATIENT WITH HEMOPHILIA A

Hoang Thi Thu Thuy\*, Nguyen Quang Tung

*Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Trung Tu Ward, Dong Da Dist, Hanoi City, Vietnam*

Received: 17/10/2024

Revised: 20/10/2024; Accepted: 25/10/2024

### ABSTRACT

Hemophilia A is a hereditary blood clotting disorder with a prevalence of 1/6000 in males. According to the GLOBOCAN database of the International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization, among 36 different types of cancer, non-Hodgkin lymphoma ranked 8th in males and 10th in females. However, it is very rare for a patient to have both diseases simultaneously. We want to report a case of T-cell non-Hodgkin lymphoma with bone marrow invasion in a patient with severe Hemophilia A. The patient was an 18-year-old male, diagnosed with Hemophilia A at the age of 4, and was regularly treated with recombinant factor VIII. During their most frequent symptoms, the patient had continuous high fever, with axillary lymphadenopathy. The chest wall ulcer gradually spread after the patient had their axillary lymphadenopathy removed, and popular lesions started appearing on their skin. Hemostasis of the ulcerated lesions was difficult despite the patient receiving factor VIII replacement until stable. Biopsy results with specific immune markers for the ulcerated lesions concluded T-cell non-Hodgkin lymphoma with bone biopsy showed bone marrow invasion. The patient was treated with CHOP chemotherapy but went into septic shock during the leukopenia phase and died.

**Keywords:** Hemophilia A, non-Hodgkin lymphoma, bone marrow invasion.

---

\*Corresponding author

**Email:** Hoangthuthuy@hmu.edu.vn **Phone:** (+84) 988261808 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v65i6.1704**



# CA BỆNH HIẾM GẶP: U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO T XÂM LẤN TỦY XƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A

Hoàng Thị Thu Thủy\*, Nguyễn Quang Tùng

Trường Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, P. Trung Tự, Q. Đống Đa, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 17/10/2024

Chỉnh sửa ngày: 20/10/2024; Ngày duyệt đăng: 25/10/2024

## TÓM TẮT

Hemophilia A là bệnh lý rối loạn đông máu di truyền với tỷ lệ 1/6000 nam giới mắc bệnh. Theo cơ sở dữ liệu GLOBOCAN của Cơ quan Nghiên cứu ung thư quốc tế thuộc Tổ chức Y tế Thế giới, trong số 36 loại ung thư khác nhau, tỷ lệ mắc u lympho không Hodgkin đứng thứ 8 ở nam giới và thứ 10 ở nữ. Tuy nhiên, việc bệnh nhân bị mắc đồng thời 2 căn bệnh lại rất hiếm. Chúng tôi báo cáo ca bệnh u lympho không Hodgkin tế bào T có xâm lấn tủy xương trên bệnh nhân Hemophilia A thể nặng. Bệnh nhân nam, 18 tuổi chẩn đoán Hemophilia A thể nặng từ năm 4 tuổi, được điều trị thường xuyên bằng yếu tố VIII tái tổ hợp. Đợt bệnh này bệnh nhân sốt cao liên tục kèm hạch nách. Vết loét thành ngực lan dần sau khi bệnh nhân được trích hạch nách, đồng thời xuất hiện tổn thương sần cục trên da. Việc cầm máu tổn thương vùng loét rất khó khăn mặc dù bệnh nhân đã được bù yếu tố VIII đến mức ổn định. Kết quả sinh thiết với các dấu ấn miễn dịch đặc hiệu tại tổn thương vùng loét đã kết luận u lympho không Hodgkin tế bào T và sinh thiết tủy xương thấy hình ảnh xâm lấn tủy. Bệnh nhân được điều trị hóa chất với phác đồ CHOP nhưng đã sốc nhiễm khuẩn trong giai đoạn hạ bạch cầu và tử vong.

**Từ khóa:** Hemophilia A, u lympho không Hodgkin, xâm lấn tủy xương.

## 1. GIỚI THIỆU

Hemophilia là nhóm bệnh lý rối loạn đông máu di truyền do thiếu hụt các yếu tố đông máu, trong đó Hemophilia A (thiếu hụt yếu tố VIII) chiếm tỷ lệ cao nhất và ước tính có khoảng 1/6000 nam giới mắc bệnh [1]. Với sự tiến bộ của các liệu pháp điều trị thay thế, tuổi thọ của các bệnh nhân Hemophilia ngày càng được cải thiện. Ngoài việc kiểm soát về vấn đề chảy máu, các bệnh nhân Hemophilia phải đối mặt với tỷ lệ mắc các bệnh ác tính về huyết học và các loại ung thư khác. U lympho không Hodgkin là bệnh ác tính về huyết học phổ biến nhất trên toàn thế giới, chiếm gần 3% chẩn đoán và tử vong do ung thư. U lympho không Hodgkin là loại ung thư phổ biến thứ bảy, có tỷ lệ tử vong cao thứ sáu và chiếm 4% chẩn đoán ung thư tại Hoa Kỳ [3]. Tuy nhiên, việc xuất hiện đồng thời 2 căn bệnh này trên một bệnh nhân là rất hiếm, ngoại trừ những trường hợp nhiễm HIV. Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nam, 18 tuổi được chẩn đoán u lympho không Hodgkin tế bào T trên nền Hemophilia A.

Bệnh nhân được chẩn đoán Hemophilia A thể nặng từ năm 4 tuổi. Khoảng 4 năm gần đây, bệnh nhân điều trị thường xuyên tại trung tâm Hemophilia bằng yếu tố VIII tái tổ hợp, truyền chế phẩm máu bao gồm tủa lạnh, huyết tương tươi đông lạnh. Rất may bệnh nhân chưa có

kháng thể kháng yếu tố VIII và không nhiễm virus HIV, viêm gan B, C. Khoảng hơn 2 tháng nay, bệnh nhân sốt liên tục, nhiệt độ từ 38-39°C kèm hạch nách phải kích thước tăng dần. Bệnh nhân đã được trích hạch nách phải, sau đó xuất hiện vết loét thành ngực phải kích thước tăng dần có chảy dịch mủ. Bệnh nhân đã điều trị bằng kháng sinh liều cao và bổ sung yếu tố VIII với liều phù hợp. Tuy nhiên tình trạng sốt không cải thiện, đồng thời xuất hiện tổn thương dạng sần cục trên da, vết loét thành ngực lan rộng, chảy máu không cầm. Trên nền bệnh nhân Hemophilia, việc can thiệp, thủ thuật được đặt ra một cách dè dặt nhưng với tổn thương loét chảy máu tiến triển, bệnh nhân được chuyển sang Bệnh viện Đại học Y Hà Nội để xét can thiệp cầm máu và sinh thiết tổn thương.

Cuộc hội chẩn toàn viện đã nhận định tình trạng bệnh nhân rất nặng với biểu hiện nhiễm trùng, áp xe thành ngực phải kích thước lớn khoảng 10 cm, bờ nhám nhỏ, đáy có giả mạc, rỉ máu, phù nề toàn bộ cánh tay và vai phải, tổn thương sần cục trên da vùng bụng, cánh tay 2 bên đường kính khoảng 1 cm. Xét nghiệm tại thời điểm này cho thấy tình trạng nhiễm trùng pro calcitonin 14 ng/ml (bình thường dưới 0.05 ng/ml), bạch cầu tăng 22,3 G/L (bạch cầu trung tính 80%), thiếu máu nhẹ

\*Tác giả liên hệ

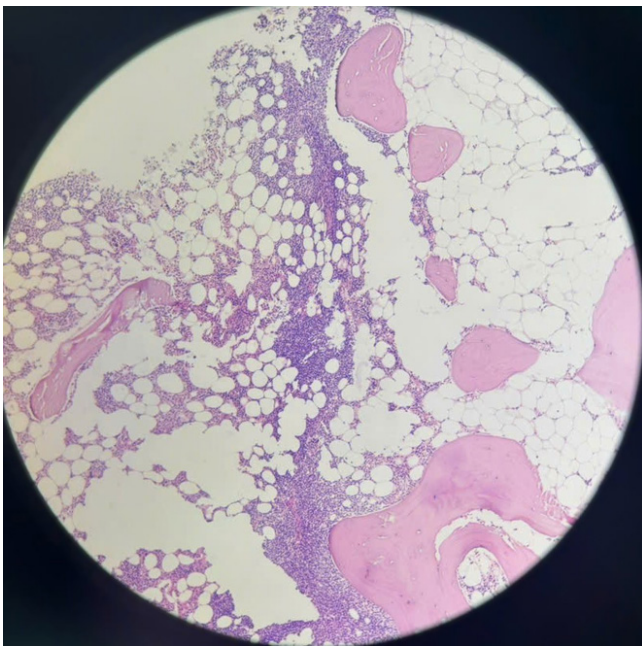
Email: Hoangthuthuy@hmu.edu.vn Điện thoại: (+84) 988261808 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65i6.1704>

(huyết sắc tố 96 g/l), tiểu cầu bình thường, máu lắng tăng (100 mm trong 1 giờ và > 140 mm sau 2 giờ), đông máu duy trì rAPTT 1,4-1,6, chỉ số LDH tăng (586 IU/L), men gan tăng nhẹ, không suy thận. Chụp cắt lớp vi tính cho thấy: Nhiều hạch vùng hố nách và vùng cổ hai bên, hạch lớn kích thước 20 × 15 mm, bờ đều, ngấm thuốc sau tiêm. Phần mềm dưới da vùng thành ngực - nách phải có ổ tổn thương kích thước 115 × 75 mm, có phần dịch và trong có phần tăng nhẹ và đồng tỷ trọng, vỏ ngấm thuốc sau tiêm, có đường rò ra da, thâm nhiễm mỡ rộng xung quanh kèm nhiều hạch, không thấy điểm chảy máu hoạt động hay ổ giả phình, dịch tự do ổ bụng, dịch khoang màng phổi 2 bên.

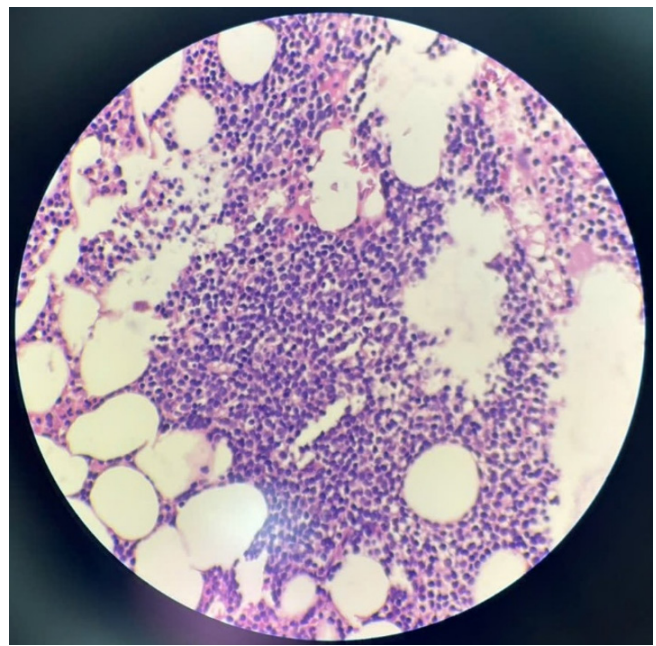
Bệnh nhân được bổ sung yếu tố VIII tái tổ hợp (định lượng yếu tố VIII 96% sau 15 phút tiêm thuốc) trước khi tiến hành dẫn lưu ổ áp-xe dưới hướng dẫn siêu âm và tiếp đó can thiệp cắt lọc cầm máu và lấy sinh thiết gửi giải phẫu bệnh. Việc bảo đảm đông máu giữ vai trò then chốt để các nhà phẫu thuật tiến hành can thiệp cho bệnh nhân mặc dù nguy cơ chảy máu là rất lớn. Kết quả sinh thiết tức thì tổ chức áp-xe thành ngực cho thấy mô u gồm các tế bào lớn, hạt nhân rõ, chia nhiều nhân, đứng rời rạc hoặc tạo thành đám, có vùng biệt hóa vảy, mô

đậm xâm lấn lympho bào với kết luận: U ác tính chưa định loại. Với kết quả nhuộm 2 màu HE (Hematoxylin và Eosin) tổ chức vùng thành ngực: Tiêu bản thấy mô u và vùng u hoại tử, viêm mủ; tế bào u nhân tròn kiềm tính, có hạt nhân, tỷ lệ nhân/bào tương cao, đứng rời rạc thành đám lan tỏa; một số vùng thấy tế bào u biến đổi vảy. Kết luận u ác tính có thành phần biệt hóa vảy. Mảnh sinh thiết khi nhuộm hóa mô miễn dịch đã cho kết quả u lympho không Hodgkin tế bào T - ALK dương tính. Tế bào u dương tính dấu ấn CD30, ALK, LCA, CD4, CD45RD, âm tính với các dấu ấn: CK, OCT4, SALL4, GPC3, CD20, CD3, CD5, EMA, p63, CD117.

Với kết quả chẩn đoán u lympho không Hodgkin tế bào T, bệnh nhân được làm tủy đồ và sinh thiết tủy xương để đánh giá xâm lấn tủy. Tủy đồ cho thấy hình ảnh rối loạn sinh tủy thứ phát với số lượng tế bào tủy bình thường 62 G/L, dòng bạch cầu biến đổi hình thái, gặp một số lympho nguyên sinh chất ưa base, nham nhờ, viền tế bào không đều. Sinh thiết tủy xương cho thấy hình ảnh u lympho xâm lấn tủy xương: Hình ảnh phá vỡ khoang sinh máu, gặp tế bào lympho kích thước lớn, tập trung thành đám và một số rải rác trong các khoang sinh máu.



Hình 1. Sinh thiết tủy xương trên vật kính X10



Hình 2. Sinh thiết tủy xương trên vật kính X40

Trước tiến triển của bệnh, với tiên lượng rất nặng, bệnh nhân được quyết định điều trị phác đồ CHOP. Bệnh nhân đã cắt được sốt, tổn thương áp-xe thành ngực khô, không chảy máu. Tuy nhiên, giai đoạn sau điều trị hóa chất, bệnh nhân có tình trạng giảm 3 dòng nặng, đặc biệt bạch cầu hạ còn dưới 1 G/L. Bệnh nhân bội nhiễm dẫn tới tình trạng sốc nhiễm khuẩn - rối loạn đông máu rải rác lòng mạch và tử vong.

## 2. BÀN LUẬN

Tỷ lệ mắc các bệnh ác tính về huyết học và các loại ung thư khác tăng lên ở những bệnh nhân Hemophilia so với nhóm đối chứng phù hợp đã được báo cáo trong một số nghiên cứu theo chiều dọc. Do đó, nên theo dõi chặt chẽ các bệnh ác tính ở những bệnh nhân này [4]. Theo nghiên cứu của Susana và cộng sự từ năm 1972-

2008 tại Thụy Điển, có 164/1431 trường hợp ác tính trong các bệnh nhân Hemophilia được ghi nhận. Loại ung thư phổ biến nhất ở bệnh nhân là ung thư tuyến tiền liệt, tiếp theo là các bệnh ác tính về huyết học, bao gồm u lympho và bệnh bạch cầu cấp. Những người Thụy Điển mắc bệnh Hemophilia có tỷ lệ mắc bệnh ác tính cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng và sự khác biệt này không phụ thuộc vào bất kỳ tình trạng đồng nhiễm



nào với HIV và viêm gan virus. Những phát hiện này cho thấy tầm quan trọng của các nghiên cứu sâu hơn và theo dõi chặt chẽ các bệnh ác tính ở những người mắc bệnh máu khó đông [5].

Theo báo cáo của Ozdermir N và cộng sự tại Thổ Nhĩ Kỳ ghi nhận: Bệnh nhi 12 tuổi mắc Hemophilia A thể nhẹ, đã được theo dõi với chẩn đoán ban đầu là tụ máu cổ; xét nghiệm mẫu sinh thiết cắt bỏ sau đó đã đưa đến chẩn đoán là u lympho không Hodgkin. 6 tháng trước khi đến viện, bệnh nhân đã nhổ một chiếc răng và phát triển một khối u ở cổ. Ban đầu, nghi ngờ có khối máu tụ ở cơ. Khi khối u to ra, tiến hành chọc hút bằng kim và kết quả cho thấy tình trạng tăng sản phản ứng. Bệnh nhân không có triệu chứng gợi ý u lympho hoặc bất kỳ khối u ác tính nào khác, ngoại trừ một khối u mềm  $2 \times 1,5$  cm ở cổ. Tế bào máu ngoại vi, tốc độ lắng (7 mm/giờ) và lactate dehydrogenase (LDH: 184 IU/L) đều bình thường. Bệnh nhân âm tính viêm gan B, C, HIV. Chụp cộng hưởng từ cổ cho thấy một khối đặc không đồng nhất giữa tuyến dưới hàm và cơ ức đòn chũm. Kết quả chụp cắt lớp vi tính ngực và bụng bình thường. Chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) cho thấy hạch bạch huyết tăng chuyển hóa ở cổ dưới bên trái và hố thượng đòn. Sinh thiết cho kết quả u lympho không Hodgkin tế bào B lan tỏa giàu tế bào T không có xâm lấn tủy xương và dịch não tủy. Bệnh nhân được chẩn đoán u lympho không Hodgkin giai đoạn IIa và được điều trị theo phác đồ hóa chất và không có bất kỳ đợt chảy máu nghiêm trọng nào trong quá trình hóa trị. Hơn nữa, không có biến chứng nào xảy ra trong quá trình chọc dịch não tủy hoặc chọc hút, sinh thiết tủy xương [6]. Từ ca bệnh này cũng cho thấy việc chẩn đoán u lympho trên bệnh nhân Hemophilia thường gặp nhiều khó khăn và thường dẫn đến sự chậm trễ trong chẩn đoán. Nguyên nhân đến từ việc lấy mảnh sinh thiết tổn thương dễ mủn, cắt vào tổ chức máu tụ, nguy cơ chảy máu cao dẫn đến những tổn thương không đặc hiệu trên giải phẫu bệnh. Bản thân bệnh Hemophilia có thể ảnh hưởng đến biểu hiện lâm sàng và đánh giá chẩn đoán các bệnh ác tính. Bệnh nhân thường có tiền sử chấn thương, có các khối máu tụ nên cần lưu ý về việc theo dõi lâm sàng của các khối máu tụ không thay đổi theo thời gian thì cần cảnh giác đến các khối u ác tính. Ngoài ra, cũng có báo cáo trường hợp bệnh nhân mắc bệnh Hemophillia cuối cùng được chẩn đoán mắc bệnh sarcoma mô mềm giống với khối u giả [7]. Trường hợp ca bệnh của chúng tôi, cũng không thể nhận định tổn thương u lympho trên mảnh sinh thiết tức thì hay nhuộm 2 màu HE và phải cần đến các dấu ấn miễn dịch đặc hiệu khi nhuộm hóa mô mới đủ cơ sở để chẩn đoán u lympho không Hodgkin tế bào T.

Một vấn đề quan trọng khác là khó khăn trong điều trị do sự đồng thời của tình trạng chảy máu và ác tính. Xu hướng chảy máu có thể tăng lên do giảm tiêu cầu sau hóa trị. Giảm tế bào do hóa trị, độc tính niêm mạc và rối loạn cầm máu có thể gây ra nhiều biến chứng hơn nhóm bệnh nhân không mắc Hemophilia. Chỉ có một số ít báo cáo trường hợp về việc quản lý bệnh bạch cầu ở những bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông và trong báo

cáo này cũng ghi nhận trường hợp tử vong sau nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân bạch cầu cấp/Hemophilia ở giai đoạn giảm bạch cầu nặng sau điều trị hóa chất [8]. Mặt khác, bệnh Hemophilia A có khả năng gây tử vong ở những bệnh nhân mắc bệnh máu về rối loạn tăng sinh lympho hoặc khối u rắn. Nghiên cứu của Plug I và cộng sự cho thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc bệnh Hemophilia cao hơn 2,3 lần so với quần thể nam giới nói chung. Hơn nữa, HIV và viêm gan C ảnh hưởng rất lớn đến tỷ lệ tử vong của bệnh nhân Hemophilia. Ở những bệnh nhân Hemophilia thể nặng không bị nhiễm virus, tỷ lệ tử vong cao hơn 40% so với quần thể nói chung [9].

Trường hợp ca bệnh của chúng tôi chẩn đoán bệnh giai đoạn IVb, xâm lấn tủy xương có độ ác tính cao và tiên lượng xấu hơn nhiều so với ca bệnh nhi 12 tuổi này. Dẫn tới đáp ứng điều trị hoàn toàn đối ngược và bệnh nhân của chúng tôi trên nền nhiễm khuẩn nặng đã không qua khỏi. Điều này cho thấy tổn thương xâm lấn tủy xương ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin cũng là yếu tố tiên lượng nghiêm trọng của bệnh. Theo nghiên cứu của Conlan M.G và cộng sự cho thấy: Sự ảnh hưởng của tình trạng xâm lấn tủy xương không ảnh hưởng đến sự sống còn của những bệnh nhân mắc u lympho không Hodgkin cấp độ thấp nhưng tỷ lệ sống còn thấp hơn đáng kể ( $p = 0,03$ ) đối với những bệnh nhân mắc u lympho không Hodgkin cấp độ trung gian và cao có xâm lấn tủy xương. Tuy nhiên, những bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T xâm lấn tủy xương có thời gian sống ngắn hơn u lympho không Hodgkin tế bào B có xâm lấn tủy xương ( $p = 0,02$ ) hoặc u lympho không Hodgkin tế bào T không xâm lấn tủy xương ( $p = 0,05$ ). Sự hiện diện của u lympho tế bào lớn trong tủy xương tiên lượng thời gian sống ngắn. Thời gian sống của những bệnh nhân có u lympho tế bào nhỏ trong tủy xương không khác biệt đáng kể so với những bệnh nhân có tủy xương bình thường. Từ đó kết luận rằng tình trạng xâm lấn tủy xương ở u lympho không Hodgkin tế bào lớn, đặc biệt là ở những bệnh nhân có nguồn gốc từ tế bào T, báo hiệu tiên lượng xấu [10].

### 3. KẾT LUẬN

Với ca bệnh trên đã cho thấy việc chẩn đoán, điều trị bệnh lý ung thư nói chung và u lympho không Hodgkin nói riêng trên bệnh nhân Hemophilia vẫn luôn là một thách thức. Sinh thiết tủy xương là một thành phần thiết yếu của quá trình phân loại giai đoạn bệnh u lympho không Hodgkin và những bệnh nhân có biểu hiện thâm nhiễm tủy xương hoặc các mô khác ở giai đoạn IV của bệnh có tiên lượng và đáp ứng điều trị kém.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Orphanet: Hemophilia A. <<https://www.orpha.net/en/disease/detail/98878>>, accessed: 09/23/2024.

- [2] HS, JF, RIS et al, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3).
- [3] Thandra K.C, Barsouk A, Saginala K et al, Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma, *Med Sci*, 2021, 9(1), 5.
- [4] Huang Y.C, Tsan Y.T, Chan W.C et al, Incidence and survival of cancers among 1,054 hemophilia patients: A nationwide and 14-year cohort study, *Am J Hematol*, 2015, 90(4), E55-59.
- [5] Lövdahl S, Henriksson K.M, Baghaei F et al, Malignancies in Swedish persons with haemophilia: a longitudinal registry study, *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*, 2016, 27(6), 631-636.
- [6] Ozdemir N, Yurt A, Turkan E et al, Non-Hodgkin's lymphoma in a hemophilic patient with a traumatic hematoma, *Turk J Hematol*, 2011, 28(3), 237-238.
- [7] Connor P, Cheung B, Rangarajan, Malignant sarcoma masquerading as a pseudotumour in a patient with mild haemophilia, *Br J Haematol*, 2003, 123, 191.
- [8] Zülfiqar B, Two patients with haemophilia and acute leukaemia, *Haemoph Off J World Fed Hemoph*, 2002, 8(5), 698-702.
- [9] Plug I, Van der bom J.G, Peters M et al, Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study, *J Thromb Haemost*, 2006, 4(3), 510-516.
- [10] Conlan M.G, Bast M, Armitage J.O et al, Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group, *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 1990, 8(7), 1163-1172.

