

BỆNH ROSAI-DORFMAN NGUYÊN PHÁT CỦA DA VÙNG LƯNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Ngô Thị Tuyết Hạnh^{1,2}, Phạm Văn Tấn¹, Nguyễn Phạm Ngọc Châu³,
Nguyễn Thị Hòe³, Trần Hương Giang^{1,3}

TÓM TẮT

Bệnh Rosai-Dorfman là bệnh lý mô bào hiếm gặp, lành tính và có xu hướng tự giới hạn. Bệnh thường gặp ở bệnh nhân trẻ tuổi và nam giới thường gặp hơn. Bệnh điển hình xảy ra ở hạch vùng cổ, ảnh hưởng chỉ ở da rất hiếm gặp, được xem là có đặc điểm bệnh học khác với bệnh ở hạch hoặc các cơ quan ngoài hạch khác, dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 54 tuổi, phát hiện tổn thương dạng nốt màu đỏ bầm ở da vùng lưng phải từ 6 tháng. Tổn thương da lớn dần, không đau, không kèm sốt. Đánh giá mô bệnh học cho thấy lớp bì và hạ bì gồm nhiều mô bào có hiện tượng "emperipolesis" (bào tương hiện diện các tế bào viêm nguyên vẹn). Những mô bào này biểu hiện với CD68, S100, Cyclin D1 nhưng không biểu hiện với CD1a. Chẩn đoán bệnh Rosai-Dorfman nguyên phát của da được thiết lập dựa trên các bằng chứng lâm sàng và mô bệnh học có được sau khi loại trừ sự liên quan của bệnh ở hạch và các cơ quan ngoài hạch khác. Sau 3 tháng phẫu thuật cắt hoàn toàn tổn thương ở da cho thấy vết thương lành tốt và không ghi nhận dấu hiệu tái phát bệnh.

Từ khóa: Bệnh lý mô bào, bệnh Rosai-Dorfman, bệnh Rosai-Dorfman nguyên phát của da.

SUMMARY

PRIMARY CUTANEOUS ROSAI-DORFMAN DISEASE OF THE BACK: A RARE CASE REPORT

Rosai-Dorfman Disease is a rare, benign, and self-limiting histiocytosis. The disease predominantly affects young adults, with a male predominance. It also predominantly affects the cervical lymph nodes, affecting only the skin very rarely, and is considered a distinctive clinicopathologic entity, easily misdiagnosed with other entities. We present a case of a 54-year-old man who had a bruised red nodular lesion on the right part of his back for about six months. The skin lesion was slowly progressing, painless, without fever. Histopathological evaluation revealed that the dermis and hypodermis consist of histiocytes containing "emperipolesis" (intact intracytoplasmic inflammatory cells). These histiocytes were expressed with CD68, S100, and Cyclin D1 but not with CD1a. The primary cutaneous Rosai-Dorfman disease was established based on the clinical and histopathological evidence

obtained after excluding the disease's involvement in the lymph nodes and other extranodal organs. After three months of post-surgery of completely removing the skin lesion, the wound exhibited good healing with no signs of disease recurrence noted.

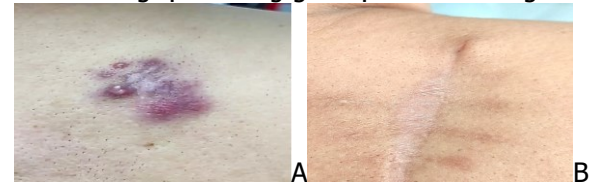
Keywords: Histiocytoses, Rosai-Dorfman disease, primary cutaneous Rosai-Dorfman disease.

I. GIỚI THIỆU

Bệnh Rosai-Dorfman là một bệnh lý mô bào,¹ được mô tả lần đầu tiên vào năm 1965 bởi Destombes, và sau đó được hai tác giả Rosai và Dorfman mô tả lại vào năm 1969.² Bệnh Rosai-Dorfman là bệnh lý mô bào hiếm gặp, lành tính và có xu hướng tự giới hạn. Bệnh thường gặp ở nam giới trẻ tuổi và thường nhất ở hạch vùng cổ. Những trường hợp bệnh ảnh hưởng chỉ ở da rất hiếm gặp, được xem là có đặc điểm bệnh học khác với bệnh ở hạch hoặc các cơ quan ngoài hạch khác, dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân nam, 54 tuổi, phát hiện các nốt tổn thương da kích thước 3-6mm, màu đỏ bầm, tương đối cứng, một số nốt hợp lại với nhau. Các nốt tổn thương không đau, không ngứa. Bệnh nhân không ghi nhận sốt hoặc bất kỳ triệu chứng nào khác. Hạch lympho lớn không ghi nhận khi đánh giá bằng khám lâm sàng, siêu âm bụng và X quang ngực thẳng. Kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi trong giới hạn bình thường.



Hình 21. Tổn thương da vùng lưng

A. Tổn thương trước điều trị gồm các nốt 3-6mm, đỏ bầm, viêm nhẹ da xung quanh; B. Sẹo phẫu thuật cắt hoàn toàn tổn thương lành tốt sau 3 tháng

Phẫu thuật cắt trọn tổn thương được tiến hành. Mẫu mô mặt cắt màu trắng vàng được cố định trong dung dịch Formalin 10% và vùi trong Paraffin, sau đó tiến hành nhuộm H&E và hóa mô miễn dịch các dấu ấn S100, CD68, Cyclin D1 và CD1a. Lớp bì và hạ bì thâm nhập nhiều tế bào viêm tạo thành các vùng sáng màu và tối màu xen kẽ nhau. Vùng sáng màu ưu thế các mô bào

¹Đại học Y Dược TP HCM, Việt Nam

²Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, TP HCM, Việt Nam

³Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM, Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Tấn

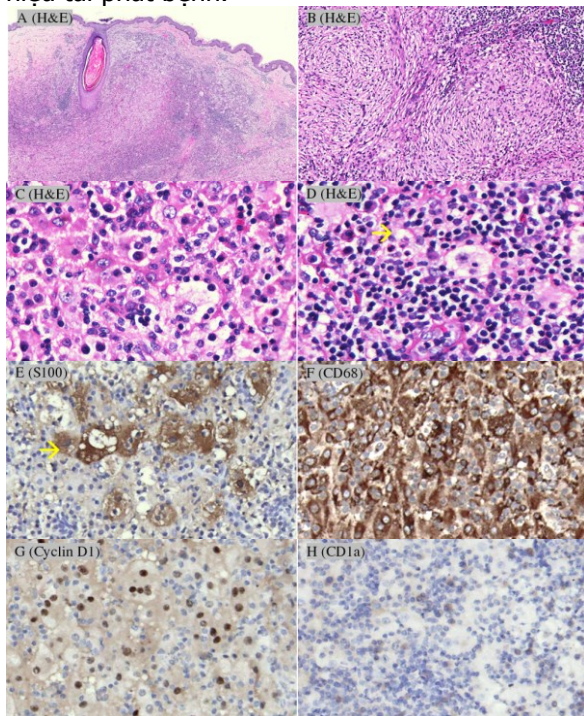
Email: phamvantantg@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.4.2024

Ngày phản biện khoa học: 14.6.2024

Ngày duyệt bài: 5.7.2024

kích thước lớn, bào tương nhiều bắt màu eosin, nhân lớn nằm trung tâm tế bào, chất nhuộm sắc bọng với một hạt nhân rõ ở giữa. Đặc trưng màng nhân không đều, tạo khía trong bệnh mô bào Langerhans không thể hiện ở đa số các mô bào này. Một số mô bào trong bào tương có các tế bào viêm nguyên vẹn (dấu hiệu "emperipolesis"). Ngược lại, vùng tối màu tập trung nhiều lympho bào, tương bào và bạch cầu đa nhân trung tính. Ngoài ra, một số vùng có hình thái giống mô viêm dạng hạt. Thương bì phía trên tổn thương không ghi nhận thay đổi đáng kể. Các mô bào này dương tính với S100, dấu hiệu "emperipolesis" trở nên dễ nhận diện vì bào tương các tế bào viêm nằm trong bào tương mô bào không biểu hiện với S100. Đồng thời, sự biểu hiện với CD68, Cyclin D1 cũng được ghi nhận, nhưng âm tính với CD1a. Khả năng bệnh ảnh hưởng ở hạch và các cơ quan khác được loại trừ qua đánh giá bệnh sử và thăm khám lâm sàng. Chẩn đoán sau cùng được đưa ra là bệnh Rosai-Dorfman nguyên phát ở da. Sau 3 tháng phẫu thuật cắt hoàn toàn tổn thương ở da cho thấy vết thương lành tốt và không ghi nhận dấu hiệu tái phát bệnh.



Hình 22. Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch
 A. Tổn thương gồm nhiều tế bào viêm tạo thành các vùng sáng tối xen kẽ, ảnh hưởng lớp bì và hạ bì của da (H&E, x20); B. Một số vùng có hình thái giống viêm dạng hạt (H&E, x100); C-D. Các mô bào có nhân bọng, hạt nhân rõ, bào

tương nhiều-sáng và dấu hiệu "emperipolesis" (mũi tên), kèm nhiều lympho bào, tương bào, bạch cầu đa nhân trung tính nhưng bạch cầu đa nhân ái toan rất ít (H&E, x400); E-H. Mô bào kích thước lớn dương tính với S100 (làm nổi bật dấu hiệu "emperipolesis"-mũi tên), CD68, Cyclin D1 nhưng âm tính với CD1a (x200).

III. BÀN LUẬN

Bệnh Rosai-Dorfman thường xảy ra ở hạch lympho, có thể kèm tổn thương thứ phát ở các cơ quan ngoài hạch.^{1,3} Bệnh lý ngoài hạch có thể gặp ở da, mô mềm, hệ thần kinh trung ương, ống tiêu hóa hoặc vú, và thường là bệnh lý thứ phát.³ Hiệp hội Mô bào năm 2016 xếp bệnh Rosai-Dorfman vào Nhóm R khi bệnh nguyên phát ở hạch lympho hoặc các cơ quan ngoài hạch khác da.⁴ Bệnh Rosai-Dorfman nguyên phát ở da được phân loại riêng vào Nhóm C vì khác biệt đáng kể về các đặc điểm dịch tễ, dấu hiệu lâm sàng-cận lâm sàng và sinh học phân tử.^{2,4} Tác giả Thomas Brenn⁵ đã báo cáo các sự khác biệt này khi phân tích 22 trường hợp bệnh Rosai-Dorfman ở da và mô dưới da (Bảng 9). Trường hợp chúng tôi báo cáo tương đồng với các ca bệnh của Thomas Brenn, ngoại trừ bệnh nhân là nam giới.

Bảng 9. Sự khác nhau về dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng theo vị trí tổn thương của bệnh Rosai-Dorfman (Thomas Brenn).⁵

	Rosai-Dorfman nguyên phát ở da	Rosai-Dorfman ở hạch/cơ quan ngoài hạch khác da
Tuổi trung bình	43,5	20,6
Nam/Nữ	1/2	1,4/1
Chủng tộc	Châu Á, da trắng	Da đen, da trắng
Dấu hiệu lâm sàng	Thường không có	Sốt, mệt mỏi, ra mồ hôi đêm
Dấu hiệu sinh hóa	Tăng tốc độ lắng máu	Thiếu máu, tăng tốc độ lắng máu, tăng globulin miễn dịch máu

Chẩn đoán xác định bệnh Rosai-Dorfman chủ yếu dựa vào mô bệnh học.⁶ Để xác định bệnh lý nguyên phát ở da, đánh giá lâm sàng và các cận lâm sàng cần thiết để loại trừ tổn thương hạch đi kèm.⁶ Mô bệnh học bệnh Rosai-Dorfman không có sự khác biệt lớn giữa các vị trí tổn thương.^{1,2,3,4,6,7} Đặc điểm đặc trưng chung của tổn thương hạch, ngoài hạch và cả trường hợp của chúng tôi là các mô bào với dấu hiệu

"emperipolesis", biểu hiện các dấu ấn miễn dịch S100, CD68 nhưng không biểu hiện CD1a.^{1,2,3,4,6,7}

Dù vậy, bệnh Rosai-Dorfman nguyên phát ở da là một thách thức chẩn đoán trong thực hành. Bệnh nguyên phát ở da rất hiếm gặp, một số bác sĩ chưa quen với các biểu hiện lâm sàng và mô bệnh học của nó. Điều này dẫn đến chẩn đoán nhầm với các bệnh lý phổ biến hơn, như mụn trứng cá (đã thấy trong một số trường hợp).⁶ Khó khăn cũng có thể do biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu của bệnh. Tổn thương da của bệnh Rosai-Dorfman có thể biểu hiện dưới dạng các nốt, mảng hoặc sẩn từ vàng đến đỏ hoặc nâu, khiến việc phân biệt lâm sàng với các bệnh lý da khác trở nên khó khăn.^{3,6} Hơn nữa, các dấu hiệu mô bệnh học đặc trưng không phải lúc nào cũng rõ ràng. Đôi khi, dấu hiệu "emperipolesis" không hiện diện, tăng sinh nhiều mạch máu, nội mô mạch máu phồng, hoặc xơ hóa là các thách thức cho bác sĩ giải phẫu bệnh.⁶ Mẫu mô sinh thiết nông hoặc quá nhỏ cũng là một yếu tố bất lợi trong chẩn đoán.⁶ Để hạn chế các trường hợp bỏ sót chẩn đoán, bệnh Rosai-Dorfman nên được xem xét như một chẩn đoán phân biệt của các tổn thương da không đặc hiệu kéo dài.⁷ Sự kết hợp chặt chẽ giữa bác sĩ da liễu và bác sĩ giải phẫu bệnh, cùng với một mẫu sinh thiết đầy đủ là những điều kiện cần thiết để chẩn đoán chính xác.⁶

Vì những khác biệt trong điều trị và tiên lượng, phân biệt Rosai-Dorfman nguyên phát ở da khỏi các bệnh lý da ác tính là yêu cầu tiên quyết trong chẩn đoán. Bệnh Rosai-Dorfman thường tự thoái triển và có tiên lượng tốt.⁸ Khi cần thiết, phẫu thuật cắt bỏ tổn thương hoặc liệu pháp steroid uống/tiêm tại chỗ có thể được chỉ định và thường đáp ứng tốt.⁸ Đôi khi, sang thương da xuất hiện ở vùng đầu cổ có thể bị chẩn đoán nhầm với sarcôm mạch máu.⁸ Một số chẩn đoán phân biệt khác cần được loại trừ bao gồm: bệnh mô bào Langerhans, u hạt mỡ vàng thanh thiếu niên và bệnh liên quan IgG4.² Loại trừ bệnh mô bào Langerhans là yêu cầu bắt buộc trước khi chẩn đoán xác định bệnh Rosai-Dorfman.² Mô bệnh học bệnh mô bào Langerhans đặc trưng với các mô bào có nhân dài có khía dương tính với CD1a và CD207.² Đại bào nhiều nhân dạng Touton, các mô bào không có dấu hiệu "emperipolesis" và âm tính với S100 gợi ý chẩn đoán u hạt mỡ vàng thanh thiếu niên hơn là bệnh Rosai-Dorfman.² Chẩn đoán bệnh liên quan IgG4 được đặt ra khi tổn thương biểu hiện xơ hóa dạng lổ xoáy và thâm nhập ưu thế tương bào.^{1,2} Hiệp hội Mô bào khuyến cáo tất cả

trường hợp bệnh Rosai-Dorfman nên được đánh giá mức độ tương bào biểu hiện IgG4 bằng hóa mô miễn dịch (bằng chứng mức độ D2).⁴ Với ca bệnh của chúng tôi, nhuộm hóa mô miễn dịch IgG4 chưa được thực hiện. Sau 3 tháng phẫu thuật cắt hoàn toàn tổn thương ở da cho thấy vết thương lành tốt và không ghi nhận dấu hiệu tái phát bệnh.

IV. KẾT LUẬN

Bệnh Rosai-Dorfman nguyên phát ở da là bệnh lý lành tính nhưng rất hiếm gặp. Đánh giá mô bệnh học và một số dấu ấn miễn dịch thường đủ chẩn đoán xác định. Các chẩn đoán phân biệt cần được loại trừ trước khi chẩn đoán xác định, đặc biệt là các bệnh lý da ác tính vì chiến lược điều trị và tiên lượng hoàn toàn khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yasodha Natkunam SR, Elizabeth G. Demicco, Bernhard Wilhelm, Heinrich Zelger, Bruce M Wenig, Ahmed Idbaih. Rosai-Dorfman Disease.** In: John Chan SEC, ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board Haematolymphoid tumours [Internet; beta version ahead of print]. 5 ed. International Agency for Research on Cancer; 2022. Accessed 2024 01 21. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/63/98>
2. **Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P.** Rosai-Dorfman disease: an overview. *J Clin Pathol.* Nov 2020;73(11):697-705. doi:10.1136/jclinpath-2020-206733
3. **Deen IU, Chittal A, Badro N, Jones R, Haas C.** Extranodal Rosai-Dorfman Disease- a Review of Diagnostic Testing and Management. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2022;12(2):18-22. doi:10.55729/2000-9666.1032
4. **Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al.** Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* Jun 2 2016;127(22):2672-81. doi:10.1182/blood-2016-01-690636
5. **Brenn T, Calonje E, Granter SR, et al.** Cutaneous rosai-dorfman disease is a distinct clinical entity. *Am J Dermatopathol.* Oct 2002;24(5): 385-91. doi:10.1097/0000372-200210000-00001
6. **Sampaio R, Silva L, Catorze G, Viana I.** Cutaneous Rosai-Dorfman disease: a challenging diagnosis. *BMJ Case Rep.* Feb 4 2021;14(2)doi: 10.1136/bcr-2020-239244
7. **Gawdzik A, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Chlebicka I, Jankowska-Konsur A, Szepletowski JC, Maj J.** Cutaneous Rosai-Dorfman Disease: A Treatment Challenge. *Dermatol Ther (Heidelb).* Aug 2021;11(4):1443-1448. doi:10.1007/s13555-021-00557-1
8. **Mizuta H, Nakano E, Yamazaki N.** Primary Cutaneous Rosai-Dorfman Disease of the Scalp. *Dermatol Pract Concept.* Jan 2021;11(1): e2020086. doi:10.5826/dpc.1101a86

PHÂN TÍCH GỘP (META-ANALYSIS) HIỆU LỰC TÁC DỤNG CỦA DENOSUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG TRÊN PHỤ NỮ MÃN KINH

Hoàng Ánh Vân¹, Đặng Thu Trà¹,
Nguyễn Lê Hiên¹, Phạm Nữ Hạnh Vân¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Denosumab là kháng thể đơn dòng IgG2 của người, gắn đặc hiệu trên protein RANKL, ức chế sự biệt hóa các tế bào hủy xương, ngăn cản các tế bào hoạt hóa và do đó ức chế quá trình hủy xương. Phương pháp tổng hợp (meta-analysis) là phương pháp có mức độ bằng chứng cao nhất theo tháp bằng chứng, được ứng dụng nhiều trong y học để cung cấp thông tin tổng hợp về hiệu quả của thuốc. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thuốc denosumab 60mg dạng đường tiêm, 6 tháng/1 lần được phân tích gộp so sánh với placebo trên đối tượng phụ nữ mãn kinh có loãng xương. Các bài báo được tìm kiếm từ Pubmed, Cochrane, sử dụng gói meta trong phần mềm R để phân tích. **Kết quả:** 4 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng phù hợp với tiêu chí lựa chọn và loại trừ đã được đưa vào phân tích. Các nghiên cứu đều là thử nghiệm lâm sàng phase II hoặc phase III với cỡ mẫu từ 109 đến 7808 bệnh nhân. Nguy cơ sai số của các thử nghiệm lâm sàng được đánh giá qua phương pháp của Cochrane Collaboration, chất lượng các thử nghiệm được đánh giá qua bảng kiểm CONSORT. Kết quả chỉ ra denosumab làm giảm nguy cơ gãy xương 42%, tăng mật độ xương 7.62% (95% CI: 6.13%-9.11%), tăng mật độ xương 4.82% (95% CI: 3.75%-5.88%), Tăng mật độ xương cánh tay 2.89% (1.75%-4.03%) khi so sánh với placebo. **Kết luận:** Denosumab giúp làm tăng mật độ xương và giảm nguy cơ loãng xương so với placebo. **Từ khóa:** loãng xương, mãn kinh

SUMMARY

META ANALYSIS EFFICACY OF DENOSUMAB IN POST MENOPAUSAL WOMAN WITH OSTEOPOROSIS

Introduction: Denosumab is a human IgG2 monoclonal antibody that binds specifically to the RANKL protein. This binding inhibits the differentiation of osteoclasts, prevents activated cells, and ultimately inhibits bone resorption. The meta-analysis method is considered the method with the highest level of evidence according to the evidence pyramid. It is widely used in medicine to provide general information about the effectiveness of drugs. **Methods:** 60 mg denosumab administered subcutaneously every 6 months compared with placebo in postmenopausal women with osteoporosis. Studies were searched on Pubmed and The Cochrane Library sources, used R

software to analyse with the meta package. **Results:** A total of four randomized controlled trials that met the inclusion and exclusion criteria were included in the meta-analysis. The studies were all phase II or phase III RCTs, with sample sizes from 109 up to 7808 patients. The risk of bias of RCTs was assessed using the Cochrane Collaboration assessment method, the quality of RCTs was assessed using the CONSORT checklist. The results showed that denosumab reduced the risk of fracture by 42%, increased spine bone density 7.62% (95% CI: 6.13%-9.11%), increased hip bone density 4.82% (95% CI: 3.75%-5.88%), increased humeral bone density 2.89% (1.75%-4.03%) compared with placebo. **Conclusion:** Denosumab help to increase bone density and reduce the risk of osteoporosis as compared to a placebo.

Keywords: denosumab, metaanalysis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là một bệnh lý mạn tính đặc trưng bởi tình trạng mật độ xương giảm, vi cấu trúc của xương bị suy thoái dẫn đến hiện tượng yếu xương và làm tăng nguy cơ gãy xương. Tỷ lệ gãy xương tăng theo độ tuổi, là nguyên nhân gây ra thương tật, tử vong, làm tăng gánh nặng chi phí y tế. Những phát hiện gần đây hơn về sinh lý bệnh chuyển hóa xương đã xác định protein RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) là một yếu tố quan trọng trong quá trình hủy xương. Denosumab là kháng thể đơn dòng IgG2 của người, gắn đặc hiệu trên protein RANKL, ức chế sự biệt hóa các tế bào hủy xương, ngăn cản các tế bào hoạt hóa và do đó ức chế quá trình hủy xương. Denosumab cho thấy hiệu quả làm giảm các marker chu chuyển xương và tăng mật độ xương (BMD). Protein RANK hoạt hóa bởi RANKL cũng có vai trò thiết yếu trong cấu trúc và chức năng của các tế bào lympho T và tế bào tua- tế bào trình diện kháng nguyên cho lympho T. Ức chế hoạt động của các tế bào này có thể đồng thời ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch, dẫn đến nguy cơ các bệnh lý nhiễm trùng hoặc bệnh lý ác tính (ung thư). Hiện đã có nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả của denosumab nhưng để có một thông tin tổng hợp, phương pháp phân tích gộp hay còn gọi là phương pháp tổng hợp (meta-analysis) là phương pháp có mức độ bằng chứng cao nhất theo tháp bằng chứng, được ứng dụng nhiều trong y học để cung cấp thông tin tổng hợp về hiệu quả của thuốc. Xuất phát từ thực tế

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Nữ Hạnh Vân

Email: vanpnh@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.4.2024

Ngày phản biện khoa học: 13.6.2024

Ngày duyệt bài: 8.7.2024