

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC, HOÁ MÔ MIỄN DỊCH BỆNH BẠCH BIẾN ỔN ĐỊNH

Hoàng Văn Tâm^{1,2}, Nguyễn Hồng Sơn², Đỗ Thị Thu Hiền²,
Lê Thị Hải Yến², Lê Thanh Hiền², Lê Hữu Doanh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch bệnh bạch biến ổn định tại bệnh viện Da liễu Trung ương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu 65 bệnh nhân bạch biến ổn định (trong đó có 5 trường hợp được làm mô bệnh học, hoá mô miễn dịch) từ tháng 12/2020 đến tháng 12/2023. **Kết quả:** Bạch biến thể đoạn chiếm 83.08%, vị trí chủ yếu ở vùng mặt, 92.31%. Thời gian ổn định bệnh 6.61 ± 6.66 năm. 100% bệnh nhân có thương tổn màu trắng đục, bờ tổn thương rõ, không có bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu 3 màu, rắc hoa giấy hay Kobner. Trong 5 bệnh nhân được làm mô bệnh học, chỉ có 1 bệnh nhân xuất hiện hình ảnh đại thực bào ăn sắc tố. Hoá mô miễn dịch chỉ có 1 bệnh nhân dương tính với HMB-45 (3 tế bào/vi trường độ phóng đại 40), còn lại đều âm tính ở các vi trường thấp hơn. Số lượng tế bào dương tính với S-100 trung bình là 17.6 ± 4.62 tế bào. **Kết luận:** Có mối liên quan mật thiết giữa triệu chứng lâm sàng và mô bệnh học bệnh bạch biến ổn định. Chưa có sự tương đồng giữa nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác trên thế giới khi sử dụng mô miễn dịch HMB-45 và S-100 để đánh giá mức độ hoạt động của bạch biến.

Từ khóa: Bệnh bạch biến ổn định, bệnh viện Da liễu Trung ương, HMB-45, S-100, ghép tế bào thượng bì tự thân không qua nuôi cấy.

SUMMARY

CLINICOPATHOLOGIC ANALYSIS OF STABLE VITILIGO

Objectives: To describe the clinical, histopathological, and immunohistochemical characteristics of stable vitiligo at the National Hospital of Dermatology and Venereology. **Subjects and methods:** A cross-sectional, prospective study of 65 patients with stable vitiligo (including 5 cases with histopathological and immunohistochemical results) conducted from December 2020 to December 2023. **Results:** Segmental vitiligo accounted for 83.08% of cases, with lesions mainly located on the face, accounting for 92.31%. Time of disease stability was 6.61 ± 6.66 years. 100% of patients had opaque white lesions with demarcated margin. None of the patients had trichrome vitiligo, confetti-like pattern or Kobner sign. Of the 5 patients with histopathological

results, only 1 patient had the image of dermal melanophages. 1 patient had positive result for HMB-45 (3 cells at the field of view at 40x magnification). The average number of S-100 positive cells was 17.6 ± 4.62 cells. **Conclusion:** There is a close correlation between clinical signs and histopathological characteristics of stable vitiligo. There is no similarity between our study and other authors in the world when using HMB-45 and S-100 to evaluate the activity level of vitiligo. **Keywords:** Stable vitiligo, National Hospital of Dermatology and Venereology, HMB-45, S-100, non-cultured epidermal cell suspension.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch biến là một bệnh giảm sắc tố da thường gặp. Tuy bệnh không gây ảnh hưởng sức khoẻ nhưng tác động lớn tới chất lượng cuộc sống của người bệnh. Bạch biến có giai đoạn tiến triển cũng như ổn định. Việc xác định bệnh tiến triển hay ổn định rất quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị. Để xác định điều này có thể dựa vào các triệu chứng lâm sàng, hỏi bệnh nhân. Tuy vậy, đôi khi đây là những triệu chứng chủ quan, không chính xác. Trên thế giới đã có các nghiên cứu về chủ đề này sử dụng các xét nghiệm như mô bệnh học, các marker sinh học.

Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào mô tả bệnh bạch biến ổn định về mặt lâm sàng cũng như mô bệnh học, hoá mô miễn dịch. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "*Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, hoá mô miễn dịch bệnh bạch biến ổn định*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 65 bệnh nhân bạch biến ổn định về mặt lâm sàng được thu thập tại bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 12/2020 đến tháng 12/2023, trong đó có 5 bệnh nhân được lựa chọn làm mô bệnh học, nhuộm hoá mô miễn dịch với HMB-45 và S-100.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tuổi 18 trở lên, đồng ý tham gia nghiên cứu, bạch biến ổn định trong vòng ít nhất 1 năm, diện tích tổn thương <200 cm². Bạch biến ổn định tức là: trong vòng 1 năm không xuất hiện tổn thương mới và hoặc tổn thương cũ không lan rộng và hoặc có dấu hiệu Kobner.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bạch biến đang tiến triển, bạch biến đầu cực, bạch biến ở niêm mạc, có dấu hiệu Kobner, tiền sử sẹo lồi.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Da liễu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Tâm
Email: hoangvantam03031988@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 18.2.2025

Ngày duyệt bài: 26.3.2025

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu ngang mô tả

Phương pháp thu thập số liệu: tiến cứu.

Các biến số và chỉ số nghiên cứu:

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, thể bạch biến, vị trí thương tổn, thời gian bị bệnh, thời gian ổn định bệnh, diện tích thương tổn.

- Bờ thương tổn, màu sắc tổn thương, dấu hiệu 3 màu, dấu hiệu rắc hoa giấy, hiện tượng Kobner.

- Xốp bào, xâm nhập lympho thượng bì, thoái hoá lỏng lớp đáy, đại thực bào ăn sắc tố, xâm nhập tế bào lympho >100/vi trường vật kính 20. Số lượng tế bào dương tính với HMB-45, số lượng tế bào dương tính với S-100.

Xử lý số liệu: Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Số liệu được trình bày dưới dạng phần trăm, trung bình, độ lệch chuẩn và được thể hiện bằng bảng.

Đạo đức nghiên cứu: được thông qua bởi hội đồng đạo đức Trường đại học y Hà Nội số 487/GCN-HĐĐĐNCYS-ĐHYHN.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng 65 bệnh nhân bạch biến ổn định

Đặc điểm bệnh nhân	Kết quả
Tuổi	29.49±8.74
Giới (nữ/nam)	38/27
Thể bạch biến (đoạn/ổ/thông thường/hỗn hợp)	54/1/8/2
Vị trí thương tổn (mặt/ngoài mặt)	60/5
Thời gian bị bệnh	9.54±7.27 (năm)
Thời gian ổn định bệnh	6.61±6.66 (năm)
Diện tích thương tổn	29.55±17.99(cm ²)
Bờ tổn thương rõ	65/65
Màu trắng đục	65/65
Dấu hiệu 3 màu, rắc hoa giấy, Kobner	0/65

Nhận xét: Thể bạch biến đoạn chiếm đa số, 83.08%. Thương tổn chủ yếu ở mặt (92.31%). Thời gian ổn định bệnh dài, với trung vị là 4 năm. 100% bệnh nhân bờ tổn thương rõ, màu trắng đục và không có dấu hiệu 3 màu, rắc hoa giấy, Kobner

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng 5 bệnh nhân bạch biến ổn định làm mô bệnh học, hoá mô miễn dịch

Đặc điểm bệnh nhân	Kết quả
Tuổi	36 ± 6.12
Giới (nam/nữ)	2/3
Thể bạch biến (đoạn/thông thường)	3/2
Vị trí thương tổn (mặt/ngoài mặt)	3/2

Thời gian bị bệnh	7.4±5.73 năm
Thời gian ổn định bệnh	3.4±1.52 năm
Diện tích thương tổn	42±35.46 cm ²

Nhận xét: Tỷ lệ bạch biến thể đoạn/thể thông thường cũng như vị trí tổn thương (mặt/ngoài mặt) khá cân bằng (3/2).

Bảng 3: Đặc điểm mô bệnh học bạch biến ổn định

Bệnh nhân	Xốp bào	Xâm nhập lympho thượng bì	Thoái hoá lỏng lớp đáy	Đại thực bào ăn sắc tố	Số tế bào lympho ở trung bì >100/vi trường phóng đại 20
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	-	-	-	+	-

Nhận xét: Chỉ có 1 bệnh nhân có hình ảnh đại thực bào ăn sắc tố.

Bảng 4: Đặc điểm hoá mô miễn dịch bạch biến ổn định

Bệnh nhân	Số tế bào dương tính với HMB-45	Số tế bào dương tính S-100
1	0	23
2	0	21
3	0	18
4	0	14
5	3	12
Trung bình	0.6 ± 1.34	17.6 ± 4.62

Nhận xét: Chỉ có 1 bệnh nhân dương tính với HMB-45 (3 tế bào) trong khi toàn bộ đều dương tính với S-100.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 65 bệnh nhân bạch biến ổn định tham gia vào nghiên cứu, bạch biến thể đoạn chiếm đa số với 83.08%, trong đó chủ yếu ở mặt (92.31%). Điều này là do nhóm nghiên cứu được lấy từ những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để ghép tế bào thượng bì tự thân không nuôi cấy. Bạch biến thể đoạn thường đáp ứng kém với các phương pháp điều trị nội khoa như bôi, chiếu tia cực tím hay excimer. Thêm vào đó, mặt là vùng ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ. Vì vậy, bệnh nhân trong nghiên cứu này chủ yếu là bạch biến thể đoạn ở mặt.

Diện tích tổn thương, thời gian ổn định bệnh phù hợp với tiêu chí lựa chọn bệnh nhân. Đa phần bệnh nhân có thời gian ổn định bệnh dài, với trung vị là 4 năm. Đặc điểm trên được giải thích vì để tài bắt đầu tiến hành từ tháng 12/2020, thời điểm mà phương pháp ghép tế bào thượng bì tự thân không qua nuôi cấy mới

được áp dụng tại Việt Nam. Những bệnh nhân ổn định dài ngày, trước đây không có cơ hội tiếp cận điều trị, nay có phương pháp mới hiệu quả nên họ đến tham gia vào nghiên cứu nhiều. Thời gian gần đây, khi nhóm bệnh nhân ổn định dài ngày đã được điều trị thành công, những bệnh nhân mới với thời gian ổn định bệnh ngắn hơn đến với chúng tôi nhiều hơn.

Chúng tôi đánh giá các đặc điểm lâm sàng bạch biến ổn định dựa vào 2 yếu tố chính: chủ quan và khách quan. Câu hỏi đánh giá chủ quan là: trong vòng 1 năm vết bạch biến có lan thêm không, có xuất hiện thương tổn mới không và bạch biến có xuất hiện tại vùng chấn thương không. Yếu tố khách quan bao gồm: bờ bạch biến có rõ không, thương tổn trắng mờ hay trắng đục, có các dấu hiệu như: 3 màu, rắc hoa giấy, Kobner không.

Tất cả 65 bệnh nhân đều thỏa mãn đặc điểm lâm sàng bạch biến ổn định khi không có các dấu hiệu khách quan ở trên. Đồng thời, thời gian ổn định bệnh kéo dài ít nhất là 1 năm. Trong các dấu hiệu khách quan thì bờ và màu sắc thương tổn đóng vai trò quan trọng. Điều này là do bờ vùng bạch biến có nhiều tế bào TCD8+, các tế bào này hoạt động mạnh dẫn tới bờ trắng mờ, không đều, tạo hình ảnh 3 màu (trong tổn thương trắng đục, bờ viền trắng mờ và da lành màu nâu ở phía ngoài)¹. Đồng thời, các tế bào TCD8+ ở rìa tổn thương cũng làm xuất hiện hình ảnh quầng sáng quanh thương tổn nếu sử dụng phẫu thuật để điều trị bạch biến². Tương tự như vậy, màu vùng bạch biến trắng mờ chứng tỏ rằng đây là giai đoạn đầu của quá trình viêm đang diễn ra ở dưới da. Khi giai đoạn viêm kết thúc, gần như toàn bộ tế bào hắc tố bị tiêu diệt dẫn tới màu trắng đục, trắng sữa. Nhiều trường hợp bệnh dù chưa ổn định 1 năm nhưng khi bờ vết bạch biến rõ, thương tổn trắng đục là dấu hiệu gợi ý cao rằng bệnh đang có xu hướng ổn định lâu dài. Vì vậy, một số tác giả sử dụng mốc thời gian là 6 tháng để đánh giá rằng bệnh bạch biến đang ổn định, đặc biệt khi xuất hiện 2 đặc điểm trên³. Thêm vào đó khi bờ tổn thương rõ, màu trắng sữa thì các triệu chứng như 3 màu, rắc hoa giấy hay Kobner thường không xuất hiện.

Dấu hiệu chủ quan là thời gian ổn định bệnh cũng đóng vai trò quan trọng trong việc xác định bạch biến ổn định hay đang tiến triển. Theo đồng thuận của chung của các hội Da liễu trên thế giới đặt ra mốc là 1 năm. Tuy vậy, như đã chia sẻ ở trên con số này có thể ngắn hơn (6 tháng) hoặc dài hơn ≥ 2 năm. Trong nghiên cứu của Neha Taneja và cộng sự thấy rằng với bạch

biến thể đoạn ổn định ≥ 2 năm thì khả năng tái hoạt thấp hơn 5 lần so với nhóm ổn định < 2 năm, trong khi nhóm bạch biến thể thông thường không có mối liên hệ giữa thời gian ổn định bệnh và nguy cơ tái hoạt⁴. Tương tự, A Rao và cộng sự sử dụng ghép da bong nước để điều trị bạch biến ổn định chia thành 3 nhóm (nhóm 1 ổn định bệnh < 3 tháng, < 1 năm; nhóm 2 ≥ 1 năm, < 2 năm; nhóm 3 là ≥ 2 năm) thấy rằng tỉ lệ thành công ở nhóm 3 là cao nhất: 77.8% so với 37.5% và 0% ở nhóm 2 và nhóm 1)⁵. Tác giả nhấn mạnh rằng nhóm bệnh nhân ổn định bệnh càng lâu số lượng tế bào TCD8+ ở rìa thương tổn càng thấp.

Chúng tôi lựa chọn ngẫu nhiên 5 bệnh nhân bạch biến ổn định trên lâm sàng để làm mô bệnh học. Các thay đổi gồm: xốp bào, xuất hiện tế bào lympho ở thượng bì, thoái hoá lông lớp đáy, xâm nhập bạch cầu lympho > 100 tế bào ở độ phóng đại 20 lần và đại thực bào ăn sắc tố. Mỗi dấu hiệu xuất hiện được quy ước là 1 điểm, không xuất hiện là 0 điểm. Kết quả cho thấy 4 bệnh nhân đạt điểm 0, chỉ 1 bệnh nhân được 1 điểm do có hiện tượng đại thực bào ăn sắc tố. Kết quả này phù hợp với lâm sàng bạch biến ổn định và với nghiên cứu của Yadav và cộng sự⁶. Hình ảnh mô bệnh học được giải thích theo bệnh sinh của bệnh bạch biến. Khi bệnh đang tiến triển phản ứng viêm diễn ra mạnh, xuất hiện nhiều tế bào lympho, đặc biệt là TCD8+. Điều này gây ra sự xâm nhập tế bào lympho ở thượng bì và trung bì (thường > 100 tế bào ở vi trường 20). Ngoài ra bằng chứng viêm ở hình ảnh vi thể của bạch biến không ổn định nữa đó là hiện tượng xốp bào và thoái hoá lông ở lớp đáy, trong đó xốp bào đóng vai trò quan trọng⁷. Thêm vào đó, đại thực bào ăn sắc tố thể hiện sự chết tế bào hắc tố theo chương trình trong giai đoạn bạch biến đang tiến triển. Khi bệnh ổn định, 5 dấu hiệu trên thường không xuất hiện. Vì vậy tác giả Yadav và cộng sự đề xuất thang điểm trên mô bệnh học 0-1 gợi ý bệnh bạch biến ổn định. Mức độ hoạt động của bệnh bạch biến dựa vào hình ảnh vi thể thể hiện bằng chứng khách quan giúp bác sĩ lâm sàng đánh giá một cách chính xác nhất để đưa ra phương pháp trị liệu phù hợp. Ngược lại, đánh giá độ hoạt động bạch biến dựa vào thang điểm VIDA (qua hỏi bệnh) nhiều khi nhận được câu trả lời thiếu chính xác từ phía người bệnh.

Ngoài ra, việc đếm số lượng tế bào hắc tố bằng hoá mô miễn dịch cũng giúp chẩn đoán bệnh ổn định hay đang hoạt động. Chúng tôi sử dụng marker HMB-45 vì khá đặc hiệu cho tế bào

hắc tố nhưng độ nhạy thường không cao. Ngược lại, marker S-100 có độ nhạy cao nhưng lại không đặc hiệu cho tế bào hắc tố. Tế bào dương tính ở trên thượng bì với S-100 thường được quy kết là tế bào Langerhans. Tác giả Kaur khi so sánh 2 nhóm bệnh nhân: 25 bạch biến hoạt động, 25 bạch biến ổn định được làm hoá mô miễn dịch cho thấy: nhóm bạch biến hoạt động tế bào dương tính với HMB-45 là 0.08 ± 0.28 tế bào so với 2.52 ± 1 tế bào ở nhóm bạch biến ổn định. Ngược lại khi nhuộm S-100 thấy rằng tế bào dương tính với S-100 cao hơn ở nhóm bạch biến hoạt động: 7.78 ± 4.11 tế bào so với 1.7 ± 0.38^7 . Chúng tôi khi nhuộm HMB-45, 4 bệnh nhân cho kết quả âm tính, trong đó, chỉ có 1 bệnh nhân xuất hiện 3 tế bào dương tính với HMB-45 trên vật kính 40, với trung bình cho cả 5 trường hợp là 0.6 ± 1.34 tế bào. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Kaur (2.52 ± 1 tế bào). Điều này có thể được giải thích là số lượng tế bào dương tính với HMB-45 phụ thuộc vào thời gian ổn định bệnh. Với bệnh bạch biến đang tiến triển mạnh, trên lâm sàng thấy hình ảnh trắng mờ, khi làm mô bệnh học vùng trong thương tổn, số lượng tế bào này vẫn còn. Tuy nhiên, ở giai đoạn tiến triển về sau, khi toàn bộ tế bào hắc tố đã bị tiêu diệt thì có ít tế bào dương tính với HMB-45. Khi bệnh ổn định dài hơn, quá trình viêm giảm, các tế bào hắc tố được bảo tồn ở nang lông dưới các kích thích có thể tăng sinh trở lại (bằng chứng trên lâm sàng đó là xuất hiện các đảo phục hồi sắc tố quanh nang lông). Khi đó, nếu cắt sinh thiết, làm mô bệnh học ở giai đoạn này, đặc biệt quanh vùng đảo da lành thì số lượng tế bào hắc tố dương tính với HMB-45 tăng lên. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cắt sinh thiết vào vùng trắng đục trong thương tổn nên số lượng tế bào dương tính với HMB-45 thấp. Một giải thích khác nữa, có thể liên quan tới sự khác nhau về chủng tộc. Bệnh nhân bạch biến trong nghiên cứu của chúng tôi type da IV trong khi nghiên cứu của Kaur và cộng sự là trên bệnh nhân bạch biến Ấn Độ với type da tối màu hơn. Tuy vậy, nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với Lê Thị Hoài Thu và cộng sự⁸. Tác giả này khảo sát tế bào dương tính với HMB-45 trước trị liệu là 0 tế bào ở cả 10 bệnh nhân bạch biến. Trong khi sau điều trị 12 tuần con số này tăng lên là 35 ± 15 tế bào dương tính với HMB-45.

Ngược lại, số lượng tế bào dương tính với S-100 ở bệnh nhân bạch biến ổn định của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Kaur và cộng sự

(17.76 ± 4.62 tế bào so với 1.7 ± 0.38). Đa phần các nghiên cứu trên thế giới đều chỉ ra rằng số lượng tế bào Langerhans ở bạch biến ổn định sẽ thấp hơn bạch biến thể hoạt động. Tuy vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi không có nhóm đối chứng là bệnh bạch biến thể hoạt động. Vì vậy cần thêm nghiên cứu sâu hơn để làm sáng tỏ kết quả trên ở người Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Có mối liên quan mật thiết giữa triệu chứng lâm sàng và mô bệnh học bệnh bạch biến ổn định. Sử dụng mô bệnh học để chẩn đoán bạch biến ổn định có tính khách quan cao. Hoá mô miễn dịch sử dụng HMB-45 và S-100 để đánh giá mức độ hoạt động của bạch biến chưa có sự tương đồng giữa nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác trên thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhou M ni, Zhang Z qing, Wu J long, et al. Dermal mesenchymal stem cells (DMSCs) inhibit skin-homing CD8+ T cell activity, a determining factor of vitiligo patients' autologous melanocytes transplantation efficiency. PLoS One. 2013;8(4):e60254.
2. Dev A, Vinay K, Kumaran MS, et al. Electrofulguration-assisted dermabrasion is comparable to manual dermabrasion in patients undergoing autologous non-cultured epidermal cell suspension for treatment of stable vitiligo: A randomized controlled trial. J of Cosmetic Dermatology. 2022;21(4):1574-1581.
3. Thakur V, Kumar S, Kumaran MS et al. Efficacy of Transplantation of Combination of Noncultured Dermal and Epidermal Cell Suspension vs Epidermal Cell Suspension Alone in Vitiligo: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2019;155(2):204-210.
4. Taneja N, Sreenivas V, Sahni K et al. Disease Stability in Segmental and Non-Segmental Vitiligo. Indian Dermatol Online J. 2022;13(1):60-63.
5. Rao A, Gupta S, Dinda AK, et al. Study of clinical, biochemical and immunological factors determining stability of disease in patients with generalized vitiligo undergoing melanocyte transplantation. Br J Dermatol. 2012;166(6):1230-1236.
6. Yadav AK, Singh P, Khunger N. Clinicopathologic Analysis of Stable and Unstable Vitiligo: A Study of 66 Cases. Am J Dermatopathol. 2016;38(8):608-613.
7. Kaur G, Punia R, Kundu R et al. Evaluation of active and stable stages of vitiligo using S-100 and human melanoma black-45 immunostains. Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol. 2020;7(1):2.
8. Hoài Thu Thi Le. Hiệu quả điều trị bạch biến thể khu trú bằng bôi tacrolimus và chiếu UVB dải hẹp. Luận văn bác sĩ nội trú (2018).