

Case Report

A Case Report of X- Linked Lymphoproliferative Disease Type 1 at Children's Hospital No.1

Cao Tran Thu Cuc^{*}, Nguyen Minh Tuan, Phan Nguyen Lien Anh
Children's Hospital No1, 341 Su Van Hanh, W.10, D.10, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 11 August 2020

Revised 22 August 2020; Accepted 28 August 2020

Abstract

Background: X-linked lymphoproliferative disease type 1 (XLP1), due to mutations in *SH2D1A* (Xq25) encoding signaling lymphocyte activation molecule-associated protein (SAP) is a rare disorder which is characterized by severe dysregulation of the immune system. Features include hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), u lymphos, and dysgammaglobulinemias, often but not always related to Epstein-Barr virus (EBV) infection. **Objective and Method:** A case report with the clinical manifestations, laboratory features, and treatment of the 2 year – old patient with XLP1 at Children's Hospital No.1 (CH1). **Result:** The age of onset in a boy was 12 month with symptoms of prolonged fever lasting 2 weeks, hepatosplenomegaly, prolonged leucocytosis ($25 - 35 \times 10^9/L$), mainly lymphocytosis ($15 - 20 \times 10^9/L$), mild anemia and thrombocytopenia, increased but not high ferritin, bone marrow existing phagocytosis phenomenon, high concentration of EBV in blood (150.600 copies/ml), normal antibody concentration. Family history had a 2 year – old brother who died because of HLH associated with EBV infection at CH1. At that time, he was diagnosed HLH – EBV infection and was treated with immunoglobulin infusion (IVIG), dexamethasone for 8 weeks. After 2 month of discontinuation of treatment, he had meningitis for 8 weeks, treated with antibiotics of Meropenem, Vancomycin. The important point was abnormal laboratory of severe decreased antibody concentrations, IgG: 100 – 200 mg/dL, IgA: 5 – 15 mg/dL, IgM: 7 – 20 mg/dL, flow cytometry in normal range. Over the next 12 months, the child was received IVIG every month. His whole exome sequencing showed mutation *SH2D1A* on X – chromosome (nonsynonymous – exon1:c.A1G:p.M1V). **Conclusion:** EBV- related HLH occurs in male children, accompanied by the development of immunodeficiency with hypogammaglobulin after should be noticed XLP disorder.

Keywords: X-linked lymphoproliferative disease, hemophagocytic lymphohistiocytosis, lymphocytosis, EBV infection.

*

^{*} Corresponding author.
E-mail address: tranngoc142@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.268>

MÔ TẢ TRƯỜNG HỢP TĂNG SINH TẾ BÀO LYMPHO LIÊN QUAN NHIỄM SẮC THỂ X TYPE 1 TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG I

Cao Trần Thu Cúc*, Nguyễn Minh Tuấn, Phan Nguyễn Liên Anh

Bệnh viện Nhi đồng I, 341 Sư Vạn Hạnh, Phường 10, Quận 10, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Nhận ngày 11 tháng 7 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 12 tháng 8 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 28 tháng 8 năm 2020

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Bệnh tăng sinh tế bào lympho liên quan nhiễm sắc thể X type 1 (XLP1) là bệnh di truyền hiếm gặp do đột biến gen SH2D1A/SAP. Biểu hiện có thể là hội chứng thực bào máu (HCTBM), u lympho, thiếu hụt gammaglobulin, thường khởi phát sau nhiễm EBV. **Mục tiêu và phương pháp:** Mô tả triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh nhân nam 2 tuổi mang đột biến gen SH2D1A gây bệnh XLP1. **Kết quả:** Trẻ nam 12 tháng tuổi khởi phát triệu chứng sốt kéo dài 2 tuần, gan lách hạch to, tăng bạch cầu ($25 - 35 \times 10^9/L$), chủ yếu lympho ($15 - 20 \times 10^9/L$), thiếu máu và giảm tiểu cầu nhẹ, ferritin tăng nhẹ, tùy đồ có hiện tượng thực bào máu, EBV tải lượng cao (150.600 copies/ml), nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA, IgE bình thường theo tuổi. Tiền căn có anh trai 2 tuổi mất vì HCTBM – Nhiễm EBV. Bệnh nhân được chẩn đoán HCTBM – Nhiễm EBV theo HLH – 2004, điều trị với IVIG và Dexamethasone trong 8 tuần rồi ngưng. Sau 2 tháng, bệnh nhân có viêm màng não kéo dài 8 tuần kèm giảm nặng các nồng độ kháng thể: IgG: 100 – 200 mg/dL, IgA: 5 – 15 mg/dL, IgM: 7 – 20 mg/dL, phân tích quần thể tế bào lympho bình thường theo tuổi. Trong 12 tháng sau đó, bệnh nhân được truyền IVIG mỗi tháng. Kết quả phân tích 23000 gen xác định mang đột biến SH2D1A trên nhiễm sắc thể X (nonsynonymous – exon1:c.A1G:p.M1V). Đây là một bệnh di truyền hiếm gặp, phù hợp biểu hiện lâm sàng. **Kết luận:** HCTBM liên quan đến EBV trên trẻ nam có diễn tiến thiếu hụt gamaglobulin nên chú ý tìm gen XLP.

Từ khóa: Tăng sinh tế bào lympho, liên quan nhiễm sắc thể X, nhiễm EBV, hội chứng thực bào máu.

1. Đặt vấn đề

Bệnh tăng sinh tế bào lympho liên quan nhiễm sắc thể X (hay còn gọi là Bệnh Duncan) là một di truyền hiếm gặp được mô

tả bởi ông Purillo và cộng sự [1]. Ông mô tả 6 trên 18 bệnh nhân nam tử vong vì bệnh tăng sinh tế bào lympho, bao gồm biểu hiện nhiễm trùng tăng bạch cầu đơn nhân. Bệnh tăng sinh tế bào lympho liên quan nhiễm sắc thể X type 1 (XLP1) là một bệnh di truyền hiếm gặp với biểu hiện lâm sàng có thể là hội chứng thực bào máu, u lympho,

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tranngoc142@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.268>

thiếu hụt gamma globulin, thường khởi phát sau nhiễm EBV [2]. Bệnh gây ra bởi đột biến gen SH2D1A/SAP mã hóa cho phân tử kích hoạt tế bào Lympho (SLAM: signaling lymphocytic activation molecule) liên quan protein SAP. SAP được biểu hiện trên tế bào Lympho T, tế bào natural killer (NK) và tế bào natural killer bất biến (iNKT: invariant NK). Khi SAP liên kết với phân tử SLAM gây độc sẽ làm tăng sinh tế bào Lympho B và T, hoạt hóa tế bào lympho T CD8+ bởi sự trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho B, tăng tiết cytokine bởi tế bào Lympho T, và sản xuất kháng thể của tế bào lympho B. SAP rất quan trọng đối với sự phát triển của iNKT. Với bệnh nhân XLP1, tế bào T thiếu hụt SAP sẽ thất bại trong việc hoạt hóa trình diện kháng nguyên kháng thể với tế bào B, nhưng tế bào B vẫn được hoạt hóa bởi các tế bào trình diện kháng nguyên khác. Vì EBV chọn lọc trên tế bào B, tế bào T ở bệnh nhân XLP bị “mù” trước tình trạng nhiễm trùng. Vì vậy dẫn đến sự tăng sinh tế bào lympho không kiểm soát dẫn đến tăng đơn nhân nhiễm khuẩn và hội chứng thực bào máu [2]. Bệnh nhân XLP1 có thể không có triệu chứng cho đến đi nhiễm EBV. Ngoài ra bệnh nhân có thể biểu hiện u lympho hoặc suy giảm miễn dịch thiếu hụt gammaglobuline máu. Suy tủy và viêm mạch máu cũng được báo cáo [2]. Điều trị duy nhất trên bệnh nhân XLP1 là ghép tủy. Đây là 1 bệnh hiếm gặp, phức tạp và xét nghiệm còn hạn chế, nhân trường hợp ở bé trai mang đột biến XLP1 tại Bệnh viện Nhi đồng 1 – Tp HCM, chúng tôi xin mô tả diễn tiến lâm sàng, cận lâm sàng và theo dõi điều trị của bé.

2. Đối tượng và phương pháp

Mô tả trường hợp lâm sàng tiến cứu

3. Kết quả

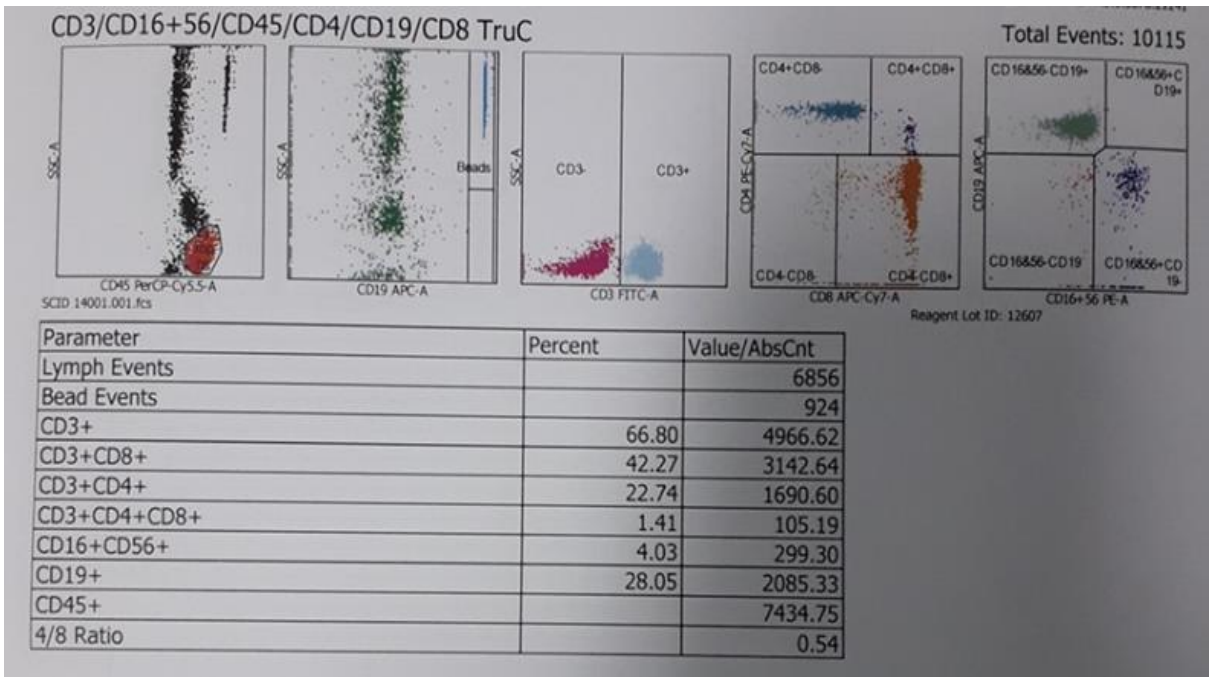
Trẻ nam khởi phát bệnh từ 12 tháng tuổi với triệu chứng:

- Sốt kéo dài 2 tuần, gan lách hạch to (gan 5cm dưới hạ sườn P, lách to độ III, hạch cổ nhỏ 2 bên), không kèm triệu chứng khác.
- Tăng bạch cầu kéo dài ($25 - 35 \times 10^9/L$), chủ yếu tăng lympho ($15 - 20 \times 10^9/L$), thiếu máu nhẹ ($9,5 - 10 \text{ g/dL}$), giảm tiểu cầu nhẹ ($140 - 150 \times 10^9/L$),
- Ferritin tăng $1000 - 2000 \mu\text{g/L}$,
- Tủy đồ có hiện tượng thực bào máu,
- Định lượng EBV có nồng độ cao trong máu ($150.600 \text{ copies/ml}$)
- Nồng độ kháng thể bình thường theo tuổi (IgG: 1971 mg/dL , IgM: 517 mg/dL , IgA: 118 mg/dL , IgE: 50 mg/dL).

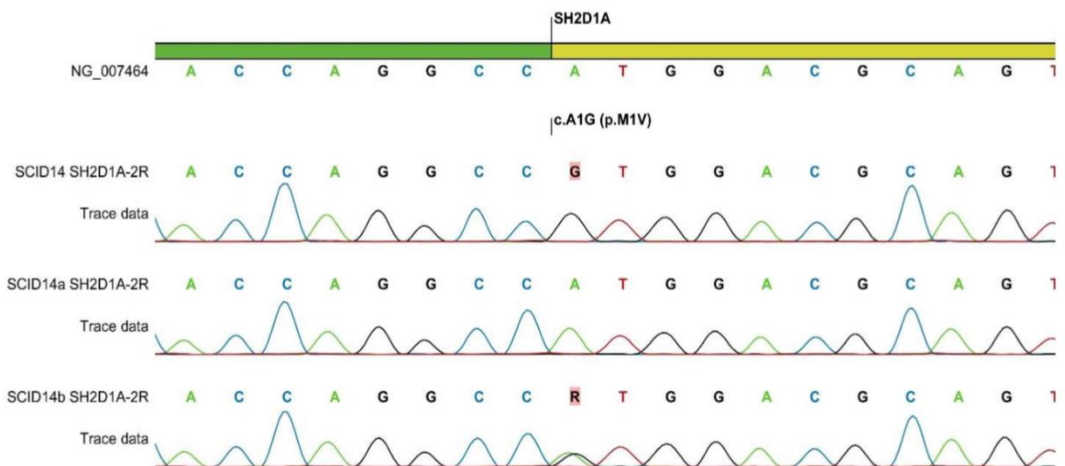
Sinh thiết hạch: hạch viêm mạn tính
Tiền căn có anh trai 2 tuổi mất vì Hội chứng thực bào máu – Nhiễm EBV tại khoa Hội sức tích cực Bệnh viện Nhi đồng 1. Tiền căn bản thân không ghi nhận nhiễm trùng tái đi tái lại trước đó, chưa nhập viện lần nào. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán Hội chứng thực bào máu – Nhiễm EBV theo HLH – 2004, được điều trị với IVIG và Dexamethasone trong 8 tuần, sau đó ngưng điều trị. Sau 1 tháng ngưng điều trị, bệnh nhân có biểu hiện viêm màng não kéo dài 8 tuần, điều trị với kháng sinh Meropenem, Vancomycin, kèm tình trạng giảm nặng các nồng độ kháng thể: IgG: $100 - 200 \text{ mg/dL}$, IgA: $5 - 15 \text{ mg/dL}$, IgM: $7 - 20 \text{ mg/dL}$. Xét nghiệm phân tích quần thể tế bào lympho bình thường theo tuổi: CD3: 4966, CD3+CD8+: 3142, CD3+CD8+: 1690, CD3+CD4+CD8+: 105, CD19: 2085, CD16+CD56+: 299, CD45: 7434 (tế bào/ μl).

Trong 12 tháng sau đó, bệnh nhân biểu hiện suy giảm miễn dịch với nồng độ kháng thể thấp tương tự và được truyền IVIG mỗi 4 tuần với liều 0.5mg/kg. Diễn tiến nồng độ EBV trong máu cải thiện, định lượng nồng độ EBV trong máu âm tính.

Bệnh nhân được tiến hành giải mã trình tự gen theo phương pháp Whole Exome Sequencing và được xác định mang đột biến SH2D1A trên nhiễm sắc thể X (nonsynonymous – exon1:c.A1G:p.M1V). Đây là đột biến đã được công bố là gen gây bệnh.



Hình 1: Kết quả phân tích quần thể tế bào lympho: bình thường theo tuổi



Hình 2: Đột biến dị hợp gen SH2D1A trên NST X: c.A1G:p.M1V

4. Bản luận

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khởi phát bệnh từ 12 tháng tuổi, sau nhiễm EBV. Bệnh nhân XLP1 thường khởi phát bệnh khoảng 2-4 tuổi sau nhiễm EBV [3]. Trong 1 nghiên cứu trên 91 bệnh nhân được chẩn đoán XLP, tuổi khởi phát bệnh là 4 tuổi ở bệnh nhân nhiễm EBV và 3 tuổi ở bệnh nhân không nhiễm EBV [4]. Một nghiên cứu khác trên 309 trẻ XLP từ 89 gia đình khác nhau cho thấy 12% bệnh nhân có suy giảm miễn dịch giảm gamaglobulin, tăng sinh lympho hoặc suy tủy không nhiễm EBV trước đó [5].

Về biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng: theo nhiều nghiên cứu, tỉ lệ bệnh nhân biểu hiện tăng đơn nhân nhiễm khuẩn chiếm 50 – 60%, suy giảm miễn dịch giảm IgG 22- 31%, tăng sinh lympho bao gồm u lympho tế bào B chiếm khoảng 30% [3]. Tại Việt Nam, đây là một bệnh hiếm gặp, chưa có thống kê nào về tỉ lệ biểu hiện lâm sàng của các thể bệnh trên bệnh nhân XLP1. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân biểu hiện đầu tiên với tình trạng tăng bạch cầu kéo dài ($25 - 35 \times 10^9/L$), chủ yếu tăng lympho ($15 - 20 \times 10^9/L$) và tải lượng EBV cao trong máu (150.600 copies/ml). Theo tiêu chuẩn của hội mô bào thể giới (HLH -2004), bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu, điều trị 8 tuần với Dexamethasone rồi ngưng điều trị. 2 tháng ngưng điều trị, bệnh nhân biểu hiện viêm màng não với các xét nghiệm giảm sâu các kháng thể (IgG: $100 - 200$ mg/dL, IgA: $5 - 15$ mg/dL, IgM: $7 - 20$ mg/dL). Bệnh nhân biểu hiện HCTBM sau nhiễm EBV và giảm gamaglobulin kèm nhiễm trùng tái đi tái lại như viêm màng não, viêm phổi, những vấn đề liên quan có thể nghĩ đến như suy giảm miễn dịch biến thiên phổ biến có giảm

gamaglobulin, nhiễm EBV mạn, HCTBM liên quan đến tăng sinh lympho. HCTBM có thể nguyên phát hoặc thứ phát sau nhiễm trùng, bệnh tự viêm, tự miễn, bệnh ác tính. HCTBM nguyên phát bao gồm thể gia đình liên quan đến không giảm sắc tố da (FLH1, FLH2, FLH3, FLH4 và FLH5) hoặc giảm sắc tố da (Hội chứng Criscelli type 2 (GS2) và Chédiak-Higashi (CH2) , hoặc hội chứng tăng sinh lympho (XLP1, XLP2, Khiếm khuyết ITK, Khiếm khuyết CD27, HC XMEN). Bệnh nhân của chúng tôi có tiền căn gia đình 1 người anh trai mất vì HCTBM-EBV nên chúng tôi nghĩ nhiều đến những đột biến gen liên quan HCTBM và tăng sinh lympho. Tại Việt Nam, xét nghiệm giải trình tự gen cho các gen thực bào còn hạn chế nên chúng tôi quyết định thực hiện giải trình tự 23000 gen (whole exome sequencing). Kết quả là bệnh nhân mang gen SH2D1A, phù hợp với diễn tiến lâm sàng và cận lâm sàng.

Về điều trị: bệnh nhân suy giảm miễn dịch giảm gamaglobulin sẽ được tiên lượng tốt hơn khi điều trị thay thế bởi immunoglobulin. Trong 1 nghiên cứu thuần tập trên 91 bệnh nhân XLP, bệnh nhân suy giảm miễn dịch thiếu hụt gamaglobulin chiếm 22% được điều trị IVIG, tỉ lệ tử vong khoảng 5% (trong khi 50% ở các thể bệnh khác)[6]. Số lượng tế bào B và T bình thường nhưng chức năng của B,T và NK bị rối loạn. Bệnh nhân trong nghiên cứu có số lượng lympho B, T, NK bình thường theo tuổi. Tuy nhiên, do điều kiện xét nghiệm còn hạn chế tại Việt Nam, chúng chưa xét nghiệm chức năng tế bào lympho. Một số bệnh nhân XLP có biểu hiện suy giảm miễn dịch thường chẩn đoán lầm với bệnh suy giảm miễn dịch biến thiên phổ biến (CVID: common variable immunodeficiency). Điều trị thay thế immunoglobulin sẽ ngăn ngừa nhiễm trùng và sự tái hoạt của EBV trên

bệnh nhân mang gen XLP có có nhiễm EBV. Bệnh nhân trong nghiên cứu đang được điều trị thay thế immune globulin định kỳ mỗi 4 -5 tuần với liều 0.5mg/kg và trong 14 tháng theo dõi được điều trị IVIG định kỳ, bệnh nhân nhiễm trùng viêm phổi 2 lần, chỉ điều trị kháng sinh Ceftrione và lâm sàng ổn định, phát triển tâm thần vận động phù hợp lứa tuổi cho đến hiện tại. Hiện nay, rituximab đang được chỉ định điều trị tình trạng nhiễm EBV mạn tính nặng. Với bệnh nhân trong nghiên cứu, định lượng nồng độ EBV không còn phát hiện trong máu, do đó bệnh nhân chưa có chỉ định dùng Ritumimab. Ngoài ra theo các báo cáo, tỉ lệ bệnh nhân XLP1 diễn tiến thành u lympho khoảng 20-30%, thường là u lympho tế bào B, có thể xảy ra ở bất cứ giai đoạn nào ở bệnh nhân XLP [2, 8]. Do đó phải theo biểu hiện gan lách hạch của bệnh nhân để phát hiện bệnh kịp thời. Bệnh nhân trong nghiên cứu đã từng sinh thiết hạch với kết quả viêm hạch mạn tính, chưa xác định được u lympho.

Bệnh nhân XLP1 chỉ được điều trị triệt để duy nhất bằng cách ghép tế bào gốc tạo máu và liệu pháp gen thì còn đang trong nghiên cứu. Trong 1 nghiên cứu lớn ở các trung tâm đa quốc gia trên 43 bệnh nhân được ghép tế bào gốc cho kết quả : tuổi trung bình ghép tủy là 6 tuổi (8 tháng – 19 tuổi), trong đó biểu hiện thiếu hụt gamaglobulin khoảng 47%, hội chứng thực bào máu 37%, u lympho 28%. Tỉ lệ sống còn sau 5 năm là 81%, nếu có kèm hội chứng thực bào máu thì tỉ lệ ngày khoảng 50% [9]. Hiện nay tại Việt Nam chưa thực hiện được ghép tế bào gốc trên nhóm bệnh nhân này.

5. Kết luận

Hội chứng thực bào máu liên quan đến EBV xảy ra trên trẻ nam, nên theo dõi nồng

độ kháng thể phát hiện sớm tình trạng suy giảm miễn dịch sau nhiễm EBV.

Bệnh nhân hội chứng thực bào máu liên quan đến EBV xảy ra trên trẻ nam kèm diễn tiến suy giảm miễn dịch sau đó nên chú ý tìm gen XLP. Chẩn đoán phân biệt với các suy giảm miễn dịch thiếu hụt gamma globulin thể khác bằng xét nghiệm phân tích quần thể tế bào lympho và các phương pháp di truyền học.

Tài liệu tham khảo

- [1]. Purtilo DT, Cassel, Yang JP. Letter: Fatal infectious mononucleosis in familial lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 1974;291(14):736.
- [2]. Hubert BG, Reza S, Kimberly CGet al. X-linked lymphoproliferative disease: clinical, diagnostic and molecular perspective. *Br J Haematol* 2002;119(3):585-595. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03851.x>
- [3]. Hien PD, Hoan VM, Nam TX et al. Laparoscopic surgery for congenital duodenal obstruction in children: an initial experience. *Journal of Pediatric Research and Practice* 2018;5:
- [4]. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet* 1998;20(2):129-135. <https://doi.org/10.1038/2424>.
- [5]. Janos S, Thomas AS, Dali H et al. A spectrum of mutations in SH2D1A that causes X-linked lymphoproliferative disease and other Epstein-Barr virus-associated illnesses. *Leuk U lympho* 2002;43(6):1189-1201.

<https://doi.org/10.1080/10428190290026240>.

[6]. Claire B, Kimberly CG, Paul V et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011;117(1):53-62.

<https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-284935>.

[7]. Asghar A, Hirokazu K, Mostafa M et al. Identification of an SH2D1A mutation in a hypogammaglobulinemic male patient with a diagnosis of common variable immunodeficiency. *Int J Hematol* 2003;78(1):45-47.

[8]. Sumegi J, Huang D, Davis JD et al. Correlation of mutations of the SH2D1A gene and Epstein-Barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2000;96(9):3118-3125.

[9]. Rebecca AM, Jack JB, Shanmuganathan C et al. Reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with SLAM-associated protein deficiency/X-linked lymphoproliferative disease type 1. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(10):1641-1645. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.003>