

VIÊM TUYẾN NƯỚC BỌT LIÊN QUAN ĐẾN IGG4 Ở TRẺ EM: BÁO CÁO CA BỆNH

Mai Thành Công^{1,✉}, Nguyễn Thị Khuyên², Nguyễn Cảnh Hiệp^{3,4},
Nguyễn Thị Diệu Thúy¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện K,

³Bệnh viện Bạch Mai,

⁴Trường Đại học Kanazawa, Nhật Bản

Bệnh liên quan đến IgG4 là một bệnh viêm-xơ mạn tính qua trung gian miễn dịch, thường xảy ra ở người lớn, hiếm gặp ở trẻ em. Bệnh đặc trưng bởi các tổn thương phi đại hoặc tạo khối giả u, với tổn thương mô bệnh học xâm nhập nhiều lympho-tương bào và tăng nồng độ IgG4 huyết thanh. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhi biểu hiện sưng tuyến nước bọt và nhiều hạch cổ, được chẩn đoán ban đầu là theo dõi u lympho. Kết quả siêu âm và chụp cộng hưởng từ cho thấy tuyến nước bọt mang tai trái và dưới hàm hai bên tăng kích thước. Xét nghiệm máu giảm nồng độ bổ thể, tăng nồng độ IgG4 (1616,9 mg/dL) và IgE (685,5 U/mL), kháng thể kháng SSA và SSB âm tính. Sinh thiết tuyến nước bọt mô bệnh học cho thấy xơ hóa xoáy lốc, viêm phá hủy tĩnh mạch, xâm nhập viêm lan tỏa nhiều lympho bào, tương bào dương tính với IgG4. Bệnh liên quan đến IgG4 tuy hiếm gặp ở trẻ em nhưng cần chú ý chẩn đoán và điều trị sớm tránh tổn thương cơ quan không hồi phục do xơ hóa.

Từ khóa: Bệnh liên quan đến IgG4, viêm tuyến nước bọt liên quan đến IgG4, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh liên quan đến IgG4 (Immunoglobulin G4 related disease - IgG4 RD) là một bệnh viêm-xơ hệ thống, ảnh hưởng đến nhiều cơ quan trong cơ thể. Bệnh đặc trưng bởi các tổn thương phi đại hoặc tạo khối giả u; tổn thương mô bệnh học điển hình là viêm với sự xuất hiện của nhiều tế bào lympho-tương bào, giàu tương bào dương tính với IgG4; xơ hóa dạng xoáy lốc và tăng nồng độ IgG4 huyết thanh.^{1,2} Tiêu chuẩn chẩn đoán IgG4 RD mới được đồng thuận trong vòng một thập kỷ gần đây do đó chưa có nhiều nghiên cứu về bệnh này. Trong các báo cáo, bệnh chủ yếu gặp ở nam giới > 50 tuổi, hiếm gặp ở trẻ em.^{1,3,4}

Viêm tụy tự miễn type I là bệnh cảnh lâm

sàng đầu tiên được mô tả của IgG4 RD nhưng ngày nay các nghiên cứu đã chỉ ra bệnh có thể biểu hiện ở hầu hết mọi cơ quan trong cơ thể như: đường mật, tuyến nước bọt, tuyến lệ, tuyến giáp, tuyến vú, tuyến tiền liệt, thận, phổi, hạch lympho, màng não, động mạch chủ, màng ngoài tim và da.³ Hai nhóm triệu chứng lâm sàng đặc trưng của bệnh là: (1) phi đại hoặc tạo khối giả u ở một hoặc nhiều cơ quan nên ban đầu bệnh thường bị chẩn đoán nhầm với các bệnh lí khối u và (2) các triệu chứng của tình trạng dị ứng. Việc chẩn đoán xác định bệnh dựa vào đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm IgG4 huyết thanh và kết quả mô bệnh học, theo tiêu chuẩn được thống nhất tại hội nghị đồng thuận đầu tiên về bệnh năm 2011.⁵

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của IgG4 RD vẫn chưa được biết rõ nhưng nếu không điều trị, bệnh có thể dẫn đến tổn thương cơ quan không hồi phục do tình trạng xơ hóa tiến

Tác giả liên hệ: Mai Thành Công,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: Maithanhcong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 18/02/2020

Ngày được chấp nhận: 07/07/2020

triển. Các báo cáo đều cho thấy bệnh mang đặc điểm của cả bệnh lý tự miễn và dị ứng, đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid nhưng có khả năng tái phát, một số trường hợp đòi hỏi sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch.^{6,7}

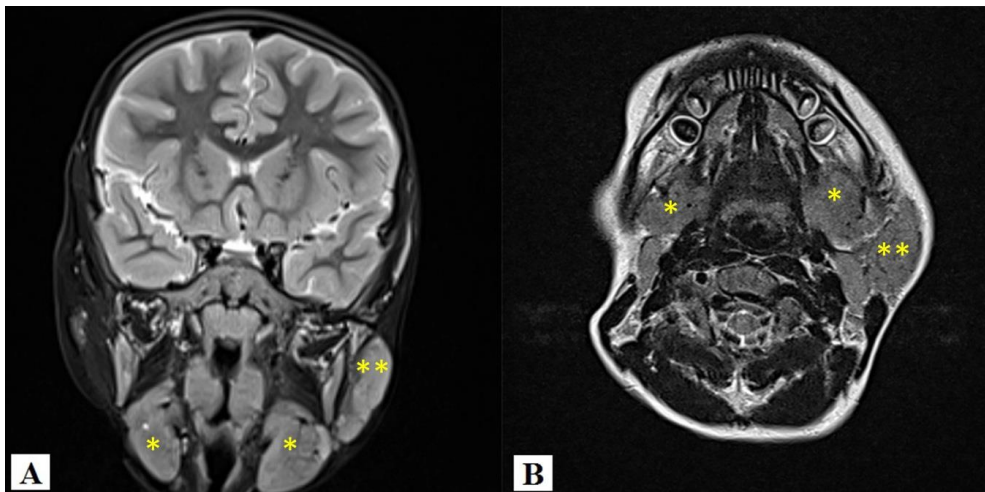
Chẩn đoán đúng và điều trị sớm IgG4 RD giúp hạn chế những can thiệp không cần thiết và những ảnh hưởng đến tâm lý bệnh nhân do việc nhầm lẫn với bệnh lý khối u, tăng khả năng hồi phục của các cơ quan bị tổn thương. Bệnh tuy khá hiếm gặp ở trẻ em, nhưng vẫn cần lưu ý trước một bệnh nhân nghi ngờ bệnh lý khối u để chẩn đoán và điều trị kịp thời tránh tổn thương cơ quan không hồi phục do xơ hóa. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhi mắc IgG4 RD với biểu hiện sưng tuyến nước bọt và hạch cổ, được chẩn đoán sơ bộ ban đầu là u lympho.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam 7 tuổi, dân tộc Nùng, biểu hiện sưng góc hàm trái và dưới hàm hai bên trong một năm nay. Trẻ không khô miệng,

không sụt cân, không sốt. Khám ngoại trú tại phòng khám ung bướu sờ thấy khối mật độ chắc ở góc hàm bên trái và dưới hàm hai bên, không đau; nhiều hạch cổ di động, kích thước hạch lớn nhất khoảng 2 cm; gan lách không to và được chẩn đoán sơ bộ theo dõi u lympho. Tiền sử trẻ trước đó khỏe mạnh; bố mẹ và chị gái trẻ bình thường.

Trẻ được chỉ định siêu âm vùng khối u cho thấy tuyến nước bọt mang tai bên trái và dưới hàm hai bên tăng kích thước, bên trong có nhiều cấu trúc hạch giảm âm; vùng cổ 2 bên có nhiều hạch, kích thước hạch lớn nhất 17 x 7 mm. MRI vùng cổ thấy hình ảnh tuyến nước bọt mang tai bên trái to, tín hiệu tương đối đồng nhất nhưng ngấm thuốc không đều, có các ổ không ngấm thuốc kích thước 10 – 12 mm; tuyến nước bọt dưới hàm hai bên to, tín hiệu tương đối đồng nhất và ngấm thuốc đều; hạch nhỏ quanh các tuyến và dọc cổ hai bên, kích thước từ 8 – 10 mm (hình 1).



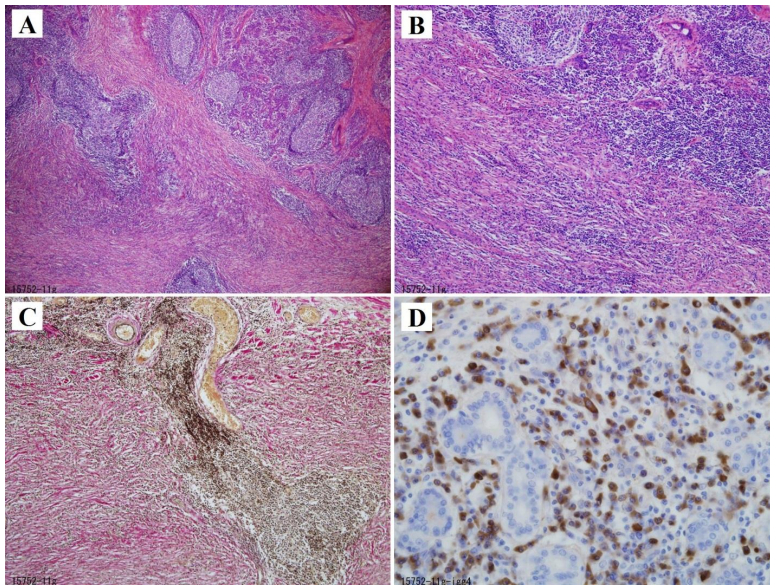
Hình 1. Cộng hưởng từ (MRI) vùng cổ: Tuyến tuyến nước bọt dưới hàm hai bên (*) và tuyến mang tai bên trái (**) tăng kích thước, tín hiệu tương đối đồng nhất trên lát cắt thẳng đứng (A) và ngang (B).

Công thức máu ngoại vi cho thấy nồng độ hemoglobin bình thường (111 g/L), số lượng tiểu cầu bình thường (409 G/L) và tăng nhẹ bạch cầu ái toan (0,69 G/L). Các chỉ số đông máu cơ bản bình thường (INR 1,15, aPTTs 33,6s, Fibrinogen 2,5 g/L). Xét nghiệm sinh hóa máu: CRP trong giới hạn

bình thường (0,35 mg/L), men gan tăng nhẹ (GOT 86,0 U/L, GPT 55,3 U/L), LDH bình thường (358,6 U/L), protein bình thường (82,0 g/L) và nồng độ bổ thể giảm nhẹ (C3: 0,74 g/L, C4: 0,10 g/L). Kháng thể kháng nhân âm tính, kháng thể kháng SSA và SSB âm tính.

Định lượng các globulin miễn dịch trong máu: nồng độ IgG, IgG4 và IgE tăng (IgG: 2727 mg/dL, IgG4: 1616,98 mg/dL, IgE: 685,5 U/mL), nồng độ IgM và IgA bình thường (IgM 56 mg/dL, IgA 321 mg/dL).

Kết quả sinh thiết tuyến nước bọt dưới hàm bên trái cho thấy: phần lớn nhu mô tuyến bị phá hủy, xâm nhập lan tỏa nhiều lympho bào, tương bào, nhiều vùng tạo thành các nang lympho với tâm mầm rõ. Vùng dưới vỏ và gian tiểu thùy, quanh các ống tuyến tăng sinh xơ mạnh, sắp xếp thành bó, dải dạng lóc xoáy; nhiều tĩnh mạch kích thước trung bình và lớn bị xâm nhập viêm, xơ hóa, bị phá hủy một phần hoặc toàn bộ. Cấu trúc tiểu thùy và một số ống, nang tuyến còn được bảo tồn. Nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn IgG4 cho thấy nhiều tương bào dương tính, tỉ lệ tương bào IgG4+/IgG+ > 40% và số lượng tương bào IgG4+ > 200/một vi trường ở độ phóng đại lớn (x400) (hình 2).



Hình 2. Mô bệnh học tuyến nước bọt dưới hàm bên trái. (A, B - Nhuộm Hematoxylin và Eosin) Phần lớn nhu mô tuyến bị phá hủy, xâm nhập lan tỏa nhiều lympho, tương bào, nhiều vùng tạo thành các nang lympho với tâm mầm rõ. Bên cạnh đó, vùng dưới vỏ và gian tiểu thùy, quanh các ống tuyến tăng sinh xơ mạnh, sắp xếp thành bó, dải dạng lóc xoáy. Nhiều tĩnh mạch kích thước trung bình và lớn bị xâm nhập viêm, xơ hóa, phá hủy một phần hoặc toàn bộ (C - Nhuộm Elastin). Nhuộm hóa mô miễn dịch (D) với dấu ấn IgG4 thấy số lượng tương bào IgG4+ > 200/vi trường ở độ phóng đại lớn (x400).

Với kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch, bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm tuyến nước bọt liên quan đến IgG4 và được điều trị bằng prednisolone đường uống đơn độc, liều khởi đầu 1 mg/kg/ngày. Sau 4 tuần điều trị kích thước tuyến nước bọt mang tai bên trái và dưới hàm bên phải giảm rõ rệt, nồng độ IgG giảm (1862 mg/dL), liều prednisolone được giảm xuống 0,75 mg/kg/ngày trong 4 tuần tiếp theo. Sau 8 tuần điều trị kích thước tuyến nước bọt mang tai trái và dưới hàm bên phải còn tăng nhẹ, nồng độ IgG giảm (1671 mg/dL), liều prednisolone tiếp tục giảm xuống 0,5 mg/kg/ngày. Sau 12 tuần điều trị kích thước các tuyến nước bọt trở về bình thường (đánh giá trên lâm sàng và siêu âm) (hình 3), nồng độ IgG4 giảm xuống 1133,95 mg/dL.



Hình 3. Biểu hiện lâm sàng. Sưng tuyến dưới hàm bên phải, và tuyến nước bọt mang tai bên trái (sẹo mổ sinh thiết tuyến dưới hàm bên trái) (A, B) Trước khi điều trị, (C) Sau điều trị 4 tuần, (D) Sau điều trị 8 tuần, (E) Sau điều trị 12 tuần.

III. BÀN LUẬN

IgG4 RD là bệnh hiếm gặp, nhất là ở trẻ em. Các tuyến nước bọt chính (tuyến mang tai, tuyến dưới hàm, tuyến dưới lưỡi) là một trong những cơ quan bị ảnh hưởng nhiều nhất trong IgG4 RD, gặp ở 27 – 53% số bệnh nhân. Một số bệnh cảnh lâm sàng đặc hiệu được mô tả riêng biệt từ rất lâu trước đây hiện nay đều được coi là biểu hiện của viêm tuyến nước bọt liên quan đến IgG4, như bệnh Mikulicz (sưng ít nhất hai tuyến nước bọt chính và tuyến lệ hai bên), u Küttner (viêm tuyến nước bọt xơ hóa mạn tính, sưng các tuyến nước bọt dưới hàm).³

Đặc trưng của viêm tuyến nước bọt liên quan đến IgG4 là tổn thương hai bên, không đau và thường kéo dài trên 3 tháng.⁴ Tuyến nước bọt dưới hàm hay bị ảnh hưởng nhất nhưng cũng có thể gặp tổn thương tuyến mang tai, tuyến dưới lưỡi và tuyến nước bọt phụ. Khi bị bệnh, chức năng tiết của các tuyến nước bọt vẫn bình thường hoặc giảm nhẹ; biểu hiện khô miệng chỉ gặp 30% trường hợp, ít hơn trong hội chứng Sjögren, liên quan đến tổn thương tuyến dưới hàm nặng. Sưng hạch cổ gặp trong 70% số ca viêm tuyến nước bọt liên quan đến IgG4.⁸

Bệnh nhân của chúng tôi có những đặc điểm của viêm tuyến nước bọt liên quan đến IgG4 như: sưng tuyến nước bọt dưới hàm hai bên và tuyến nước bọt mang tai bên trái, không đau, diễn biến kéo dài trong 1 năm, không có biểu hiện khô miệng, nhiều hạch cổ và cạnh tuyến nước bọt hai bên.

Năm 2011, tại hội nghị đồng thuận tại Nhật Bản về IgG4 RD, tiêu chuẩn chẩn đoán chung cho bệnh được đưa ra, bao gồm: (1) phì đại lan tỏa/khu trú hoặc tổn thương tạo khối ở một hay nhiều cơ quan; (2) tăng nồng độ IgG4 huyết thanh (≥ 135 mg/dL); (3) mô bệnh học với tổn thương viêm tăng tế bào lympho, tương bào, xơ hóa, tỉ lệ tương bào IgG4+/IgG+ $> 40\%$, > 10 tương bào IgG4+/một vi trường với độ phóng đại lớn (high power field - HPF). Chẩn đoán xác định khi có cả ba tiêu chuẩn trên; chẩn đoán có thể (probable) khi có hai tiêu chuẩn (1) và (3); chẩn đoán có lẽ (possible) khi có hai tiêu chuẩn (1) và (2). Ngoài tiêu chuẩn chẩn đoán chung, các tiêu chuẩn chẩn đoán IgG4 RD đặc hiệu cho một số cơ quan cũng được đề xuất, trong đó, đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid là một tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh.⁵

Bên cạnh đó, IgG4 RD có thể được chẩn đoán dựa trên các đặc điểm mô bệnh học đặc trưng và tăng số lượng tương bào IgG4+ ở mô bị tổn thương, đặc biệt với các trường hợp không tăng nồng độ IgG4 huyết thanh. Các tiêu chuẩn mô bệnh học chính bao gồm: (1) xâm nhập lympho tương bào dày đặc, (2) xơ hoá dạng xoáy ốc, (3) viêm phá hủy tĩnh mạch. Tiêu chuẩn về tăng số lượng tương bào IgG4+ thay đổi tùy cơ quan, trong đó ở tuyến nước bọt số lượng tương bào IgG4+ > 100 /HPF và tỷ lệ tương bào IgG4+/IgG+ $> 40\%$ là đặc trưng của IgG4 RD.⁹

Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán xác định viêm tuyến nước bọt liên quan đến IgG4 vì đáp ứng cả 3 tiêu chuẩn: (1) phì đại

tuyến nước bọt dưới hàm hai bên và tuyến mang tai bên trái; (2) nồng độ IgG4 huyết thanh tăng cao (1616,98 mg/dL); (3) mô bệnh học tuyến nước bọt xâm nhập nhiều lympho, tương bào, xơ hóa xoáy ốc, viêm phá hủy tĩnh mạch, nhuộm hóa mô miễn dịch IgG4+/IgG+ $> 40\%$, IgG4+ > 200 /vi trường độ phóng đại lớn.

Tuy nhiên, do biểu hiện phì đại hoặc tạo khối giả u ở các cơ quan, cần chú ý chẩn đoán phân biệt IgG4 RD với các khối u ác tính (ung thư, u lympho) và các bệnh lý tương tự (hội chứng Sjögren, bệnh Castleman, bệnh u hạt Wegener, sarcoidosis). Bệnh nhân của chúng tôi cũng được chẩn đoán sơ bộ ban đầu là u lympho tại phòng khám ngoại trú ung bướu khi chưa có các xét nghiệm cận lâm sàng hỗ trợ và cũng được làm xét nghiệm kháng thể kháng SSA, SSB để loại trừ hội chứng Sjögren. Nhờ hội chẩn với chuyên khoa miễn dịch và kết quả giải phẫu bệnh phù hợp, bệnh nhân đã được chẩn đoán đúng và điều trị kịp thời. Hiểu biết về IgG4 RD sẽ giúp các bác sĩ mở rộng danh sách chẩn đoán phân biệt bệnh u lympho, tiến hành các xét nghiệm cần thiết để loại trừ và xác định bệnh, từ đó giúp cho bệnh nhân tránh được những can thiệp phẫu thuật không đáng có, cũng như những ảnh hưởng tới tâm lý bệnh nhân và gia đình.

Corticosteroid là lựa chọn ưu tiên trong điều trị IgG4 RD ở người lớn, hầu hết có hiệu quả với liều prednisolone 0,5 – 1 mg/kg/ngày.⁶ Các báo cáo về điều trị IgG4 RD ở trẻ em cũng cho thấy prednisolone là lựa chọn ban đầu. Tuy chưa có đồng thuận về liều lượng cho trẻ em nhưng nhìn chung liều prednisolone 1 – 2 mg/kg/ngày là phù hợp và giảm dần liều tùy đáp ứng của bệnh nhân. Điều trị prednisolone thường đạt hiệu quả nhanh nhưng cần duy trì liều ban đầu trong 2 – 4 tuần. 83% số ca IgG4 RD ở trẻ em đáp ứng với điều trị prednisolone ban đầu nhưng chỉ 43% đáp ứng đầy đủ với

prednisolone đơn độc, còn lại đòi hỏi điều trị duy trì bằng các thuốc ức chế miễn dịch.⁷ Trong nghiên cứu ở người lớn, 25% bệnh nhân tái phát với điều trị prednisolone duy trì đơn thuần. Mycophenolate mofetil, azathioprine và methotrexate là các thuốc ức chế miễn dịch có hiệu quả trong 50% số trường hợp này.⁶

Gần đây, rituximab ngày càng được chứng minh có hiệu quả trong điều trị IgG4 RD, được khuyến cáo là liệu pháp điều trị thay thế đối với các trường hợp kháng trị.¹⁰ Điều trị immunoglobulin truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da đã được sử dụng thành công trong các bệnh lý viêm hoặc qua trung gian miễn dịch khác nhưng chưa được áp dụng trong IgG4 RD.

IV. KẾT LUẬN

IgG4 RD là bệnh có thể gây tổn thương ở nhiều cơ quan, nhưng viêm tuyến nước bọt là một trong những biểu hiện hay gặp nhất. Cần chú ý các đặc điểm gợi ý viêm tuyến nước bọt liên quan đến IgG4 (sưng cả hai bên, không đau, kéo dài trên 3 tháng, tăng bạch cầu ái toan, tăng nồng độ IgG, IgG4, IgE và giảm nồng độ bổ thể trong máu ngoại vi) để tránh nhầm lẫn với những bệnh lý có biểu hiện tương tự. Mặc dù bệnh hiếm gặp ở trẻ em nhưng cần chú ý để chẩn đoán và điều trị sớm tránh tình trạng tổn thương không hồi phục do xơ hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460-1471. doi:10.1016/S0140-6736(14)60720-0
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *NEngl J Med*. 2012;366(6):539-551. doi:10.1056/NEJMra1104650
3. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X,

Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(12):1203-1210. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.013

4. Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):95-101. doi:10.1097/BOR.0b013e3283413011

5. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. doi:10.1007/s10165-011-0571-z

6. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(7):1688-1699. doi:10.1002/art.39132

7. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14. doi:10.1186/s12969-016-0079-3

8. Li W, Chen Y, Sun Z-P, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1). doi:10.1186/s13075-015-0698-y

9. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-1192. doi:10.1038/modpathol.2012.72

10. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1171-1177. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206605

Summary

IgG4 RELATED SIALANDENITIS IN CHILDREN: A CASE REPORT

IgG4 related disease (IgG4RD) is a chronic fibro-inflammatory and immune-mediated disease mainly reported in adults but rarely in children. The disease is characterized by swelling or pseudotumoral lesions, with pathologically lymphoplasmocytic infiltration and high serum IgG4 concentration. We report a case in children with swelling of salivary glands and cervical lymphadenopathy for a year, initially suggesting lymphoma. Ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) revealed the enlargement of the left parotid gland and the submandibular glands. Hypocomplementemia and increased serum IgG4 (1616.9 mg/dL) and IgE (685.5 U/mL) concentrations were found. Anti-SSA and anti-SSB antibodies were negative. Histopathology of the salivary gland showed dense lymphoplasmacytic infiltrate with abundant IgG4-positive plasma cells, storiform fibrosis and obliterative phlebitis. Although IgG4RD is rare in children, clinicians should pay attention to the early diagnosis and treatment in order to avoid fibrosis and irreversible organ damage.

Keywords: IgG4 related disease, IgG4 related sialadenitis, children.