

DẤU HIỆU “LOLLIPOP” CỦA U NỘI MÔ MẠCH MÁU DẠNG BIỂU MÔ GAN (HEHE): BÁO CÁO CHÙM CA LÂM SÀNG

Nguyễn Minh Anh¹, Nguyễn Trung Kiên² và Phạm Hồng Đức^{1,3,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Ung bướu trung ương

³Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

U nội mô mạch máu dạng biểu mô (HEHE) là một bệnh lý hiếm gặp, khó phân biệt với hầu hết các khối u gan khác về mặt hình ảnh đơn thuần. Nhân 3 trường hợp, chúng tôi muốn nhấn mạnh các đặc điểm hình ảnh cần lưu ý về HEHE này. Trên CHT hoặc CLVT có tiêm thuốc tương phản thì tĩnh mạch, tổn thương u gan đã ỏ ngấm thuốc viên có dấu hiệu “kẹo mút” (“lollipop” sign) với u không ngấm thuốc (hình viên kẹo) và tĩnh mạch ngấm thuốc bị cắt cụt khi hướng tới u (hình que). Đây là dấu hiệu đặc trưng mà các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh cần phải tìm kiếm khi nghĩ đến bệnh này. Hơn nữa, nó cũng có thể là đặc điểm hỗ trợ cho các bác sĩ giải phẫu bệnh hướng đến chẩn đoán HEHE.

Từ khóa: U nội mô mạch máu dạng biểu mô, HEHE, khối u gan hiếm gặp, cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nội mô mạch máu dạng biểu mô gan (Hepatic epithelioid hemangioendothelioma - HEHE) là một bệnh ác tính mạch máu hiếm gặp (tỷ lệ mắc < 0,1/100.000 người).^{1,2} Đây là một khối u mạch máu mức độ thấp biểu hiện hành vi giữa u máu và u mạch máu.^{3,4} Tuy nhiên, do biểu hiện không điển hình và diễn biến lâm sàng không thể đoán trước nên không có phương pháp quản lý tiêu chuẩn nào cho những khối u như vậy.⁵

Nhân 3 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán bệnh này, chúng tôi muốn nêu bật những đặc điểm hình ảnh gợi ý chẩn đoán HEHE; trong đó có một dấu hiệu khá đặc hiệu - dấu hiệu kẹo mút (“lollipop” sign) trên ảnh cắt lớp vi tính (CLVT) có tiêm cản quang và trên ảnh cộng hưởng từ (CHT) có tiêm đối quang từ, nhằm gợi

ý chẩn đoán bệnh và giúp làm giảm phải chẩn đoán phân biệt nếu được đưa ra. Nó đại diện cho tĩnh mạch gan hoặc tĩnh mạch cửa và/hoặc các nhánh của chúng thuôn gọn và kết thúc tại hoặc ngay bên trong rìa của một tổn thương ngấm thuốc hoặc có thể không ngấm thuốc ở ngoại vi, được xác định rõ với vùng trung tâm vô mạch. Trong đó khối u không ngấm thuốc (hình viên kẹo) và tĩnh mạch bị tắc (hình que). Tĩnh mạch cắt cụt đột ngột ở rìa hoặc ngay trong rìa tổn thương (Hình 1); tĩnh mạch mà đi qua toàn bộ khối hoặc bị khối đè đẩy không được đưa vào dấu hiệu này.⁶ Tuy nhiên, chúng ta vẫn cần có bằng chứng mô bệnh học để chẩn đoán xác định.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

1. Ca lâm sàng số 1

Nam 62 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, có bệnh sử là một tháng nay đau bụng hạ sườn phải tăng dần. Bệnh nhân khám kiểm tra siêu âm phát hiện tổn thương gan đa ổ giảm âm có bờ rõ. Các xét nghiệm cho thấy chức năng gan, alpha fetoprotein (AFP) hay kháng nguyên

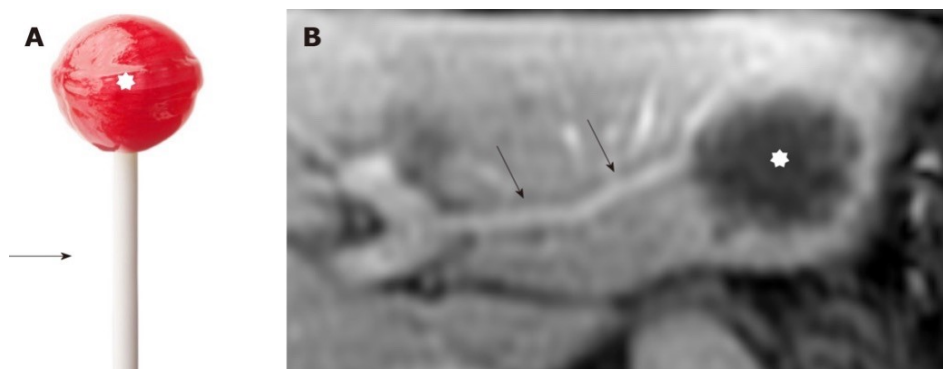
Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Đức

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phamhongduc@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 30/05/2024

Ngày được chấp nhận: 08/07/2024



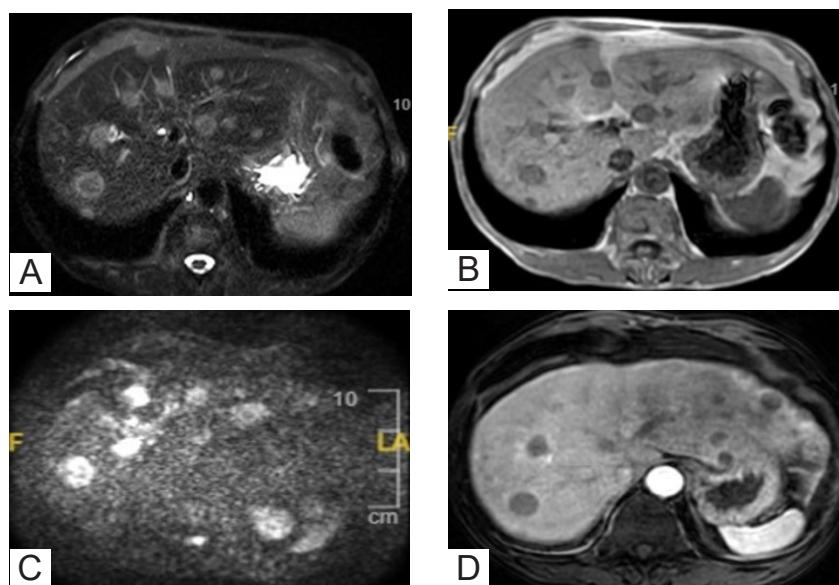
Hình 1. Đặc điểm hình ảnh u biểu mô mạch máu gan. A: Một cây kẹo mút; B: CHT T1 có tiêm đối quang từ. Khối biểu mô mạch máu gan (hình sao) với các tĩnh mạch cửa đi vào và kết thúc ở ngoại vi của tổn thương (mũi tên). Cấu hình này giống như một cây kẹo mút⁶

carbohydrate 19-9 (CA 19-9) đều âm tính. Bệnh nhân được nhập viện để đánh giá thêm.

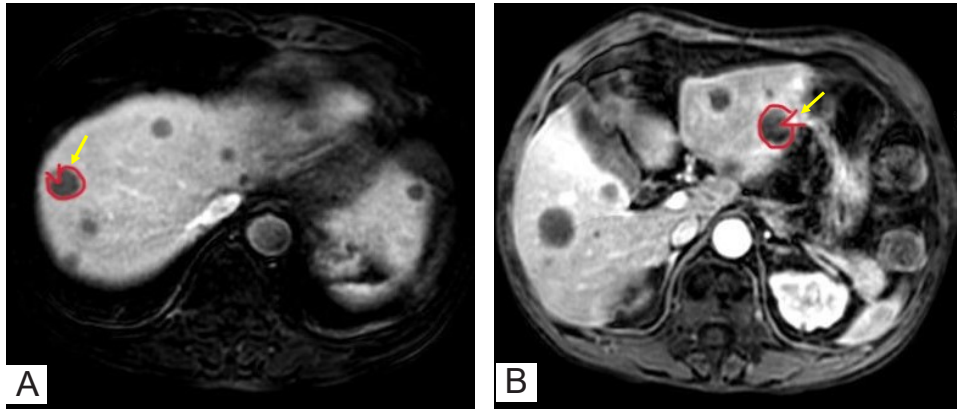
Bệnh nhân được chụp CHT, hình ảnh cho thấy các khối u gan đa ổ hai thùy, tăng tín hiệu trên ảnh T2W, giảm tín hiệu trên T1W, hạn chế khuếch tán mạnh trên DWI và bản đồ ADC, sau tiêm ngấm thuốc chủ yếu ngấm vùng ngoại vi (Hình 2). Chúng tôi khi đó quan sát kỹ lại đặc điểm hình ảnh trên phim chụp CHT, đặc biệt là thì muộn, thấy dấu hiệu “lollipop” xuất hiện tại

một số u gan gợi ý đến HEHE (Hình 3).

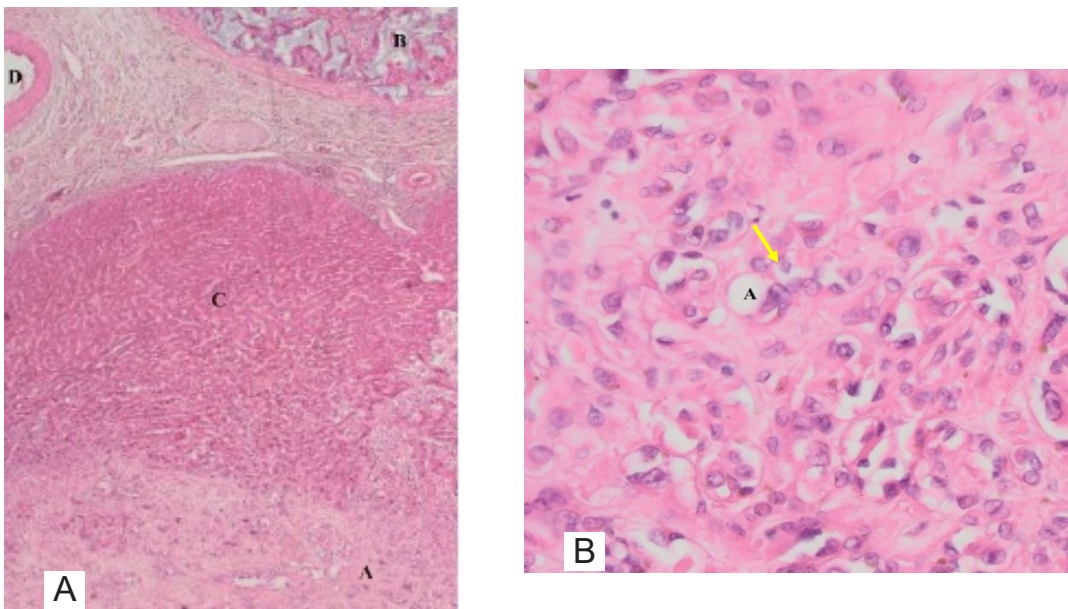
Bệnh nhân đã được sinh thiết u gan dưới hướng dẫn siêu âm, khối lớn nhất và gần bao gan phải. Kết quả mô bệnh học mô tả là sự tăng sinh mạch máu không điển hình, dương tính với nhuộm FLI-1, ERG và CD34 với đường viền không đều và tăng trưởng thâm nhiễm mô hình vào các khoang quanh khối u (H.4). Đây là những đặc điểm mô bệnh học của u nội mô mạch máu dạng biểu mô (HEHE).



Hình 2. Hình ảnh CHT gan, tổn thương đa ổ, tăng tín hiệu trên T2W xoá mỡ (A), giảm tín hiệu trên T1W (B), hạn chế khuếch tán trên DWI (C), và ngấm thuốc viền trên T1W có tiêm Gado (D)



Hình 3. CHT xung T1W có tiêm Gado, thì sớm (A) và thì muộn (B) cho thấy dấu hiệu “lollipop” tại u (mũi tên và u có khoanh đỏ)



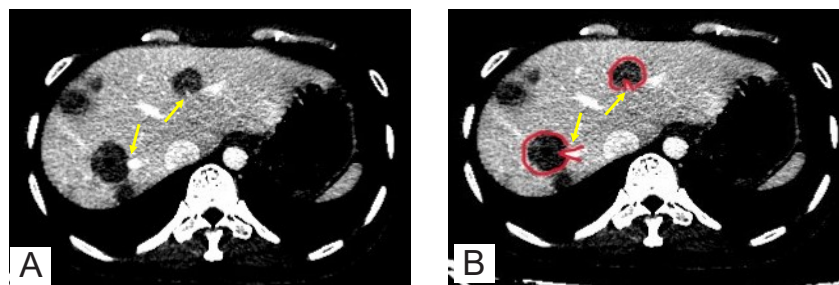
Hình 4. Hình ảnh mô bệnh học HEHE. A (nhuộm Hematoxylin & Eosin, x10): Vùng rìa có các tế bào u (A), bên cạnh là các mô gan lành tính (B) với xoang cửa bị huyết khối (C) và động mạch bình thường (D). B (H&E, x40): tế bào biểu mô có tế bào chất ưa eosin, có thể chứa không bào (mũi tên)

2. Ca lâm sàng số 2

Nữ 42 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, phát hiện tình cờ khi khám sức khỏe định kỳ các khối nốt giảm âm bờ rõ trên siêu âm. Các xét nghiệm máu, chức năng gan thận hoàn toàn bình thường.

Bệnh nhân được chụp phim CLVT gan có

tiêm cản quang 3 thì để đánh giá tổn thương. Kết quả có mô tả dấu hiệu “lollipop” tại tổn thương gan (Hình 5). Sinh thiết khối lớn nhất và gần bao gan phải bằng kim lõi chẩn đoán xác định là HEHE.

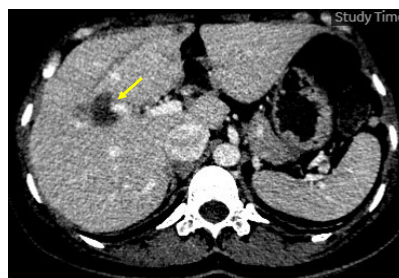
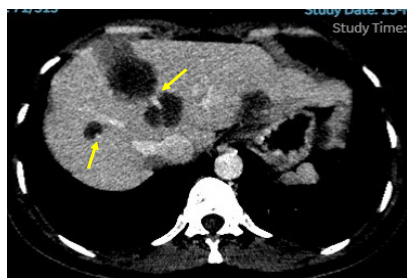


Hình 5. CLVT có tiêm cản quang thì tĩnh mạch. Tổn thương gan đa ổ ngấm thuốc viền, bờ tương đối rõ nét, trung tâm giảm tỷ trọng và ngấm thuốc kém. Có dấu hiệu cắt cụt nhánh tĩnh mạch cửa tại u - dấu hiệu “lollipop” (mũi tên và u có khoanh đỏ ở hình B)

3. Ca lâm sàng số 3

Nữ 35 tuổi đến khám vì đau hạ sườn phải và gầy sút cân 3 tháng nay. Bệnh nhân được siêu âm kiểm tra phát hiện tổn thương gan đa ổ, giảm âm so với nhu mô gan. Các xét nghiệm máu, chức năng gan thận hoàn toàn bình thường.

Bệnh nhân được chụp CLVT gan có tiêm 3 thì để đánh giá tổn thương, hình ảnh cho thấy dấu hiệu “lollipop” tại tổn thương gan (Hình 6). Sinh thiết khối lớn nhất và gần bao gan phải. Kết quả mô bệnh học chẩn đoán xác định là HEHE.



Hình 6. CLVT có tiêm cản quang thì tĩnh mạch mô tả các tổn thương gan (tương tự như của BN ở hình 4) và có dấu hiệu “lollipop” (mũi tên)

Các dữ liệu lâm sàng và xét nghiệm của cả ba bệnh nhân này được lấy trên hồ sơ bệnh án. Thực tế quy trình chẩn đoán khá đơn giản, triệu chứng lâm sàng không rõ, phát hiện nhờ siêu âm kiểm tra có đa khối giảm âm ở gan, vào viện làm các xét nghiệm cơ bản về gan đồng thời chụp CLVT hoặc CHT. Tất cả đều làm sinh thiết để khẳng định chẩn đoán.

III. BÀN LUẬN

Bệnh nhân mắc HEHE thường đến khám với các triệu chứng không đặc hiệu như đau hạ sườn phải, khó chịu ở bụng trên, sụt cân,

đau lưng hoặc khó chịu; tuy nhiên, có tới 25% không có triệu chứng. HEHE phổ biến ở phụ nữ hơn nam giới (tỷ lệ 3:2), với độ tuổi trung bình khi chẩn đoán là 42 tuổi.⁵

Siêu âm là phương pháp tiếp cận ban đầu, có vai trò trong việc phát hiện tổn thương. Biểu hiện HEHE trên siêu âm thường là tổn thương gan đa ổ, giảm âm, bờ ranh giới tương đối rõ. HEHE thường bị bỏ qua như một chẩn đoán phân biệt đối với một loại tổn thương gan thường gặp khác. Một nghiên cứu tài liệu trước đây đã xác định rằng 60 - 80% bệnh nhân HEHE ban đầu bị chẩn đoán sai.³ Tỷ lệ chẩn

đoán sai cao có thể do nhiều yếu tố như tỷ lệ mắc bệnh thấp, đặc điểm lâm sàng không đặc hiệu, hình ảnh không điển hình có thể gặp trong các bệnh lý khác, từ đó góp phần gây ra sai sót trong chẩn đoán ban đầu.

CHT hoặc CLVT có tiêm chất tương phản là phương pháp hữu ích nhất, giúp hỗ trợ phân biệt HEHE với các khối gan khác. Phần lớn HEHE là tổn thương đa ổ, phân bố chủ yếu tại vị trí ngoại vi, thường kéo đến sát bao gan và có sự co kéo bao gan.⁷ Trên CHT, HEHE biểu hiện là tổn thương tăng tín hiệu cao trên T2W, giảm tín hiệu trên T1W.⁸ Ở giai đoạn gan mật, HEHE có thể biểu hiện “dấu hiệu kẹo mút” (Hình 1).⁶ Theo nghiên cứu của Ahmad I. Alomari và cộng sự (2006), có 4/4 bệnh nhân mắc HEHE có dấu hiệu đặc hiệu này, tỷ lệ xuất hiện dấu hiệu “lollipop” trên bệnh nhân được chẩn đoán HEHE là 100%.⁹ Một nghiên cứu khác của Lianmei Luo và cộng sự (2023), nghiên cứu hồi cứu trên 15 bệnh nhân được chẩn đoán HEHE, có 5/15 bệnh nhân có dấu hiệu “lollipop” chiếm 33,3%, trong đó tỷ lệ phát hiện trên CLVT là 22,2% và tỷ lệ phát hiện trên CHT là 50%.¹⁰ Như vậy, dấu hiệu “kẹo mút” này chỉ có thể gặp, chứ không phải tất cả các trường hợp HEHE đều có. Mặt khác, HEHE có đặc điểm chính là tổn thương đa ổ và đa kích thước, nên chỉ cần thấy ít nhất một hình “kẹo mút” cũng đủ để hướng tới HEHE, thông thường khối u lớn thì sẽ dễ phát hiện hơn. Trong một số trường hợp không điển hình trên các lớp cắt trục của CLVT hoặc CHT tiêm thuốc, có thể thấy rõ hơn bằng cách dựng hình trên mặt phẳng khác bổ sung.

Mặc dù dấu hiệu hình ảnh này có thể hỗ trợ chẩn đoán, nhưng bác sĩ chẩn đoán hình ảnh chưa có kinh nghiệm hoặc chưa chuyên sâu về hình ảnh bệnh lý gan mật thì cũng khó chẩn đoán được HEHE. Do đó, HEHE thường bị xác định nhầm là các khối u khác có tỷ lệ mắc cao hơn và đặc điểm hình ảnh tương tự, thông

thường là di căn gan đa ổ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đường mật hoặc ung thư mạch máu. Để chẩn đoán xác định, cần sinh thiết kim lõi khối u gan dưới hướng dẫn của siêu âm. Đây là thủ thuật được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm. Trên siêu âm các khối thường có đặc điểm giảm âm rõ và có thể có ít âm hơn ở trung tâm do hoại tử (hình bia bắn), vì vậy khi chọc cần hướng kim sinh thiết ở rìa khối. Do tổn thương này thường đa khối nên có thể lựa chọn khối u ở vị trí và đường tiếp cận an toàn nhất, là khối được quan sát rõ nhất trên siêu âm, và thường là khối lớn nhất và nằm sát bao gan nhất. Nhờ vậy, rất hiếm gặp biến chứng nào như trong ba trường hợp của chúng tôi. Các nghiên cứu về bệnh này đều được chẩn đoán bằng mô bệnh học và không có ca nào mô tả là có biến chứng do sinh thiết.^{9,10}

Về mặt mô bệnh học, tổn thương HEHE cho thấy một mô hình phân vùng đặc trưng của tế bào: vùng rìa u nhiều tế bào biểu mô, hình sao, thoi; trong đó tế bào chất ưa eosin và có thể thấy không bào của nội bào chất (“blister cells” – “tế bào phòng”); cấu trúc tiểu thùy vẫn còn nguyên vẹn, với các nhánh cửa được bảo tồn (Hình 4). Phần lớn các khối u HEHE nhuộm màu dương tính với kháng nguyên liên quan đến yếu tố VIII, cũng như các dấu hiệu tế bào nội mô (CD31 và CD34), phù hợp với nguồn gốc mạch máu của khối u.¹¹ Tuy nhiên, hóa mô miễn dịch này không được thực hiện thường xuyên và đòi hỏi các bác sĩ giải phẫu bệnh phải nghĩ tới chẩn đoán HEHE.

Nhiều phương thức điều trị có thể được sử dụng để điều trị HEHE, nhưng do diễn biến lâm sàng của bệnh không thể đoán trước nên phác đồ tiêu chuẩn vẫn chưa được đưa ra một cách cụ thể.³ Hóa trị, xạ trị và liệu pháp miễn dịch nằm trong số các liệu pháp được sử dụng để kiểm soát HEHE; tuy nhiên, rất khó để đánh giá toàn diện hiệu quả của chúng vì bằng chứng

về hiệu quả của chúng còn hạn chế do tỷ lệ mắc bệnh thấp. Hơn nữa, việc ức chế sự hình thành mạch trong khối u thông qua sự can thiệp vào con đường yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) đã được đề xuất như một phương pháp điều trị tiềm năng.¹²

Ghép gan và cắt bỏ gan là những lựa chọn duy nhất có khả năng chữa khỏi bệnh.¹³ Kết quả điều trị khác nhau giữa các bệnh nhân, theo các nghiên cứu chỉ ra rằng, tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 48 - 55% sau cắt bỏ khối u.⁵ Trong một số trường hợp, nút mạch hóa chất (TACE) được sử dụng như đơn trị liệu hoặc hỗ trợ cho việc cắt bỏ gan. Tính triệt để của việc cắt bỏ là rất quan trọng, vì HEHE có tái phát nhanh nếu diện cắt không hoàn toàn, do các chất tác nhân trung gian tái tạo mô gan kích thích sự phát triển của khối u.

IV. KẾT LUẬN

U nội mô mạch máu dạng biểu mô (HEHE) là một bệnh lý hiếm gặp, khó phân biệt với hầu hết các khối u gan khác. Do vậy, trong thực hành bác sĩ chẩn đoán hình ảnh cũng cần phải có hiểu biết về bệnh này cùng với ghi nhận các dấu hiệu đặc trưng, đặc biệt là dấu hiệu “lollipop” trên CHT hoặc CLVT có tiêm thuốc tương phản thì tĩnh mạch. Đây cũng có thể là đặc điểm gợi ý cho các bác sĩ giải phẫu bệnh định hướng được hình ảnh mô bệnh học của HEHE.

Lời cảm ơn

Tôi xin chân thành cảm ơn các đồng nghiệp tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện K3 đã giúp đỡ tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Xung đột lợi ích và tài chính: Không.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kou K, Chen YG, Zhou JP, et al. Hepatic epithelioid hemangiopericytoma: Update on

diagnosis and therapy. *World J Clin Cases*. 2020 Sep 26;8(18):3978-3987. doi: 10.12998/wjcc.v8.i18.3978.

2. Van Rosmalen BV, Verheij J, Phoa SSKS, et al. Hepatic epithelioid haemangiopericytoma (HEHE): a diagnostic dilemma between haemangioma and angiosarcoma. *BMJ Case Rep*. 2017 Nov 3;2017:bcr2017220687. doi: 10.1136/bcr-2017-220687.

3. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangiopericytoma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2108-21. doi: 10.1002/cncr.22225.

4. Antonescu C. Malignant vascular tumors - an update. *Mod Pathol*. 2014 Jan;27 Suppl 1:S30-8. doi: 10.1038/modpathol.2013.176.

5. Makhlouf HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangiopericytoma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer*. 1999 Feb 1;85(3):562-82. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<562::aid-cncr7>3.0.co;2-t.

6. Virarkar M, Saleh M, Diab R, et al. Hepatic Hemangiopericytoma: An update. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(3):248-266. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i3.248

7. Epelboym Y, Engelkemier DR, Thomas-Chausse F, et al. Imaging findings in epithelioid hemangiopericytoma. *Clin Imaging*. 2019 Nov-Dec;58:59-65. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.06.002.

8. Lv Peng, Lin Jiang. MRI findings of a hepatic epithelioid hemangiopericytoma. *Quant Imaging Med Surg*. 2012 Sep;2(3):237-8. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2012.07.01.

9. Alomari AI. The lollipop sign: A new cross-sectional sign of hepatic epithelioid hemangiopericytoma. *Eur J Radiol*. 2006 Sep;59(3):460-4. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.03.

022.

10. Luo L, Cai Z, Zeng S, et al. CT and MRI features of hepatic epithelioid haemangioendothelioma: a multi-institutional retrospective analysis of 15 cases and a literature review. *Insights Imaging*. 2023 Jan 5;14(1):2. doi: 10.1186/s13244-022-01344-y.

11. Studer LL, Selby DM. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Feb;142(2):263-267. doi: 10.5858/arpa.2016-0171-RS.

12. Soape MP, Verma R, Payne JD, et al. Treatment of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: Finding Uses for Thalidomide in a New Era of Medicine. *Case Rep Gastrointest Med*. 2015;2015:326795. doi: 10.1155/2015/326795.

13. Mehrabi A, Kashfi A, Schemmer P, et al. Surgical treatment of primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Transplantation*. 2005 Sep 27;80(1 Suppl):S109-12. doi: 10.1097/01.tp.0000186904.15029.4a

Summary

“LOLLIPOP” SIGN OF HEPATIC EPITHELIROID HEMANGIOENDOTHELIOMA: A CASE SERIES

Epithelioid hemangioendothelioma (HEHE) is a rare hepatic neoplasm that poses significant diagnostic challenges due to its imaging similarities with other liver tumors. This report aims to elucidate the distinctive radiological features of HEHE using three illustrative cases. On MRI or CT with contrast enhancement during the venous phase, HEHE typically presents as multifocal liver lesions exhibiting peripheral enhancement. A notable diagnostic indicator is the “lollipop” sign, characterized by a non-enhancing tumor mass (representing the candy) and an adjacent truncated, enhancing vein (representing the stick). This sign is crucial for radiologists to identify when evaluating potential HEHE. This imaging feature can also aid pathologists in the histopathological confirmation of HEHE.

Keywords: Hepatic epithelioid hemangioendothelioma, HEHE, rare hepatic tumors, MSCT, MRI.